



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار-عنابة
UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR -ANNABA -

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE, MODELISATION ET OPTIMISATION DES
PROCEDES CHIMIQUES

THESE

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

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie organique

THEME

**Synthèse des molécules d'intérêt biologique selon la
réaction multi composants et bio activité des molécules**

Par : Mr. Ahmed Yasmine BENZAIM

Devant le jury

M^{me}. Chahra BIDJOU-HAIOUR	Président	Pr. Université Badji Mokhtar - Annaba
Mr. Abbes BOUKHARI	Directeur de thèse	Pr. Université Badji Mokhtar - Annaba
Mr. Zinelaabidine CHERAIET	Co-directeur de thèse	MCA. Université Larbi Tebessi - Tebessa
Mr. Neji BESBES	Examineur	Pr. CNRSM- Technopôle Bordj Cedria -Tunis
Mr. Mourad BOUKACHABIA	Examineur	MCA. Université Badji Mokhtar - Annaba
Mr. Faouzi GUENADIL	Examineur	MCA. Université Chadli Bendjedid El-Tarf
Mr. Hacem K'TIR	Membre invité	MCA. Université Badji Mokhtar - Annaba

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de synthèse Organique, Modélisation et Optimisation des Procédés chimiques (LOMOP) sous la supervision de la nouvelle directrice Pr. C. Bidjou-Haiour et de l'ancien directeur Pr. A. BOUKHARI.

À l'issue de cette aventure enrichissante et parfois tumultueuse, je ressens le besoin profond d'exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers Monsieur **Abbes BOUKHARI**, Professeur à l'université d'Annaba et directeur de cette thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, de m'avoir accordé son encadrement professionnel ainsi que sa confiance et pour m'avoir guidé dans mon travail tout au long de ces années. Son soutien moral, ainsi que l'enrichissement scientifique qu'il m'a offert tout au long de ces années passées au laboratoire, constituent des atouts inestimables.

Je tiens à remercier vivement Monsieur **Zinelaabidine CHERAIET**, Maître de conférences à l'université de Tébessa et co-directeur de cette thèse, pour son encadrement exceptionnel, ses conseils éclairés et avisés et son soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Ses compétences, ses précieux conseils, sa disponibilité, sa gentillesse à mon égard, sa passion contagieuse pour la recherche et son engagement envers l'excellence m'ont inspiré et motivé à donner le meilleur de moi-même.

Je tiens à remercier chaleureusement Madame **Chahra BIDJOU-HAIOUR**, Professeure à l'université d'Annaba, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, de s'être intéressée à ce travail et le temps qu'elle y a consacré.

Je voudrais remercier Monsieur **Neji BESBES**, Professeur au centre national de recherches en sciences des matériaux du technopôle Bordj Cedria à Tunis, d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Je suis très heureux de bénéficier de ses recommandations et de ses commentaires.

Mes profonds remerciements vont à Monsieur **Mourad BOUKACHABIA**, Maître de conférences à l'université d'Annaba, pour avoir accepté de participer à ce jury et d'examiner ce travail. Je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance pour cette marque d'intérêt.

Mes plus vifs remerciements vont à Monsieur **Faouzi GUENADIL**, Maître de conférences à l'université d'El-Tarf, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer les travaux de ma thèse. Je suis honoré et tiens à lui exprimer mon plus profond respect.

Que Monsieur **Hacen K'TIR**, Maître de conférence à l'université d'Annaba, trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour avoir accepté notre invitation en participant dans le jury de cette thèse.

Je suis très reconnaissant envers Madame **Samia GUEZANE LAAKOUD**, Professeure à l'université d'Annaba ainsi que Madame **Mabrouka BOUACHA**, Maître de conférences à l'université d'Annaba, pour leurs précieuses aides dans les études menées en collaboration, pour leurs encouragements et leurs conseils avisés.

Je tiens également à remercier Madame **Samira SOUILAH**, Professeure à l'université d'Annaba, Madame **Azza LAHIOUAL**, Maître de conférences à l'université d'Annaba, Monsieur **Noureddine AOUF**, Professeur à l'université d'Annaba, Madame **Malika BERREDJEM**, Professeure à l'université d'Annaba, Madame **Robila BELGHICHE**, Professeure à l'université d'Annaba ainsi que le Docteur **Ali DEKIR** pour la disponibilité qu'ils ont toujours manifesté à mon égard, pour leurs encouragements constants et pour leurs aides précieuses lors des différentes étapes de cette recherche.

Je souhaite également remercier mes enseignants, mes collègues et amis du laboratoire LOMOP pour nos collaborations, nos échanges enrichissants et nos discussions stimulantes. Les rires partagés et les défis surmontés ensemble resteront gravés dans ma mémoire.

Mes remerciements vont à tous ceux qui m'ont ouvert leurs bras, m'ont accueilli et m'ont aidé lors de mon stage à l'université El-Manar de Tunis ainsi que le CNRSM du technopôle de Bordj Cedria.

Le plaisir de l'étude et de la recherche a parfois été obscurci par de longs moments de doutes. Pour leur aide, leur soutien ou tout simplement leur présence pendant ces

périodes, je veux dire ici ma profonde reconnaissance envers tous mes camarades : **I. HAMHOUM, A. ZADEM, F. LOULOU, I. GRIB, Z. AOUF, S. RAZI, A. BOUZINA, B. BELHANI, M. AISSAOUI, N. DADDA, H. HADDAG, R. BENABBAS, A. SBARTAI, F.Z. BELKACEMI, A. KHEROUF, M. KHEROUF, A. BOUAKKADIA, H. BOUAKKADIA, S. HESSAINIA, H. BENTOUMI, S. BENDEBANE, N. BENAMARA ainsi que K. ABDERRAHIM.**

Mes vifs remerciements au personnel du CRAPC Bou Ismail pour les analyses spectrales.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous mes enseignants de la maternelle à l'université ainsi que toutes les personnes qui m'ont appris une leçon, qu'elle soit formelle ou informelle. Chaque interaction a contribué à mon développement personnel et professionnel. Que ce soit par un conseil avisé, un partage d'expérience ou un simple mot d'encouragement, vous avez tous laissé une empreinte indélébile dans ma vie.

Je n'oublie pas de remercier les techniciens de laboratoire du département de chimie pour leur soutien technique, l'équipe administrative du département, les techniciens de surface pour avoir maintenu un environnement de travail propre ainsi que les agents chargés de la sécurité.

Avant de finir, je ne peux oublier ma **chère maman**, mon **cher papa** et mon **cher petit frère**, dont l'amour et le soutien inconditionnels m'ont porté tout au long de cette expérience. Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour avoir été mes piliers dans les moments de doute et mes plus grands supporters lors des succès. Votre foi en moi et vos encouragements ont été une source constante et inestimable de motivation tout au long de cette aventure. Mes remerciements s'étalent à mon **meilleur ami** qui n'a cessé de m'encourager et de me motiver ainsi qu'à tous mes amis et ma famille proche.

Enfin, je tiens à adresser un remerciement particulier à toutes celles et ceux que j'ai pu oublier de mentionner ici. Votre contribution a été précieuse, même si je n'ai pas eu l'occasion de le dire directement. Chaque geste de soutien, chaque mot d'encouragement a compté et a contribué à faire de ce projet une réalité. Ce travail est le fruit d'un effort collectif et je suis honoré d'avoir pu compter sur vous tout au long de ce voyage, **MERCI** du fond du cœur.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mon père :

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Ton soutien indéfectible est une lumière dans tout mon parcours. Tu m'as inculqué le savoir vivre, le savoir être et le savoir-faire, tu m'as inscrit à l'école et veillé au jour le jour à ma réussite. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.

A ma mère :

Maman, toi qui as consacré toute ta vie pour nous, ce travail est le tien. L'amour, la tendresse, la bonne éducation dont j'ai bénéficié de toi, ton soutien moral et financier inestimable ainsi que tes bénédictions ont fait ce que je suis aujourd'hui. Femme au cœur d'Or, les mots me manquent pour exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance. Ce travail est l'œuvre de tes conseils et de ton attachement infini à l'éducation de tes enfants.

A mon frère « Amine » :

A tous les moments d'enfance passés avec toi et en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apportée. Tu m'as soutenu, réconforté, encouragé et été présent à mes côtés tout au long de ce parcours. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A mon meilleur ami « Naoufel » :

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. Ta loyauté, ton soutien et ta capacité à me faire rire dans les moments de doute ont été des éléments essentiels de cette aventure.

A mes défuntes grands-mères :

Pour vos âmes pures et votre amour inconditionnel qui ont illuminé ma vie. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles, des leçons de sagesse et une force intérieure qui m'accompagnent chaque jour. Cette thèse est dédiée à votre mémoire, en hommage à tout ce que vous avez fait pour moi.

Et à tous ceux qui me sont chers

Résumé

Dans la première partie de notre travail, vu l'importance sur le plan pharmacologique et chimique des dérivés des α -aminophosphonates, et dans le but de synthétiser une nouvelle classe de molécules à activité antimicrobienne nous avons rapporté la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates **2(a-j)** et **4(a-e)** *via* la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields, et ceci, en présence du liquide ionique TEAA et sans solvant. Ces produits ont été obtenus avec de très bons rendements dans des conditions optimales. Leurs structures ont été confirmées par différentes méthodes spectroscopiques. Tous les composés synthétisés ont été évalué *in vitro* pour leur activité antibactérienne contre les bactéries à Gram-positifs (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) et pour leur activité antifongique contre un champignon (*Candida albicans* ATCC 10231). Les résultats ont montré que la plupart des composés testés ont montré de bonnes activités inhibitrices contre les bactéries par rapport aux standards (la Pénicilline G et l'Amphotéricine B). Les composés 2i, 2j et 4e ont montré une meilleure activité par rapport aux autres composés contre toutes les souches testées. Une étude DFT a été effectuée et nous a montré que la présence de groupements donneurs d'électrons présente une activité biologique plus élevée contrairement aux électroattracteurs. Nous avons également effectué une étude ADMET ainsi qu'un docking moléculaire. Le radar de la biodisponibilité nous a indiqué que plusieurs molécules synthétisées répondaient favorablement au test « drug-likeness » des ligands et nous a confirmé qu'ils étaient des médicaments potentiellement efficaces.

Dans la deuxième partie, vu l'intérêt que porte les chimistes à la chimie verte qui émerge comme une approche prometteuse pour réduire les effets néfastes de la chimie traditionnelle, nous avons rapporté l'optimisation d'une série d' α -aminophosphonates **4(a-l)** effectuée dans un Natural Deep Eutectic Solvent (NaDES) en tant que catalyseur et solvant naturel. Les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements et leurs structures ont été confirmées par différentes méthodes spectroscopiques.

Mots clés : α -aminophosphonates, liquide ionique, activité antibactérienne, activité antifongique, DFT, docking moléculaire, ADMET, Natural Deep Eutectic Solvent, Kabachnik-Fields.

Abstract

In the first part, given the pharmacological and chemical importance of α -aminophosphonate derivatives, and with the aim of synthesizing a new class of molecules with antimicrobial activity we reported the synthesis of a new series of α -aminophosphonates **2(a-j)** and **4(a-e)** via the “one-pot” Kabachnik-Fields reaction in the presence of TEAA ionic liquid and without solvent. These products were obtained in very good yields under optimal conditions. Their structures were confirmed by various spectroscopic methods. All the compounds synthesized were evaluated *in vitro* for their antibacterial activity against Gram-positive bacteria (Staphylococcus aureus ATCC 25923, Staphylococcus aureus ATCC 29213, Enterococcus faecalis ATCC 29212) and for their antifungal activity against a fungus (Candida albicans ATCC 10231). The results showed that most of the compounds tested showed good inhibitory activities against bacteria compared with the standards (Penicillin G and Amphotericin B). Compounds 2i, 2j and 4e showed better activity than the other compounds against all the strains tested.

A DFT study was carried out, showing that the presence of electron-donating groups, in contrast to electron-withdrawing groups, results in higher biological activity. We also carried out an ADMET study and a molecular docking simulation. The bioavailability radar indicated that several of the molecules synthesized responded favorably to the ligand drug-likeness test, confirming them as potentially effective drugs.

In the second part, in view of chemists emerging interest in green chemistry as a promising approach to reducing the harmful effects of traditional chemistry, we reported the optimization of a serie of α -aminophosphonates **4(a-l)** carried out in a Natural Deep Eutectic Solvent (NaDES) as both catalyst and natural solvent. The products were obtained in excellent yields and their structures confirmed by various spectroscopic methods.

Key words: α -aminophosphonates, ionic liquid, antibacterial activity, antifungal activity, DFT, molecular docking, ADMET, Natural Deep Eutectic Solvent, Kabachnik-Fields.

ملخص

في الجزء الأول، وبالنظر إلى الأهمية الدوائية والكيميائية لمشتقات ألفا-أمينوفوسفونات، وبهدف تصميم وصناعة سلسلة جديدة من الجزيئات ذات النشاط المضاد للميكروبات، قمنا بتطوير سلسلة جديدة من ألفا-أمينوفوسفونات **2(a-z)** عن طريق تفاعل Kabachnik-Fields "one-pot" في وجود السائل الأيوني TEAA وبدون مذيب. تم الحصول على هذه المنتجات بمرادوية جيدة جدًا في ظل الظروف المثلى كما تم تأكيد بنيتها بطرق التحليل الطيفي المختلفة. تم تقييم جميع المركبات التي تم توليفها في المختبر لنشاطها المضاد للبكتيريا ضد البكتيريا موجبة الجرام (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ولنشاطها المضاد للفطريات ضد الفطريات (*Candida albicans* ATCC 10231) أظهرت النتائج أن معظم المركبات التي تم اختبارها أظهرت نشاطًا مثبًطًا جيدًا ضد البكتيريا مقارنةً بالمعايير (la Pénicilline G et l'Amphotéricine B) أظهرت المركبات 2j, 2i, و 4e نشاطًا أفضل من المركبات الأخرى ضد جميع السلالات المختبرة.

تم إجراء دراسة نظرية الكثافة الوظيفية وأظهرت لنا أن وجود المجموعات العطرية المانحة للإلكترونات لها نشاط بيولوجي أعلى من المجموعات المتقبلة للإلكترونات كما أجرينا أيضًا دراسة ADMET (امتصاص، توزيع، إخراج، إخراج الأدوية / السمية) ومحاكاة للالتحام الجزيئي. وأشار رادار التوافر البيولوجي إلى أن العديد من الجزيئات التي تم تصنيعها استجابت بشكل إيجابي لاختبار تشابه الربط مع الأدوية وأكدت أنها أدوية فعالة محتملة.

في الجزء الثاني، ونظرًا للاهتمام الذي أبداه الكيميائيون بالكيمياء الخضراء التي بدأت تظهر كنهج واعد للحد من الآثار الضارة للكيمياء التقليدية، قمنا بتحسين سلسلة من ألفا-أمينوفوسفونات **4(a-l)** في مذيب طبيعي عميق الانصهار (NaDES) كمحفز ومذيب طبيعي. تم الحصول على المنتجات بمرادوية ممتازة وتم تأكيد بنيتها بطرق التحليل الطيفي المختلفة.

الكلمات المفتاحية: ألفا-أمينوفوسفونات، السائل الأيوني، النشاط المضاد للبكتيريا، النشاط المضاد للفطريات، DFT، محاكاة الالتحام الجزيئي، ADMET، المذيب الطبيعي العميق الانصهار، Kabachnik-Fields.

Table des matières

Remerciement.....	I
Dédicace.....	IV
Résumé.....	V
Abstract	VI
ملخص.....	VII
Table des matières.....	VIII
Liste des schémas.....	XIV
Liste des figures.....	XVII
Liste des tableaux.....	XX
Liste des abréviations.....	XXII
Introduction générale.....	01

Partie 01 :

Chapitre I

Etat des lieux bibliographique sur la chimie verte, les solvants verts, la catalyse et la RMC

Introduction.....	05
I.1. La chimie verte, le nouvel eldorado	05
I.1.1 Historique.....	05
I.1.2. Apparition et définition du développement durable.....	06
I.1.3. Apparition et définition de la chimie verte.....	07
I.1.4. Les 12 principes de la chimie verte.....	08
I.2. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires.....	09
I.2.1. Synthèse organique en présence de solvants verts.....	09
I.2.1.1. Synthèse organique dans l'eau.....	09
I.2.1.2. Synthèse organique dans les liquides ioniques	13
I.2.1.3. Synthèse organique dans les solvants fluorés.....	16
I.2.1.4. Synthèse organique dans les carbonates organiques.....	17
I.2.1.5. Synthèse organique dans le CO₂ supercritique.....	18
I.2.1.6. Synthèse organique dans les biosolvants.....	19

I.2.2. Synthèse organique sans solvants.....	20
I.2.2.1. Méthodes classiques.....	21
I.2.2.2. Photochimie.....	21
I.2.2.3. Mécanochimie.....	23
I.3. Amélioration des rendements énergétiques.....	25
I.3.1. Synthèse sous irradiation micro-ondes.....	25
I.3.1.1. Principe d'activation par micro-ondes.....	26
I.3.1.2. Quelques exemples de réactions effectuées sous irradiations micro-ondes.....	27
I.3.2. Synthèse sous ultrasons (Sonochimie).....	28
I.3.2.1. Principe et importance.....	29
I.3.2.2. Quelques exemples de réactions effectuées sous ultrasons.....	30
I.4. La catalyse.....	31
I.4.1. Principe de la catalyse.. ..	33
I.4.2. Classification et types de catalyse.....	34
I.4.3. Récupération et recyclage d'un catalyseur.....	36
I.4.4. L'utilisation des liquides ioniques comme catalyseur.....	37
I.5. Les réactions multicomposants.....	37
I.5.1. Définition.....	37
I.5.2. Historique.....	38
Conclusion.....	41

Chapitre II

Etude bibliographique sur les organophosphorés et les α -aminophosphonates

Introduction.....	43
II.1. Généralités sur les organophosphorés.....	44
II.2. Les phosphonates.....	44
II.2.1. Propriétés et utilisation des phosphonates.....	45
II.2.2. Réactivité des phosphonates.....	46
II.2.3. Dégradation des phosphonates.....	47
II.2.4. Méthodes d'accès aux phosphonates.....	48

II.2.4.1. Réaction de Michaelis-Becker.....	48
II.2.4.2. Réaction de Michaelis-Arbuzov.....	49
II.2.4.3. Réaction d'Abramov.....	49
II.2.4.4. Réaction de Pudovik.....	49
II.2.4.5. Réaction de Kabachnik-Fields.....	50
II.2.4.6. Autres méthodes.....	50
II.2.5. Dérivés des phosphonates.....	51
II.2.5.1. Les α -aminophosphonates.....	51
II.2.5.2. Les α -amidophosphonates.....	52
II.2.5.3. Les α -hydroxyphosphonates.....	52
II.2.5.4. Les α -acyloxyphosphonates.....	53
II.2.5.5. Les bisphosphonates et les bis- α -aminophosphonates.....	53
II.2.5.6. Les nucléosides phosphonates.....	55
II.2.5.7. Les polyphosphonates.....	55
II.3. Les α -aminophosphonates.....	56
II.3.1. Utilité et importance des α -aminophosphonates.....	56
II.3.2. Intérêt pharmacologique et activités biologiques.....	57
II.3.2.1. α -aminophosphonates comme agent antitumoraux.....	58
II.3.2.2. α -aminophosphonates comme agent antifongiques.....	59
II.3.2.3. α -aminophosphonates comme agent antioxydants.....	60
II.3.2.4. α -aminophosphonates comme agent anti-inflammatoires.....	60
II.3.2.5. α -aminophosphonates comme agent antiviraux.....	61
II.3.2.6. α -aminophosphonates comme agent antibactériens.....	62
II.3.2.7. α -aminophosphonates comme agent insecticides.....	63
II.3.2.8. α -aminophosphonates comme agent inhibiteurs sur les cholinestérases.....	64
II.3.2.9. α -aminophosphonates comme agent inhibiteurs potentiels de la SARS- CoV-2.....	65
II.3.3. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates.....	65
II.3.3.1. Réaction de Pudovik.....	66
II.3.3.2. Réaction de Mitsunobu.....	67

II.3.3.3. Réaction de Kabachnik-Fields.....	68
II.3.4. Méthodes de synthèse verte des α -aminophosphonates.....	69
II.3.4.1. Synthèse d' α -aminophosphonates sous micro-ondes.....	69
II.3.4.2. Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons.....	70
II.3.4.3. Synthèse d' α -aminophosphonates dans les liquides ioniques.....	70
II.3.4.4. Synthèse d' α -aminophosphonates dans les solvants eutectiques profonds (DES).....	72
II.3.5. Réactivités des α -aminophosphonates.....	73
Conclusion.....	74

Chapitre III

Résultats et discussions

III.1. Préparation des nouveaux α -aminophosphonates 2(a-j) et 4(a-e)	76
III.1.1. Elaboration du produit de départ : le N-(4-aminophenyl)acetamide 1	77
III.1.2. Elaboration de la série d' α -aminophosphonates 2(a-j)	77
III.1.3. Elaboration de la série d' α -aminophosphonates 4(a-e)	77
III.1.4. Mécanismes réactionnels.....	78
III.1.5. Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques.....	81
III.1.6. Caractérisation spectroscopique.....	84
III.1.7. Préparation du triéthylammonium acétate (TEAA).....	86
III.1.7.1. Généralités sur le liquide ionique TEAA.....	86
III.1.7.2. Préparation du liquide ionique TEAA.....	87
III.1.8. Etude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des α -aminophosphonates.....	88
III.2. Etude théorique DFT, ADMET et docking moléculaire.....	90

Chapitre IV

Partie expérimentale et activité biologique

IV.1. Notes techniques.....	108
IV.2. Appareillage, techniques d'analyses, logiciels et programmes de calcul.....	108
IV.3. Procédure générale pour la préparation du triéthylammonium acétate (TEAA).....	109
IV.4. Préparation de l'acétanilide et réduction.....	109

IV.5. Préparation des α -aminophosphonates dérivés d'acétanilide 2(a-j)	109
IV.6. Préparation des α -aminophosphonates dérivés d'aniline substitués 4(a-e)	110
IV.7. Caractéristiques physicochimiques des α -aminophosphonates synthétisés.....	110
IV.8. Activité biologique.....	119
IV.8.1. Activité antimicrobienne des α -aminophosphonates synthétisés.....	120
IV.8.1.1. Matériel biologique.....	120
IV.8.1.2. Matériel chimique.....	121
IV.8.1.3. Détermination des zones d'inhibition.....	121
IV.8.1.4. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	122
IV.8.1.5. Interprétation des résultats.....	123

Partie 02 :

Chapitre I

Aperçu bibliographique sur les DES et NaDES

Introduction.....	127
I.1. Les Deep Eutectic Solvents (DES).....	128
I.1.1. Généralités, historique et introduction sur les DES.....	128
I.1.2. Quelques utilisations des DES.....	131
I.1.2.1. Biocatalyse et chimie organique.....	131
I.1.2.2. Métallurgie et électrodéposition.....	135
I.1.2.3. Technologies des batteries.....	135
I.1.3. Propriétés des DES.....	135
I.1.3.1. Point de fusion.....	135
I.1.3.2. Biodégradabilité.....	136
I.1.3.3. Pression de vapeur.....	136
I.1.3.4. Stabilité thermique.....	136
I.2. Les Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES).....	136
I.2.1. Généralités, historique et introduction sur les NaDES.....	136
I.2.2. Préparation des NaDES.....	137
I.2.3. Utilisation des NaDES en chimie organique.....	137
I.2.3.1. En synthèse organique.....	137

I.2.3.2. Dans l'extraction des phytonutriments.....	138
I.2.4. Propriétés physicochimique des NaDES.....	138
I.2.4.1. Viscosité.....	139
I.2.4.2. pH.....	139
I.2.4.3. Biodégradabilité.....	139
I.2.4.4. La tension superficielle.....	140
I.2.4.5. La solubilité.....	140
Conclusion.....	140

Chapitre II

Résultats et discussions

Présentation de notre étude.....	142
II.1. Optimisation des conditions de réaction.....	143
II.2. Préparation de nouveaux α -aminophosphonates 4(a-l)	147
II.3. Mécanisme réactionnel.....	147
II.4. Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques.....	148
II.5. Caractérisations spectroscopiques.....	150
II.6. Evaluation à l'échelle multi-grammes.....	152
Conclusion.....	153

Chapitre III

Partie expérimentale

III.1. Notes techniques.....	155
III.2. Appareillage, techniques d'analyses et logiciels utilisés.....	155
III.3. Procédure générale pour la préparation du NaDES.....	156
III.4. Préparation des α -aminophosphonates.....	156
III.5. Caractéristiques physico-chimiques des α -aminophosphonates synthétisés.....	156
Conclusion générale.....	162
Perspectives.....	164
Annexe.....	165
Production scientifique.....	209

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
Partie 1		
Chapitre I		
I.1	Réaction du Cyclopentadiène 1 avec le buténone 2 .	10
I.2	Réaction de déprotection O-Boc dans l'eau.	11
I.3	Réaction du 2-(azidométhyl)-1,3-difluorobenzène 6 avec le 2-chloroacrylonitrile 7 .	12
I.4	Réaction de Passerini.	13
I.5	Protection avec l'agent Boc en présence d'un liquide ionique.	14
I.6	Optimisation de la synthèse des α -aminophosphonates par les LIs.	15
I.7	Acylation en présence du liquide ionique [bmim][PF ₆].	16
I.8	Formation du α -aminonitrile dans le 1,1,1-trifluoroéthanol.	17
I.9	L'hydroformylation du 1-octène dans un système fluoré biphasique.	17
I.10	Hydrogénation asymétrique de l'oléfine dans le carbonate de propylène.	18
I.11	Hydrogénation de l'anthracène en présence du scCO ₂ .	19
I.12	Epoxydation du propylène en oxyde de propylène en présence du scCO ₂ .	19
I.13	Réaction de Biginelli dans le glycérol.	20
I.14	Réaction de cyclo-condensation de Biginelli dans les conditions classiques sans solvant.	21
I.15	Synthèse de phtalides chiraux via une réaction photochimique.	23
I.16	Synthèse du 2-amino-4,6-diphénylisophtalonitrile réalisée au mortier.	25
I.17	Condensation de Knoevenagel au vibrobroyeur.	25
I.18	Synthèse de <i>Kabachnik</i> et <i>al</i> assistée par micro-ondes.	28
I.19	Application des micro-ondes sur la synthèse des α -aminophosphonates.	28
I.20	Synthèse des amidophosphonates par sonochimie.	30
I.21	Synthèse de dérivés d' α -aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de <i>p</i> -TSA.	31
I.22	Synthèse de l'Ibuprofène.	34
I.23	Synthèse de Strecker.	38
I.24	Première synthèse multi-composants d'hétérocycles rapportée par Hantzsch.	39
I.25	Synthèse des dihydropyrimidones décrite par Biginelli.	39
I.26	Synthèse de Mannich.	39

I.27	Réaction de Passerini.	40
I.28	Synthèse de Kabachnik-Fields.	40
I.29	Condensation d'Ugi.	40
I.30	Produits de Réactions multi-composant synthétisés à partir d'aldéhydes.	41

Chapitre II

II.1	Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.	47
II.2	Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Beker.	49
II.3	Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Arbuzov.	49
II.4	Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par la réaction d'Abramov.	49
II.5	Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par la réaction de Pudovik.	50
II.6	Synthèse des α -aminophosphonates par la réaction de Pudovik.	50
II.7	Synthèse des α -aminophosphonates par la réaction de Kabachnik-Fields.	50
II.8	Synthèse des phosphonates à partir de α -Lithiodialkylphosphonate.	51
II.9	Synthèse des phosphonates à partir d'aldéhyde de proline.	51
II.10	La méthode de Merck pour la synthèse des bisphosphonates.	54
II.11	Les trois principales voies de synthèse des α -aminophosphonates.	66
II.12	La synthèse de la diéthyl(phénylamino)benzylphosphonate par la réaction d'aza-Pudovik.	67
II.13	Réaction de Mitsunobu.	68
II.14	Réaction de Kabachnik-Fields.	68
II.15	Synthèse d' α -aminophosphonates sous micro-ondes.	70
II.16	Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau.	70
II.17	Synthèse d' α -aminophosphonates catalysée par le liquide ionique nitrate d'éthyle ammonium.	71
II.18	Synthèse d' α -aminophosphonates catalysée par un liquide ionique.	72
II.19	Synthèse d' α -aminophosphonates catalysée par un solvant eutectique profond.	73
II.20	Addition conjuguée asymétrique de cyclohexanone sur le β -nitrostyrènes sans solvant en présence d'un α -aminophosphonate.	73

Chapitre III

III.1	Schéma général de la synthèse des α -aminophosphonates 2(a-j) et 4(a-e) .	76
III.2	Synthèse du produit de départ N-(4-aminophenyl)acetamide 1 .	77
III.3	Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des molécules 2(a-j) .	78

III.4	Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des molécules 4(a-e) .	79
III.5	Réaction de préparation du liquide ionique TEAA.	86

Partie 2

Chapitre I

I.1	Préparation du DES ChCl/urée.	131
I.2	Addition thia-Michael dans ChCl/urée.	132
I.3	Addition de Grignard réalisée dans un deep eutectic solvent.	133
I.4	Réaction de Biginelli dans l'acide L-(+)-tartrique/DMU.	133
I.5	Synthèse des oxazoles par combinaison de DES et ultrason.	133
I.6	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par ChCl/ZnCl ₂ .	134
I.7	Utilisation du ChCl/urée dans la réaction de Perkin.	134
I.8	Synthèse de Suzuki-Miyaura par mécanochimie et en présence de NaDES.	138

Chapitre II

II.1	Schéma général de la synthèse des α -aminophosphonates (4a-l)	143
II.2	Mécanisme réactionnel de la synthèse des produits 4(a-l) .	147

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Introduction générale		
1	Différents dérivés d' α -aminophosphonates avec leurs activités biologiques.	2
Partie 1		
Chapitre I		
I.1	Les trois dimensions du développement durable.	7
I.2	Les 12 principes de la chimie verte.	8
I.3	Réacteur photochimique à puits d'immersion (750 ml) avec lampe à vapeur de mercure.	22
I.4	Mortier et pilon.	23
I.5	Vibrobroyeur.	23
I.6	Mortier mécanique.	24
I.7	Les différents domaines du spectre électromagnétique.	26
I.8	Comparaison entre l'énergie libre d'activation micro-ondes et thermique.	27
I.9	Représentation du phénomène de cavitation.	29
I.10	Bac à ultrasons basse fréquence (50 kHz) largement répandu dans les laboratoires.	30
I.11	Diminution de l'énergie d'activation d'une réaction grâce à un catalyseur.	33
I.12	Comparaison entre les 03 méthodes de recyclage : Filtration, Centrifugation et séparation magnétique.	37
I.13	Représentation schématique d'une réaction classique et d'une réaction multi-composants.	38
Chapitre II		
II.1	Classe des composés organophosphorés.	44
II.2	Structure des phosphonates.	45
II.3	Différents phosphonates utilisés en médecine.	46
II.4	Structure générale des acides α -aminophosphoniques et des acides aminés.	52
II.5	Structure générale des α -amidophosphonates.	52
II.6	Structures d' α -hydroxyphosphonates possédant des activités biologiques.	53
II.7	Structure d' α -acyloxyphosphonates ayant d'intéressantes activités biologiques.	53
II.8	Structure du bisphosphonate EHBP.	54

II.9	Exemples de structures de bis- α -aminophosphonates présentant des activités biologiques.	55
II.10	Structure générale d'un nucléoside phosphonate.	55
II.11	Structure générale des polyphosphonates.	56
II.12	Structures des α -aminophosphonates bioactifs.	57
II.13	Structures d' α -aminophosphonates antitumoraux.	59
II.14	Structure d' α -aminophosphonate antifongique.	59
II.15	Structure d' α -aminophosphonate antioxydante.	60
II.16	Structure d' α -aminophosphonate anti-inflammatoire.	61
II.17	Structures d' α -aminophosphonates antiviraux.	62
II.18	Structures d' α -aminophosphonates antibactériens.	63
II.19	Structures d' α -aminophosphonates insecticides.	64
II.20	Structure d' α -aminophosphonates inhibiteurs sur les cholinestérases.	65
II.21	Structure d' α -aminophosphonates inhibiteur potentiel de la SARS-CoV-2.	65
 Chapitre III		
III.1	Spectre RMN ^1H du produit 2f .	83
III.2	Spectre RMN ^{13}C du produit 2f .	84
III.3	Spectre RMN ^{31}P du produit 2f .	84
III.4	Spectre IR du produit 4e .	85
III.5	L'optimisation géométrique des structures de quelques dérivés synthétisés d' α -aminophosphonates.	90
III.6	Orbitales moléculaires HOMO et LUMO ainsi que ΔE_{gap} de quelques dérivés synthétisés d' α -aminophosphonates.	91
III.7	Map 3D des MESP des α -aminophosphonates synthétisés.	96
III.8	Le radar de la biodisponibilité des petites molécules évaluées à l'aide de l'outil en ligne swissADME.	98
III.9	Représentation 2D et 3D des meilleurs interactions entre le ligands et le récepteur.	102
III.10	Formation du complexe protéine-ligand	104
 Chapitre IV		
IV.1	effet des composés 2i , 2j , 4a , 4b et 4c sur le <i>Candida albicans</i> ATCC 10231	121
IV.2	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des α -aminophosphonates	125
IV.3	Résultats des CMI vis-à-vis des souches bactériennes et du champignon.	126

Partie 2

Chapitre I

I.1	Caractéristiques des DES.	130
I.2	Quelques HBA et HBD utilisés dans la préparation des DES.	131
I.3	Les liaisons hydrogènes entre les constituants du NaDES.	139

Chapitre II

II.1	Histogramme représentant l'effet de la quantité catalytique du NaDES sur la synthèse des α -aminophosphonates.	146
II.2	Spectre RMN ^1H du produit 4a .	150
II.3	Spectre RMN ^{13}C du produit 4a .	151
II.4	Spectre RMN ^{31}P du produit 4a .	151
II.5	Spectre RMN ^1H du NaDES Bet:LA (1:1) .	152

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Partie 1		
Chapitre I		
I.1	Constantes de vitesse pour la réaction Diels-Alder de 1 et 2 dans différents solvants.	10
I.2	Température et rendement pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre 6 et 7 dans différents solvants.	12
I.3	Réaction de Passerini de 9 , 10 et 11 dans différents solvants.	13
I.4	Optimisation de la synthèse des α -aminophosphonates par les Lis.	15
Chapitre III		
III.1	Tableau récapitulatif des composés synthétisés.	80
III.2	Propriétés générales du TEAA.	86
III.3	Effet de la température sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.	88
III.4	Effet des catalyseurs sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.	88
III.5	Effet de la quantité optimale sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.	89
III.6	Les paramètres calculés des α -aminophosphonates synthétisés.	93
III.7	Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale des α -aminophosphonates synthétisés.	94
III.8	Paramètres thermodynamiques.	97
III.9	Les résultats du test « drug-likeness » des ligands.	98
III.10	Résultat du test ADME/T des ligands (diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).	101
III.11	Résultats d'amarrage de tous les composés pour une inhibition potentielle de YpDHPS.	105
Chapitre IV		
IV.1	Moyennes des diamètres des zones d'inhibition (mm) des souches vis-à-vis de la série des α -aminophosphonates synthétisés.	124
IV.2	CMI des quinze dérivés vis-à-vis des souches testées	125

Partie 2**Chapitre II**

II.1	Propriétés physico-chimiques des différents NaDES synthétisés.	143
II.2	Optimisation des conditions de synthèse des α -aminophosphonates utilisant le NaDES comme catalyseur avec différents ratios molaires de (Bet:HBD).	144
II.3	Tableau récapitulatif des composés synthétisés.	148
II.4	Evaluation à l'échelle multi-grammes de (Bet:LA) (1:2) pour la synthèse du produit 4g .	153

Liste des abréviations

Chromatographie et spectroscopie

CCM	Chromatographie sur couche mince	d	Doublet
IR	Infrarouge (spectroscopie)	t	Triplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire	q	Quadruplet
J	Constante de couplage	m	Multiplet
δ	Déplacement chimique	dd	Doublet de doublet
σ	Fréquences d'absorption(IR)	dt	Doublet de triplet
T_f	Température de fusion	dq	Doublet de quadruplet
R_f	Rapport frontal	dp	Doublet de pentuplet
M	Masse molaire	dtd	Doublet de triplet de doublets
s	Singulet	ddq	Doublet de doublet de quadruplet

Unités et constantes physiques

ppm	partie par million	h	heure
F	point de fusion	min	minute
°C	degré Celsius	s	seconde
°F	Fahrenheit	m	mètre
éq	équivalent	cm	centimètre
Mol	mole	mm	millimètre
mmol	millimole	nm	nanomètre
Hz	hertz	g	gramme
MHz	mégahertz	mg	milligramme
Rdt	rendement	µg	microgramme
mL	millimètre	Å	ångström
µL	microlitre		

Solvants, réactifs et formules

EtOH	ethanol	DMSO	diméthylsulfoxyde
H₂O	eau	TEA	triéthylamine

Autres abréviations

DFT	Théorie de la densité fonctionnelle	US	Ultrasons
OM	Orbital moléculaire))))	Irradiations ultrasonores

HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée	CMI	Concentration minimale inhibitrice
LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée	YpDHPS	Yersinia Pestis Dihydropyrimidine Synthase
MO	Micro-ondes	TEAA	triéthylammonium acétate

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

L'Organisation mondiale de la santé a récemment mis à jour sa liste des agents pathogènes prioritaires tout en insistant sur une quinzaine de famille qui présentent une résistance aux antimicrobiens (RAM). Cette résistance, qui est un phénomène normal et accéléré par le mauvais usage chez l'homme et l'animal^{1,2,3}, compromet l'efficacité des traitements et menace les progrès et développements médicaux réalisés. Cette résistance est à l'origine d'hospitalisations prolongées et entraîne une augmentation des coûts économiques et de la mortalité^{4,5,6}. En 2019 elle a été responsable d'environ 1,27 million de décès et a été parmi les causes de 5 millions de décès supplémentaires. Cette situation préoccupante a mené à une recherche intensifiée sur des solutions alternatives pour lutter contre les infections dues aux agents pathogènes résistants. Face à cette urgence, les industriels et académiciens ont été motivés à chercher et à synthétiser de nouveaux agents antibactériens afin de minimiser et limiter les dégâts⁷.

La chimie du phosphore joue un rôle crucial dans le développement de composés organophosphorés, qui sont de plus en plus utilisés pour lutter contre l'émergence de souches bactériennes résistantes. Le phosphore, élément chimique de numéro atomique 15 découvert par Brand en 1669⁸, possède des propriétés uniques qui lui permettent de former une variété de composés, allant des phosphates aux organophosphorés. L'utilisation des organophosphorés émerge comme une solution prometteuse et pertinente pour combattre le jaillissement des souches résistantes, lutter contre cette menace croissante pour la santé publique mondiale et faire face à l'essor des nouvelles maladies résistantes aux traitements. Ces composés qui incluent des dérivés comme les α -aminophosphonates montrent une efficacité prometteuse contre diverses infections bactériennes. Les α -aminophosphonates, sont des analogues structuraux des acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité très vaste. Ils sont connus pour être des

¹ S.K. Projan, P.A. Bradford, *Curr. Opin. Microbiol*, **2007**, 10, 441-446.

² S. Carle, La Résistance Aux Antibiotiques : Un Enjeu de Santé Publique Important ! *Pharmactuel*, **2009**, 42.

³ J.L. Avorn, J.F. Barrett, P.G. Davey, S.A. McEwen, T.F. O'Brien, S.B. Levy, *Organisation Mondiale de La Santé (OMS)*, **2001**.

⁴ N.S. El-Gohary, M.I. Shaaban, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 255-262.

⁵ H. Goossens, M. Ferech, R. Vander Stichele, M. Elseviers, E.P. Group, *Lancet*, **2005**, 365 (9459), 579-587.

⁶ K. Herzog, M. Krause, *EMH Media*, **2015**, 15, 266-270

⁷ S. Alven, B. Aderibigbe, *Molecules*, **2019**, 24, 3601.

⁸ J.F. Lobstein, *Recherches et observations sur la phosphore, La bibliothèque de l'état de Bavière*, **1815**.

agents cytotoxiques⁹, antiviraux¹⁰, anti-tumoraux¹¹, antidépresseurs¹², inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH¹³ ou encore anti-cancéreux¹⁴ et sont particulièrement étudiés pour leur capacité à inhiber la croissance des bactéries résistantes grâce à leurs mécanismes d'action uniques.

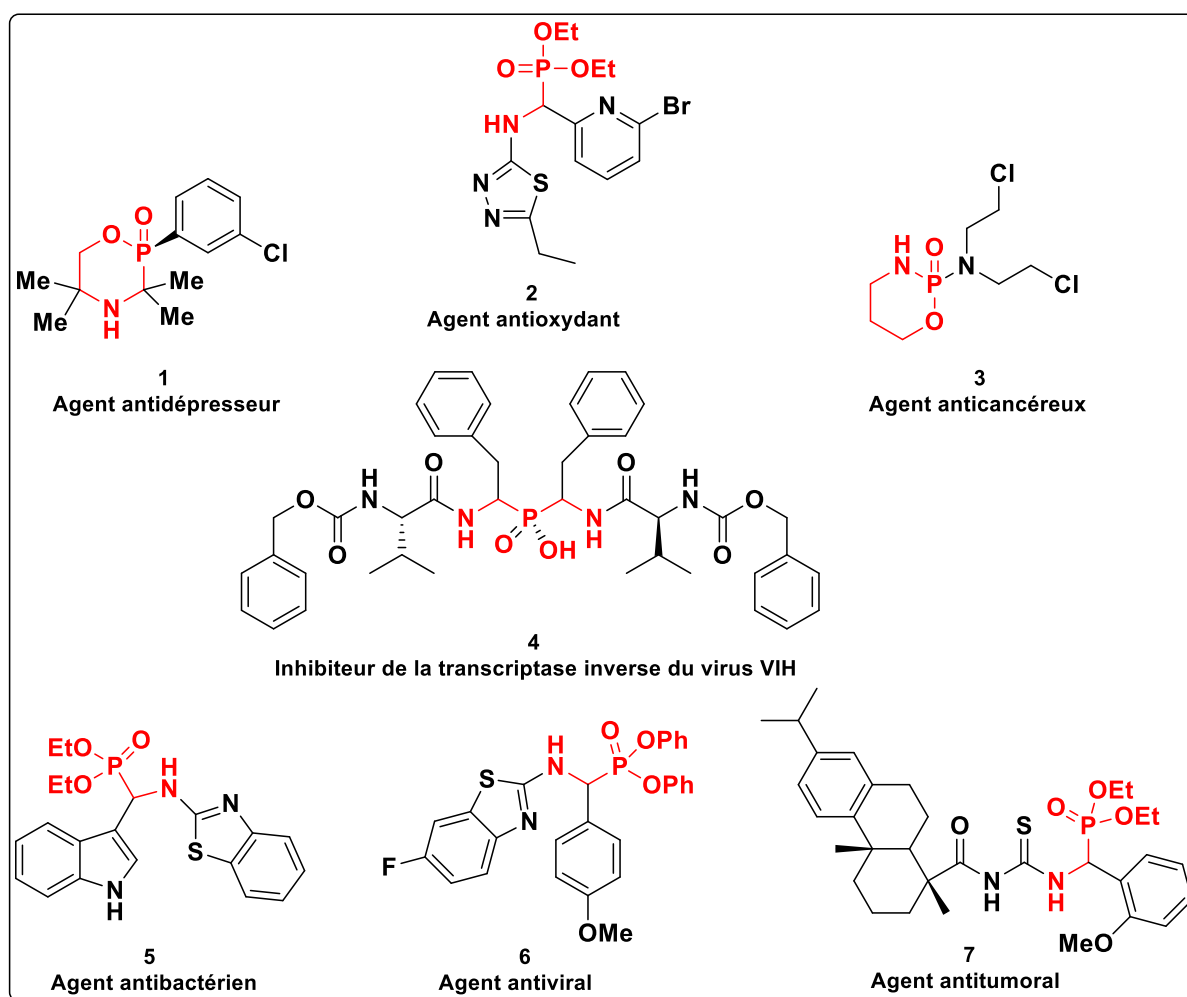


Figure 1 : Différents dérivés d'α-aminophosphonates avec leurs activités biologiques.

Les α-aminophosphonates représentent une voie prometteuse pour le développement de nouveaux traitements antimicrobiens, cependant leur synthèse doit répondre à une approche mondiale durable et doit être soigneusement considérée en raison de l'impact négatif potentiel de la chimie sur l'environnement. La chimie verte joue un rôle

⁹ G.V. Shitre, R.S. Bhosale, D.S. Karhale, P. Sujitha, C.G. Kumar, K.V.S.R. Krishna, S.V. Bhosale, *Chem. Biol. Inter.* **2014**, 4, 48.

¹⁰ Y.J. Li, C.Y. Wang, M.Y. Ye, G.Y. Yao, H.S. Wang, *Molecules.* **2015**, 20, 14791.

¹¹ F. Bahrami, F. Panahi, F. Daneshgar, R. Yousefi, M.B. Shahsavani, A.K. Nezhad, *RSC. Adv.* **2016**, 6, 5915.

¹² N. Bodor, P. Buchwald, *John Wiley & Sons*, **2012**.

¹³ B. Stowasser, K.-H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (44), 6625–6628.

¹⁴ J.-N. Volle, N. Kaloyanov, M.C. Saada, D. Virieux, J.-L. Pirat, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (27), 4695–4697.

primordial dans la synthèse organique, en mettant en avant des méthodes de production respectueuses de l'environnement et en développant des procédés qui utilisent moins de matière première et génèrent moins de déchets tout en étant durable. Elle tend à combiner innovation scientifique et pratiques durables pour explorer de nouvelles solutions thérapeutiques tout en préservant notre environnement.

La communauté scientifique cherche également à optimiser les propriétés pharmacologiques des molécules, cela inclut l'amélioration de leur efficacité, la réduction de la toxicité et l'augmentation de la biodisponibilité, c'est pourquoi la recherche sur les molécules thérapeutiques nécessite une approche interdisciplinaire intégrant la chimie, la biologie et même la modélisation informatique.

Présentation du sujet

Dans cette optique, nous avons jugé pertinent de développer et concevoir des approches innovantes et performantes en faisant intervenir les principes de la chimie verte pour la synthèse des α -aminophosphonates.

L'intention de ce travail consiste à établir des protocoles qui remédient aux limites des approches classiques.

Cette thèse se divise en deux parties, chacune orientée vers la synthèse des α -aminophosphonates avec des méthodes vertes.

La première partie comprend quatre chapitres et consiste en la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates dérivée d'acétamidophényle, son étude biologique ainsi que son étude théorique (DFT, ADME/T et Docking moléculaire).

- ❖ Le **premier chapitre** aborde un état des lieux bibliographique sur la chimie verte et son utilisation en chimie organique, les solvants et auxiliaires sécuritaires, l'amélioration des rendements énergétiques, la catalyse et les réactions multicomposants.
- ❖ Le **deuxième chapitre** traite des généralités sur les organophosphorés, leurs méthodes d'accès et leurs dérivés, ensuite nous nous étalerons sur la famille des α -aminophosphonate, sujet de notre thèse, où nous verrons leur utilité, leur intérêt pharmacologique, les méthodes vertes pour y accéder et leur réactivité.

- ❖ Dans le **troisième chapitre** nous discuterons les résultats obtenus de la synthèse de la nouvelle série des α -aminophosphonates 2(a-j) et 4(a-e) *via* la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields. Dans ce chapitre, nous nous étalerons également sur les résultats de l'étude DFT, ADMET et le docking moléculaire.
- ❖ Le **quatrième chapitre** expose en détail les protocoles expérimentaux mis en œuvre pour nos synthèses et sera suivi par la caractérisation structurale des composés synthétisés ainsi qu'à l'étude de l'activité biologique de nos molécules.

La deuxième partie s'étale sur trois chapitres et se réduit à l'optimisation de la synthèse d'une série d' α -aminophosphonates à travers une approche innovante et écologique.

- ❖ Nous présenterons dans le **premier chapitre** une mise au point bibliographique sur les Deep Eutectic Solvents (DES) ainsi que les Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES), leurs historiques, leurs utilisations et leurs propriétés.
- ❖ Les résultats de nos travaux portant sur l'optimisation de la synthèse d'une série d' α -aminophosphonates *via* la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields dans le NaDES (Bet:LA/1:2) (10 mol%) seront discutés et interprétés dans le **deuxième chapitre**.
- ❖ Le **troisième chapitre** exposera en détail les protocoles expérimentaux mis en œuvre pour les synthèses et présentera la caractérisation structurale des composés synthétisés.

Partie 01 :

Synthèse d' α -aminophosphonates en
présence du liquide ionique

Chapitre I

Etat des lieux bibliographique sur la
chimie verte, les solvants verts, la
catalyse et la RMC

Introduction

Les produits alimentaires, les médicaments, les engrais, les pesticides, les matériaux ou la plupart des objets qui nous entourent et que nous utilisons au quotidien ont tous, à un moment de leur fabrication, subi au moins une transformation chimique. La chimie fait partie intégrante de notre quotidien sans que l'on s'en rende forcément compte. Ainsi, cette discipline en tant qu'industrie, a connu un développement considérable au vingtième siècle jusqu'à devenir un atout d'une importance fondamentale.¹⁵

I.1. La chimie verte, le nouvel eldorado

I.1.1. Historique

Dès les débuts de la chimie industrielle, les déchets ont systématiquement été rejetés dans la nature. Son image auprès du public s'est progressivement dégradée au rythme de catastrophes aux conséquences humaines ou écologiques lourdes :

- L'accident de Seveso, en Italie, en 1976, qui a entraîné la libération de dioxines dans l'environnement, provoquant des problèmes de santé chez les habitants de la région.
- L'accident chimique de Bhopal, en Inde, en 1984, est la pire catastrophe industrielle de l'histoire. Une fuite d'isocyanate de méthyle dans une usine de pesticides a tué plus de 8 000 personnes et en a blessé des dizaines de milliers d'autres.
- L'accident de l'usine de pesticides de Sandoz, en Suisse, en 1986, qui a provoqué la libération de 25 tonnes de pesticides dans le Rhin, polluant l'eau et la faune.
- L'explosion de l'usine AZF à Toulouse, en France, en 2001, a tué 31 personnes et en a blessé plus de 2 500 autres. Le dénouement a été causé par une défaillance technique dans un entrepôt de produits chimiques.
- Le déversement du pétrole de Deepwater Horizon, au large des côtes de la Louisiane, en 2010, a été une catastrophe environnementale majeure. Cette

¹⁵ Christine Ducamp. Chimie verte : approche nouvelle et responsable face aux problèmes issus des activités chimiques. Développement durable et autres questions d'actualité - Questions socialement vives dans l'enseignement et la formation, educagri, 2011. fffhal-01905726

marée noire a entraîné la mort d'une grande quantité de vie marine et a contaminé les côtes de la Louisiane et du Mississippi.

- L'explosion de l'usine de Tianjin, en Chine, en 2015, a tué 173 personnes et en a blessé plus de 800 autres. L'explosion a été causée par un incendie dans un entrepôt de produits chimiques.
- L'explosion qui a eu lieu au port de Beyrouth au Liban le 4 août 2020 a été l'une des plus grandes explosions non nucléaires de l'histoire. Elle a fait plus de 220 morts, des milliers de blessés et des dommages matériels considérables. Ceci a été causé par l'incendie et l'explosion de 2 750 tonnes de nitrate d'ammonium, un engrais chimique hautement explosif. Cette catastrophe est un rappel de la dangerosité des substances explosives et de l'importance de la sécurité.

La pollution atmosphérique par les industries chimiques est un problème majeur dans de nombreuses régions du monde. La pollution atmosphérique peut contribuer à des problèmes de santé respiratoire, tels que l'asthme et la bronchite.

L'industrie chimique a libéré des substances non contrôlées dans les airs, les eaux ou les sols tout au long de sa phase de développement intensif. En effet, la dilution était considérée comme la meilleure méthode pour résoudre les problèmes de pollution à l'époque. Depuis la fin des années 1960, il a été observé que certaines molécules restent présentes dans l'environnement et qu'elles s'accumulent dans les organismes vivants. La toxicité de nombreux composés jusqu'alors considérés comme sans danger a également été découverte.

1.1.2. Apparition et définition du développement durable

En 1987, la Commission des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement (World Commission on Environment and Development, WCED) publiait le Rapport Brundtland intitulé «Our Common Future» («Notre Futur Commun»)¹⁶. Ce rapport constate que les problèmes environnementaux les plus graves à l'échelle de la planète sont essentiellement dus aux modes de consommation, de production non durables et à la grande pauvreté. Il demande une stratégie qui permet de conjuguer développement et environnement. Ce processus est défini par le terme de «sustainable development»,

¹⁶ Bruntland, C. G. *The World Commission on Environment and Development; Our Common Future*, Oxford University Press, 1987, 43.

qu'on a traduit par la suite par «développement durable» et dont on donne la définition suivante : «Le **développement durable** est un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs»¹⁷

I.1.3. Apparition et définition de la chimie verte

Le gouvernement américain dans les années 1990 a lancé le « Pollution Prevention act ». Cette directive fédérale a pour but d'unifier la recherche autour d'une nouvelle idée : concevoir de nouveaux produits ou procédés chimiques ou optimiser ceux existants, avec pour objectif de les rendre moins dangereux vis-à-vis de la santé humaine et de l'environnement. En 1991, un projet intitulé « alternative Synthetic Pathway for Pollution Prevention » a été lancé pour distribuer des fonds destinés à la recherche sur ces thématiques. La chimie verte est ainsi née. Elle part, en effet, de l'idée simple suivante : pour supprimer la pollution, bannissons les substances polluantes ! C'est une vision de la chimie et non pas une discipline à part entière. La chimie verte s'applique naturellement à la chimie organique, à la chimie minérale, à la biochimie, à la chimie analytique ainsi qu'au génie des procédés. Elle s'inscrit naturellement dans les trois dimensions que comporte le développement durable à savoir : environnementale, économique et sociale et apparait comme un outil majeur du développement durable.¹⁸

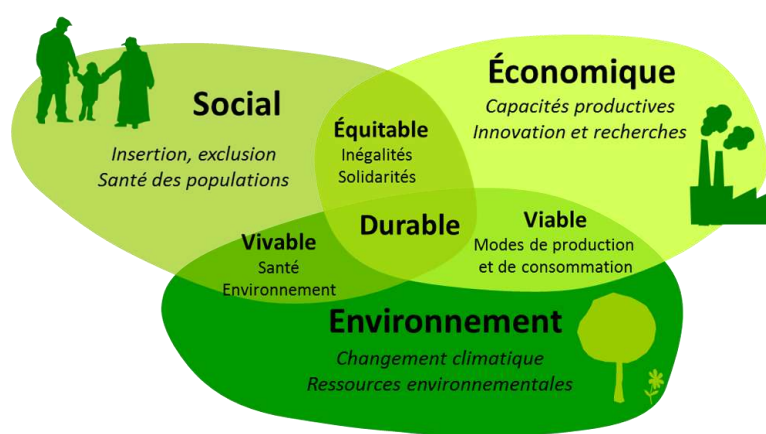


Figure I.1 : Les trois dimensions du développement durable.

¹⁷ <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/>

¹⁸ *La recherche*, cahier spécial, 420, juin 2008

La chimie verte se concentre sur la conception de produits et de procédés respectueux de l'environnement, en réduisant ou en éliminant l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses pour la santé humaine et l'environnement.^{19,20}

Dans cette définition, la dangerosité est prise dans son sens le plus large : qu'il soit physique (des explosifs, des substances inflammables...), toxicologiques (mutagène, cancérigène...) ou global (changement climatique, destruction de la couche d'ozone).

I.1.4. Les douze principes de la chimie verte

En 1998, Les chimistes américains *Anastas* et *Warner* ont élargi et développé la définition de la chimie verte selon 12 principes (**Figure I.2**) afin de la mettre en pratique.²¹



Figure I.2 : Les 12 principes de la chimie verte.

¹⁹ EPA, *Pollution Act of 1990*, United states, 1990, Chap. 42, pp. 133.

²⁰ Anastas, P. T. Williamson, T. C. *Green Chemistry*, American Chemical Society, Washington, 1996.

²¹ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.

Tous ces principes visent à utiliser des substances, des procédés et des produits sûrs et non toxiques, favoriser l'économie d'énergie et de ressources, utiliser des procédés catalytiques, encourager la recyclabilité et la biodégradabilité, optimiser l'efficacité énergétique ainsi que réduire les déchets.²²

I.2. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires

I.2.1. Synthèse organique en présence de solvants verts

La synthèse organique dans des conditions vertes et efficaces est essentielle au développement durable. Parmi les 12 principes de la chimie verte, l'utilisation de «solvants plus sûrs» est considérée comme l'un des principes essentiels de corrélation avec les synthèses organiques.

I.2.1.1. Synthèse organique dans l'eau

L'eau est la molécule la plus abondante et entièrement sûre sur la terre. C'est un composé naturel non toxique, non inflammable, inodore, incolore, le moins cher, renouvelable, facilement accessible et non dangereux. En fait, l'eau est le solvant le plus ordinaire et le plus extraordinaire du monde. C'est le seul composé qui existe naturellement dans trois états de la matière : solide, liquide et gazeux. Ainsi, il occupe une position unique dans la nature en raison de sa tâche de solvant pour les réactions biochimiques effectuées dans les corps de toutes les créatures.

Du point de vue de la synthèse organique, l'eau présente une alternative intéressante²³ et plusieurs réactions chimiques ont été effectuées en sa présence comme solvant.

- **Réaction de Diels-Alder**

L'effet des solvants aqueux sur cette grande famille de réactions a été étudié dès 1939, quand Hopff et Rautenstrauch ont révélé que les réactions de Diels-Alder pouvaient être effectuées efficacement dans une «dispersion aqueuse».²⁴

²² P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686.

²³ (a) Grieco, P. A. *Organic Synthesis in Water*. Ed.; Blackie Academic and Professional: London, UK, **1998**. (b) Li, C. J.; Chang, T. H. *In Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, **1997**. (c) Marcus Lindstrom, U. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; 1st Ed., Blackwell Publishing, **2007**.

²⁴ Hopff, H.; Rautenstrauch, C. W. *U.S. Patent 2,262,002*, **1939**.

En 1980, Rideout et Breslow ont rapporté que l'amélioration de la vitesse de la réaction ainsi qu'une excellente sélectivité pouvaient être obtenues pour certaines réactions de Diels-Alder lorsqu'elles étaient effectuées dans des solutions aqueuses.²⁵ Les auteurs ont étudié la réaction du cyclopentadiène **1** (0.4 mM) avec le buténone **2** (12,1 et 25,5 mM), dans l'eau (**schéma I.1**) et ont par la suite suivi ses progrès par spectrométrie UV-vis. Les constantes de vitesse de deuxième ordre pour la réaction dans différents solvants ont été obtenues et sont énumérées dans le tableau 1. La réaction a été accélérée plus de 700 fois dans l'eau par rapport au solvant organique aprotique non polaire, le 2,2,4-triméthylpentane. Le taux dans le méthanol, un solvant organique polaire protique, était intermédiaire mais plus proche de celui de la solution d'hydrocarbures.

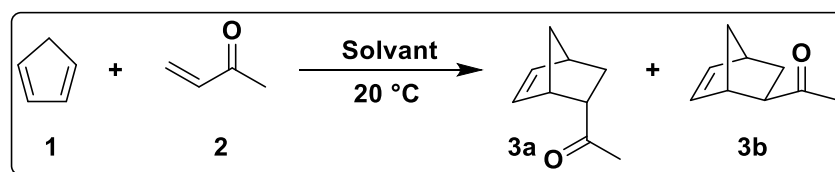


Schéma I.1 : Réaction du Cyclopentadiène **1** avec le buténone **2**.

Tableau I.1 : Constantes de vitesse pour la réaction Diels-Alder de **1** et **2** dans différents solvants.

Solvant	$k_2 \times 10^5, \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
2,2,4-triméthylpentane	5.94 ± 0.3
Méthanol	75.5
H ₂ O	4400 ± 70

- **Réaction de déprotection O-Boc**

Cheraïet et al.²⁶ ont mis au point une nouvelle méthode de déprotection O-Boc des phényles carbonates dans l'eau. Pour cette réaction, différents phényles carbonates ont été soumis aux mêmes conditions à savoir 1mmol, eau et 70-80°C sous agitation magnétique. La déprotection O-Boc du tert-butyl (4-((tert-butoxy

²⁵ Rideout, D. C.; Breslow, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.

²⁶ Cheraïet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M. ; Aouf, N-E. *Green Chemistry Letters and Reviews.* **2013**, 6(3), 211-216.

carbonyloxy)phényle)carbamate **4** a été effectuée à 75°C pendant 2min pour aboutir au tert-butyl (4- hydroxyphényle)carbamate **5** avec un rendement de 100% (**Schéma I.2**).

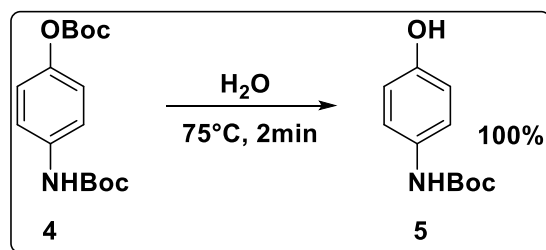


Schéma I.2 : Réaction de déprotection O-Boc dans l'eau.

- **Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire**

La diversité des dipôles et des dipolarophiles disponibles a rendu les cycloadditions 1,3-dipolaires²⁷ largement utiles pour la construction d'architectures moléculaires complexes, allant des produits naturels aux matériaux polymères.^{28,29} Les effets bénéfiques de l'eau sur plusieurs classes de cycles dipolaires ont été documentés.^{30,31,32}

Un exemple récent de Novartis décrit une synthèse simple et élégante de cyanotriazoles à partir d'azoture organique **6** et de 2-chloroacrylonitrile **7** (**Schéma I.3**).³³ Le défi dans l'exécution de ces cycloadditions est que **7** peut polymériser dans les conditions aussi bien acides que basiques. Lors de la réaction de **7** avec des acides organiques tels que **6**, la triazolone intermédiaire perd de l'HCl, ce qui augmente l'acidité du milieu de réaction. Lorsqu'un solvant organique est utilisé, le HCl reste dans le mélange de réaction et provoque la polymérisation de **7**, ce qui diminue le rendement du triazole. En revanche, lorsque les réactifs sont chauffés ensemble sur l'eau, l'azide **6** et l'acrylonitrile **7** forment alors la phase organique, tandis que l'eau constitue l'autre phase dite aqueuse. Au cours de la réaction, le HCl généré est continuellement extrait dans la phase aqueuse,

²⁷ Huisgen, R. *Angew. Chem.*, Int. Ed. **1963**, 2, 565.

²⁸ *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**.

²⁹ *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, **2002**.

³⁰ Wijnen, J. W.; Steiner, R. A.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5389.

³¹ Van Mersbergen, D.; Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8801.

³² Rispens, T.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8520.

³³ Portmann, R. *WO Patent* 9802423, **1998**.

réduisant ainsi la propension de **7** à la polymérisation. En outre, la vitesse de la réaction est la plus élevée dans le système à deux phases.

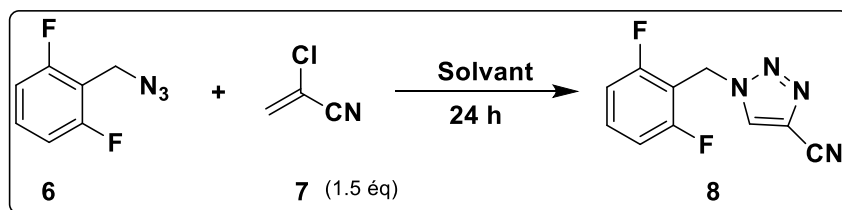


Schéma I.3 : Réaction du 2-(azidométhyl)-1,3-difluorobenzène **6** avec le 2-chloroacrylonitrile **7**.

Tableau I.2 : Température et rendement pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre **6** et **7** dans différents solvants.

Solvant	t, °C	Rdt. %
Sans solvant	80	72
<i>n</i> -heptane	80	46
toluène	80	51
EtOH	77	40
DMF	80	78
H ₂ O	80	98

• Réaction de Passerini

Les réactions multicomposants fournissent un accès rapide à la diversité chimique en combinant plusieurs réactifs en molécules ayant plusieurs fonctions.³⁴ Pirrung et Sarma^{35,36} ont examiné les réactions de Ugi et Passerini dans des solutions aqueuses et ont signalé une augmentation significative de leur taux et de leur efficacité par rapport aux solvants organiques. Par exemple, dans la réaction de Passerini, montrée dans le schéma I.4, l'amide **12** a été obtenue dans un rendement isolé quasi quantitatif dans

³⁴ Hulme, C. *Multicompon. React.* **2005**, 311.

³⁵ Das Sarma, K.; Pirrung, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444.

³⁶ Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11456.

l'eau, et le temps de réaction a été considérablement plus court (3,5 h) que dans le dichlorométhane (18 h, rendement de 50%, **tableau I.3**).

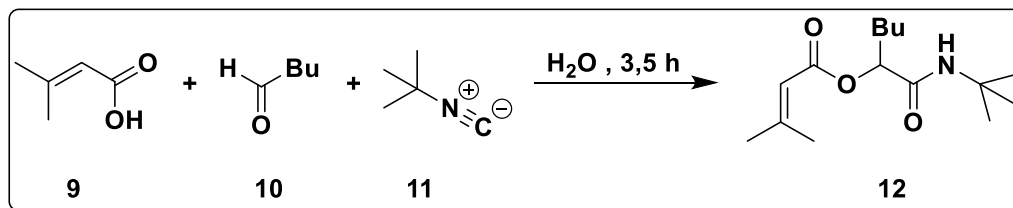


Schéma I.4 : Réaction de Passerini.

Tableau I.3 : Réaction de Passerini de 9, 10 et 11 dans différents solvants.

Solvant	Temps, h	Conversion, %
CH ₂ Cl ₂	18	50
CH ₃ OH	24	— ^a
DMF	24	15
H ₂ O	3,5	<u>100</u>

^a aucun progrès n'a été observé

I.2.1.2. Synthèse organique dans les liquides ioniques

Les liquides ioniques (LIs) sont des sels fondus dont la pression de vapeur est très faible. Ils présentent une association de cations et d'anions. Un grand nombre de composés organiques ou inorganiques est capable d'être dissout par les LIs. Ils ont également des effets de solvants particuliers par rapport aux solvants organiques classiques. Ils font l'objet d'un milieu réactionnel vert intéressant pour la chimie, étant donné leurs propriétés physico-chimiques, tels que la grande stabilité thermique, la bonne conductivité électrique, la viscosité raisonnable, le large domaine liquide, la faible tension de vapeur et la haute conductivité thermique. Ceci leur permet de travailler à haute température avec une bonne dispersion de chaleur.^{37,38}

³⁷ S. Boughaba, *thèse de doctorat: benzylation de diverses structures d'amine et phénols sous irradiations ultrasoniques & synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' α -aminophosphonates*, 2019, Université Badji Mokhtar Annaba.

Majumdar et al.³⁹ ont décrit un protocole rapide, simple et sans solvant pour la réaction de protection avec l'agent Boc (*tert*-butyloxycarbonyle) à l'aide du trifluoroacétate d'imidazolium, un liquide ionique protique. Durant cette réaction les auteurs ont essayé de protéger les fonctions amine, alcool et thiol (**schéma I.5**)

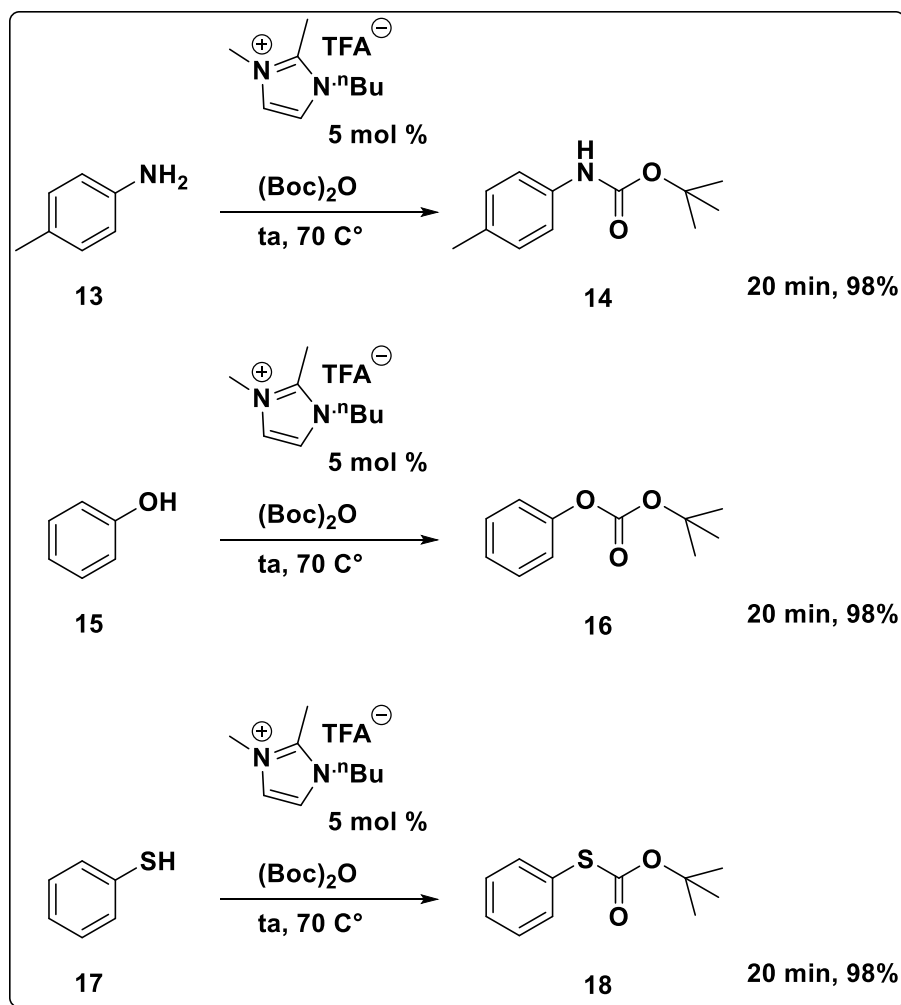


Schéma I.5 : Protection avec l'agent Boc en présence d'un liquide ionique.

Eyckens et al.⁴⁰ ont rapporté la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates en présence de mélanges équimolaires de LiTFSI dans le tri- ou le tétra-glyme (appelés [G3(Li)]TFSi ou [G4(Li)]TFSi, respectivement) (**Schéma I.6**).

³⁸ L. Orha, G. R. Akién, I. T. Horvath, *In: Handbook of Green Chemistry*; Wiley: **2012**; Vol 7, pp. 93-120.

³⁹ Majumdar, S.; De, J.; Chakraborty, A.; Maiti, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24544

⁴⁰ Eyckens. D. J. Henderson, L. C. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 27900

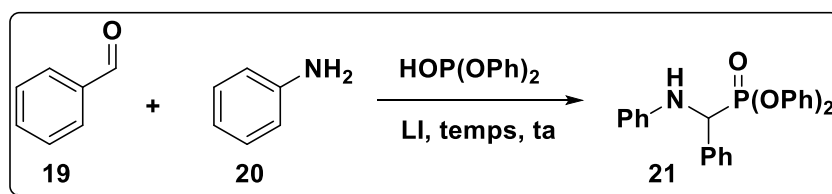


Schéma I.6 : Optimisation de la synthèse des α -aminophosphonates par les LIs.

Tableau I.4 : Optimisation de la synthèse des α -aminophosphonates par les LIs.

Entrée	Liquide ionique	Temps (min)	Rendement %
1	[G ₃ (Li)]TFSI	30	82
2	[G ₃ (Li)]TFSI	5	87
3	[G ₃ (Li)]TFSI	1	78
4	[G ₄ (Li)]TFSI	5	91

la réaction a été mise sous agitation magnétique à température ambiante pendant 30 minutes dans [G₃(Li)]TFSI. Le produit pur **21** a été obtenu avec un rendement très prometteur de 82% (**Tableau I.4, entrée 1**). En réduisant le temps de réaction à 5 min, un excellent rendement de l'ordre de 87% a été atteint (**Tableau I.4, entrée 2**). Une diminution supplémentaire du temps, 1 minute, (**Tableau I.4, entrée 3**) a donné le produit souhaité avec un rendement légèrement faible par rapport aux deux précédentes entrées de 78%. Nous concluons que la réaction réalisée en 5 minutes est considérée comme optimale en raison de l'excellent rendement.

La réaction a été refaite dans [G₄(Li)]TFSI et a donné le produit souhaité avec un excellent rendement de 91% (**Tableau I.4, entrée 4**).

L'acylation de divers alcools et thiols à température ambiante et dans l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim][PF₆]) comme liquide ionique a été rapportée par Xi et al.⁴¹ (**Schéma I.7**)

⁴¹ Xi, Z.; Hao, W.; Wang, P.; Cai, M. *Molecules*. 2009, 14, 3528

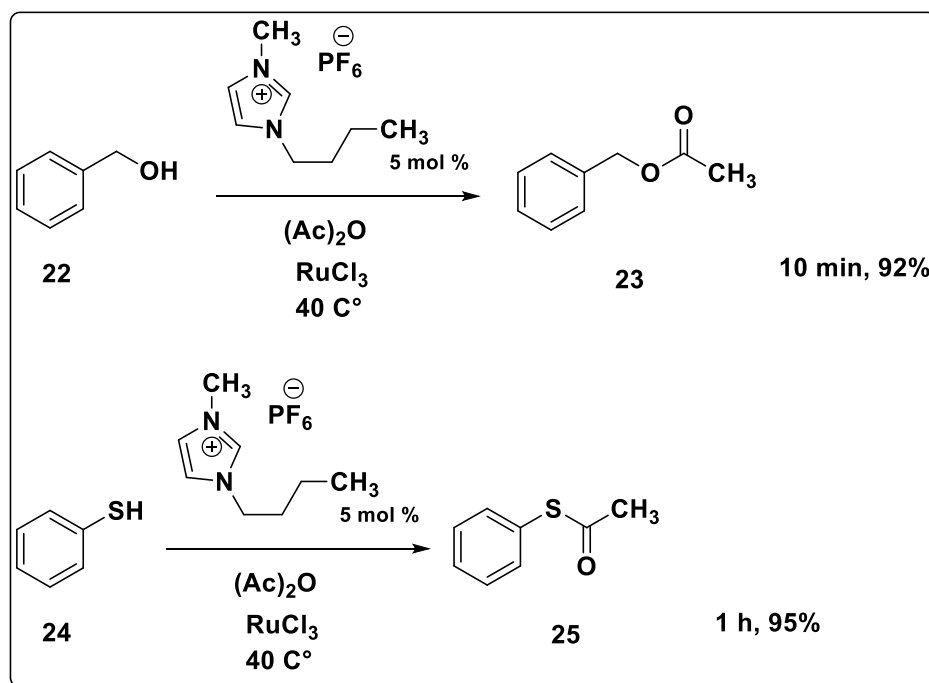


Schéma I.7 : Acylation en présence du liquide ionique [bmim][PF₆].

I.2.1.3. Synthèse organique dans les solvants fluorés

Le terme « solvants fluorés » a d'abord été inventé par Horváth et Rabai en analogie avec les « solvants aqueux ». Ces liquides perfluorés ont des propriétés utiles et attrayantes pour la synthèse organique, tels que l'inertie chimique, la thermostabilité élevée, la non-inflammabilité, le caractère extrêmement non polaire et la petite attraction intermoléculaire.⁴² Leur immiscibilité avec les solvants organiques ordinaires à température ambiante permet la formation de systèmes biphasés qui ont été étudié extensivement dans les transformations stœchiométriques et catalytiques.⁴³

La réaction peut avoir lieu, soit dans la phase fluorée « phase liquide » vu sa faible polarité et sa grande inertie chimique, soit à l'interface entre les phases vu sa capacité à former des systèmes biphasiques avec d'autres solvants ce qui facilite l'extraction et la purification des composés. Les agents de transfert de phase peuvent être ajoutés pour faciliter la réaction. À des températures plus élevées, les systèmes biphasés fluorés peuvent devenir mélangés, formant un milieu de réaction homogène en phase liquide. Ainsi, on peut tirer parti des avantages de l'un ou l'autre, d'un support monophasé pour

⁴² Orha, L.; Akién, G. R.; Horvath, I. T. *In: Handbook of Green Chemistry*; Wiley: 2012; Vol 7, pp. 93-120.

⁴³ Yi, W.-B.; Cai, C.; Wang, X. *J. Fluorine Chem.*, 2006, 127, 1515-1521.

la réaction et d'une installation biphasée pour la séparation des produits. Les solvants fluorés ne sont pas encore largement utilisés commercialement, probablement en raison des inconvénients tels que le coût assez élevé, la persistance environnementale et les demi-vies biologiques, en particulier des composés contenant des groupes C7 et C8-perfluoroalkyl.

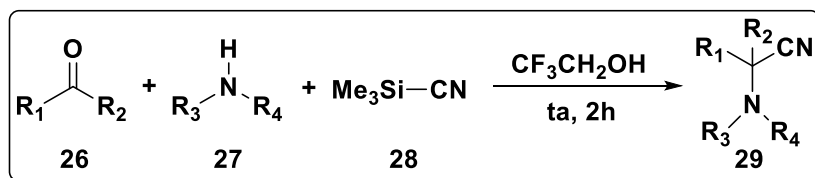


Schéma I.8 : Formation du α -aminonitrile dans le 1,1,1-trifluoroéthanol.

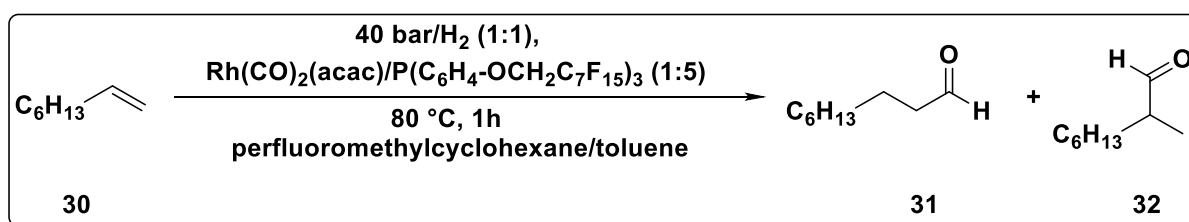


Schéma I.9 : L'hydroformylation du 1-octène dans un système fluoré biphasique.

I.2.1.4. Synthèse organique dans les carbonates organiques

Les carbonates organiques représentent des esters d'acides carboniques et sont une classe de composés ayant un large champ d'application en raison de leurs propriétés inhabituelles. Ils sont facilement disponibles en grande quantité, peu coûteux, possédant une faible toxicité (écologique) et sont complètement biodégradables. Les carbonates organiques sont largement utilisés à des fins d'extraction, d'applications pharmaceutiques et médicales, ainsi que dans les batteries. On distingue deux sous-classes de carbonates : les carbonates organiques à chaîne ouverte et cycliques. Ces derniers ont une plus large plage de température dans l'état liquide et sont donc considérés plus appropriés comme solvants. En particulier, ces carbonates cycliques répondent aux exigences des solvants verts qui ont une faible inflammabilité, une volatilité et une toxicité faibles. Le carbonate de propylène (PC) est un solvant aprotique, hautement dipolaire, de faible viscosité et d'une très grande plage d'états liquides (point

de fusion : -49 °C, point d'ébullition. 243 °C).⁴⁴ Son centre stéréogène pourrait être exploité pour influencer l'énantiosélectivité d'une réaction stéréoélectrique, si le carbonate énantiomérique pur était utilisé, mais à ce jour, les carbonates organiques sont utilisés sous forme racémique.

Des hydrogénations asymétriques, catalysées par le rhodium de certaines oléfines fonctionnalisées couramment employées, ont été effectuées dans le carbonate de propylène, le carbonate de butylène et les solvants conventionnels à des fins de comparaison. Les deux carbonates ont montré des résultats similaires ou meilleurs que les réactifs « standard », tels que MeOH, THF et CH₂Cl₂. Le carbonate de butylène a même amélioré les énantiosélectivités à des temps de réaction plus longs par rapport au carbonate de propylène⁴⁵ (schéma I.10).

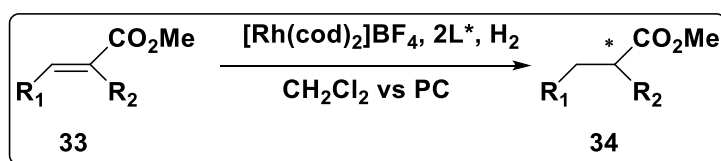


Schéma I.10 : Hydrogénation asymétrique de l'oléfine dans le carbonate de propylène.

I.2.1.5. Synthèse organique dans le CO₂ supercritique

Ces dernières années, et depuis le premier processus de décaféination du café à la fin des années 1960, le dioxyde de carbone supercritique (scCO₂) reçoit de plus en plus d'attention en tant que moyen de réaction alternatif. Le dioxyde de carbone, à température ambiante, existe comme un liquide avec d'excellentes propriétés d'humidification et une viscosité très faible. Au-dessus de sa température et de sa pression critique (31°C et 73,8 bars), le CO₂ est dans l'état supercritique, caractérisant ainsi des viscosités gazeuses et des densités liquides. La modification de la température ou de la pression entraîne des changements drastiques dans sa viscosité, sa densité et ses propriétés diélectriques. Cela fait du dioxyde de carbone supercritique un solvant inhabituellement ajustable, polyvalent et sélectif. Comme le dioxyde de carbone est renouvelable, non toxique, non inflammable, facilement évaporable et chimiquement

⁴⁴ Vollmer, C.; Thomann, R.; Janiak, C. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 9722-9727.

⁴⁵ Schäffner, B.; Holz, J.; Verevkin, S. P.; Börner A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49(5), 768-771.

inerte vis-à-vis de nombreuses substances, il présente des caractéristiques exceptionnelles pour son utilisation en chimie verte.

Le potentiel du dioxyde de carbone supercritique en tant que solvant respectueux de l'environnement a désormais été réalisé dans plusieurs domaines. Un des principaux emplois, comme mentionné ci-dessus, est l'utilisation de $scCO_2$ dans l'industrie alimentaire et nutritionnelle, où il sert aujourd'hui de moyen d'extraction pour les processus de décaféination des grains de café et du thé, remplaçant ainsi avec succès les anciens solvants organiques chlorés utilisés.

On trouve l'utilisation du $scCO_2$ dans d'autres domaines d'application comme le nettoyage sec, le dégraissage des métaux, la modification des polymères et le traitement pharmaceutique. Mais aussi, les activités industrielles dans le domaine de la polymérisation radicalaire, de l'hydrogénation hétérogène et de la catalyse organique métallique bénéficient des caractéristiques exceptionnelles de $scCO_2$.⁴⁶

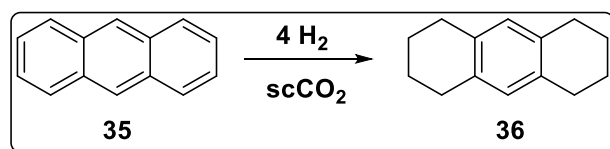


Schéma I.11 : hydrogénation de l'antracène en présence du $scCO_2$.

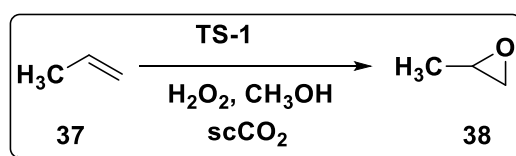


Schéma I.12 : Epoxydation du propylène en oxyde de propylène en présence du $scCO_2$.

I.2.1.6. Synthèse organique dans les bio-solvants

Les bio-solvants ont été développés comme alternative aux composés organiques volatils (COV), qui sont généralement nocifs pour l'environnement et la santé humaine. Les classes chimiques les plus importantes des bio-solvants sont les esters d'acides naturels et d'acides gras, le bioéthanol, les composés terpéniques, l'isosorbide, le

⁴⁶ Leitner, W. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 746-756.

glycérol et les dérivés du glycérol.⁴⁷ Ces composés offrent l'avantage d'être produits à partir de sources renouvelables telles que les matières premières végétales, animales ou minérales par des processus chimiques et physiques sans consommer de ressources fossiles. Ils sont déjà largement utilisés dans les produits cosmétiques, les agents de nettoyage, les peintures, les encres et les produits chimiques agricoles. Un bio-solvant doit satisfaire à certains critères à considérer pour l'application, tels que les spécifications techniques optimales (capacité de dissolution, volatilité, point d'éclair), la sécurité environnementale, la production compatible avec l'environnement et la disponibilité et le coût des matières premières renouvelables.⁴⁸

Quan et al.⁴⁹ ont rapporté l'effet promoteur du glycérol combiné à un catalyseur d'acide sulfonique soutenu par des résines de polystyrène-poly(éthylène glycol) (PS-PEG) sur des réactions à trois composants, comme la réaction de Biginelli (**Schéma I.13**).

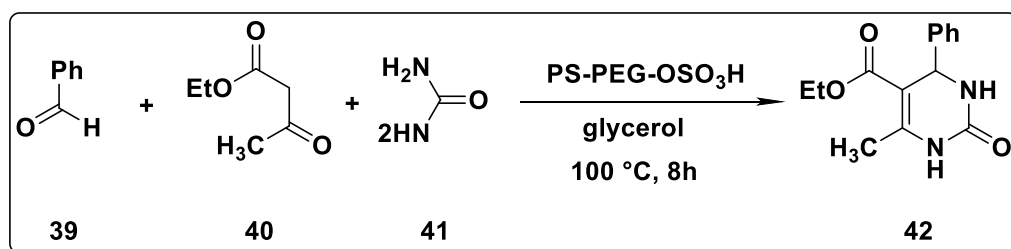


Schéma I.13 : réaction de Biginelli dans le glycérol.

I.2.2. Synthèse organique sans solvants

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés, les coûts réduits. Un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs. À proprement parler, d'un point de vue scientifique et technique, ces réactions se font en présence d'un " solvant " mais elles ont la particularité de contribuer à la chimie verte en diminuant les masses mises en jeu, car on n'ajoute pas de solvant supplémentaire, généralement utilisé en grande quantité. Les réactions solide-solide ou solide-gaz sont différentes de ce point de vue, car aucune solubilisation n'est possible. Des

⁴⁷ Bandres, M.; de Caro, P.; Thiebaud-Roux, S.; Borredon, M.-E. C. R. *Comptes Rendus Chimie*, **2011**, 14(7-8), 636-646.

⁴⁸ Gu, Y. *Green Chem.*, **2012**, 14, 2091-2128.

⁴⁹ Quan, Z.-J.; Ren, R.-G.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *Synth. Comm.*, **2011**, 41, 3106-3116.

techniques particulières comme le broyage vont permettre d'amener les réactifs en contact pour entrer en réaction.

I.2.2.1. Méthodes classiques

La réaction se fait en mélangeant tous les réactifs, qu'ils soient liquides, solides ou gazeux, éventuellement chauffés ou refroidis. Lorsqu'une réaction implique l'utilisation d'un gaz, il est nécessaire d'utiliser un appareillage étanche. La littérature compte beaucoup d'exemples de réactions sans solvant entre des solides, des solides et des gaz ou en utilisant des catalyseurs. Quand un réactif liquide est présent dans le milieu réactionnel, il peut jouer le rôle de solvant et lors des réactions de type gaz-solide, le gaz est généralement en excès et est éliminé par piégeage à la fin de la réaction.

*Biginelli et al.*⁵⁰ ont publié une réaction de cyclo-condensation dans les conditions classiques, sans solvant, sans catalyseur et en une étape entre un composé β -dicarbonylé, un aldéhyde et l'urée ou thiourée qui permet d'aboutir à des dihydropyrimidinones différemment substituées. (**Schéma I.14**)

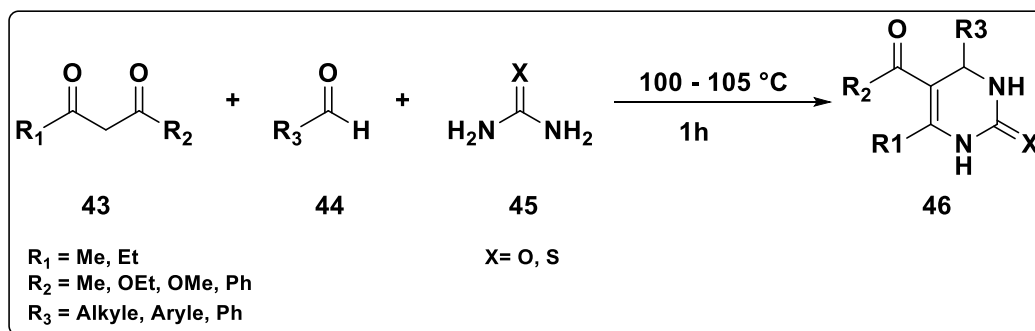


Schéma I.14 : Réaction de cyclo-condensation de Biginelli dans les conditions classiques sans solvant.

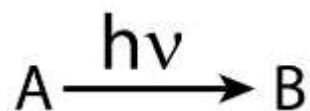
I.2.2.2. Photochimie

La photochimie s'est considérablement développée ces dernières années et une multitude de réactions photochimiques sont, désormais, utilisées comme étapes-clés pour simplifier la synthèse organique et contribuer au développement de la chimie verte.

⁵⁰ (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 447

Contrairement à une activation thermique où l'énergie provient du chauffage, une activation photochimique se fait à température ambiante sous irradiation d'une onde électromagnétique. Il s'agit généralement d'un rayonnement U.V. ou même de la lumière visible, dépendant du composé en solution.

Une réaction photochimique se résume à cette équation :



Les réactions photochimiques permettent, entre autres, la formation d'une ou plusieurs liaisons C-C, cycliques ou non, tout en évitant, dans de nombreux cas, la mise en place de groupes activants ou protecteurs et la formation de sous-produits. Elles sont le plus souvent régio et stéréospécifiques et tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels.

Ces divers avantages se traduisent par une diminution du nombre d'étapes par rapport aux stratégies de l'état fondamental.

Pour réaliser ces réactions photochimiques, de nombreux réacteurs commerciaux mettent en œuvre des lampes plongeantes, munies de filtres en verre ou en quartz, et permettent le passage d'un fluide de refroidissement, ainsi qu'un dégazage par barbotement de gaz inerte (azote, argon).



Figure I.3 : Réacteur photochimique à puits d'immersion (750 ml) avec lampe à vapeur de mercure.

Parmi les réactions effectuées par voie photochimique décrites dans la littérature nous trouvons la synthèse de phtalides chiraux à l'état solide. L'échantillon solide de départ est mis au fond du réacteur, refroidi à 15 °C et irradié avec une lampe UV-visible à mercure (haute pression) pendant 2 heures. Les phtalides sont obtenus avec d'excellents rendements.⁵¹

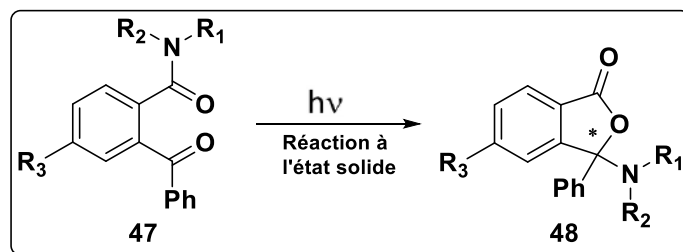


Schéma I.15 : Synthèse de phtalides chiraux via une réaction photochimique.

I.2.2.3. Mécanochimie

La mécanochimie est apparue comme une méthode verte importante en synthèse organique. Dans le sens le plus large, la mécanochimie est définie comme la synthèse chimique induite par une énergie mécanique externe,⁵² telle que le moulage de deux solides à l'aide d'un mortier et pilon (**Figure I.4**), d'une meule à billes ou d'un vibrobroyeur (**Figure I.5**).



Figure I.4 : mortier et pilon.



Figure I.5 : Vibrobroyeur.

⁵¹ B. Belhani, *Thèse de doctorat : synthèse de nouveaux oxazaphosphinanes, sulfamidophosphonates et indénoindoles. Activité anticancéreuse* ; **2018**, Université Badji Mokhtar Annaba.

⁵² Stojakovic, J. MacGillivray, L. R. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, **2017**, Pages 73-87

- **Mortier et pilon**

Un grand nombre de réactions a été effectué par l'utilisation manuelle du mortier et pilon. Le frottement du pilon sur le mortier fournit l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction et le produit final peut être récupéré directement dans le mortier.

Afin de simplifier l'utilisation de ce type d'appareillage, des mortiers mécaniques (**Figure I.6**) ont vu le jour dans le but de gagner du temps et d'éviter une longue action manuelle.



Figure I.6 : mortier mécanique.

Rong et al.⁵³ ont décrit la synthèse du 2-amino-4,6-diphénylisophtalonitrile (**schéma I.16**) en une seule étape par condensation d'un aldéhyde, d'une cétone aromatique et du malonitrile après 3 à 5 minutes de broyage. Le produit désiré a été isolé après une filtration simple dans l'eau puis une recristallisation dans l'EtOH.

⁵³ Rong, L. Li, X. Wang, H. Shi, D. Tu, S. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 1314

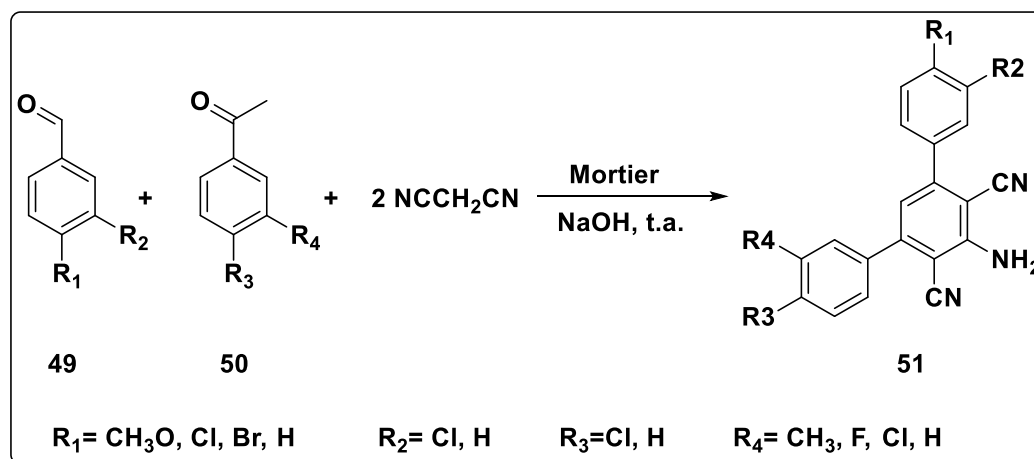


Schéma I.16 : Synthèse du 2-amino-4,6-diphenylisophthalonitrile réalisée au mortier.

• Vibrobroyeurs

L'utilisation des instruments mécanisés type vibrobroyeur permettent de broyer les réactifs solides avec efficacité et intensité sans les dissoudre dans les solvants. La synthèse se réalise à travers les vibrations de l'instrument.⁵⁴

*Kaupp et al.*⁵⁵ ont montré l'applicabilité de la réaction de condensation de Knoevenagel au vibrobroyeur.

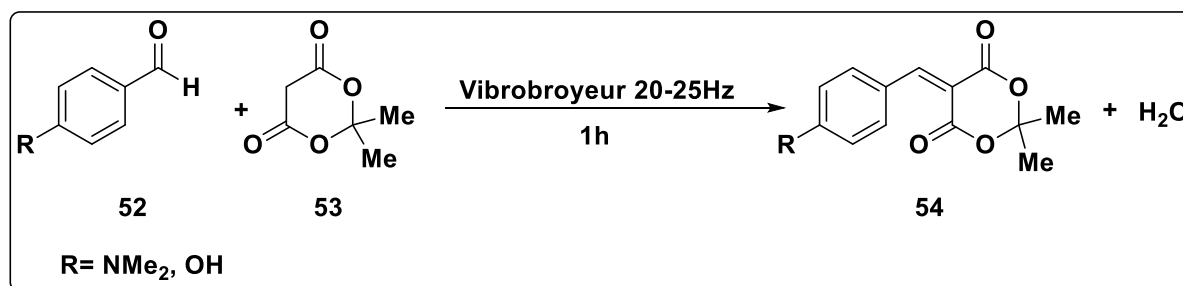


Schéma I.17 : Condensation de Knoevenagel au vibrobroyeur.

I.3. Amélioration des rendements énergétiques

Le sixième principe de la chimie verte a pour objectif de réduire la quantité d'énergie qu'il faut pour qu'une réaction chimique puisse atteindre son efficacité, et ce par de nouvelles techniques d'activation : les irradiations micro-ondes et la sonochimie.

I.3.1. Synthèse sous irradiation micro-ondes

⁵⁴ Oliveira, P. F. M. Baron, M. Chamayou, A. André-Barrès, C. Guidetti, B. Baltas, M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 56736.

⁵⁵ Kaupp, G. Naimi-Jamal, M. R. Ren, H. Zoz, H. *Process Worldw.* **2003**, 6, 24.

Rien qu'en 2004,⁵⁶ plus de 2000 papiers scientifiques ont été publiés dans le domaine de la synthèse organique assistée par micro-ondes. *Gedyde* et *Giguere* furent les premiers à avoir publié des articles en 1986 qui traitent le rôle des micro-ondes dans les processus de transformations chimiques.⁵⁷ Il est à noter que la première fois où un appareil à micro-onde a été utilisé au laboratoire, ce fut en 1975.⁵⁸

I.3.1.1. Principe d'activation par micro-ondes

Les micro-ondes, ondes électromagnétiques, qui se situent dans la gamme des hyperfréquences (**Figure I.7**) ; sont capables de générer le chauffage de milieux pour peu qu'ils soient sensibles à ces ondes, par exemple en possédant des caractéristiques diélectriques particulières. Contrairement aux techniques classiques de chauffage par conduction ou convection, l'utilisation des micro-ondes implique une interaction entre un rayonnement électromagnétique et la matière. Il ne s'agit donc pas d'un transfert thermique, le chauffage par micro-ondes d'un produit résulte ainsi de la conversion en chaleur de l'énergie d'une onde électromagnétique au sein de ce matériau.⁵⁹

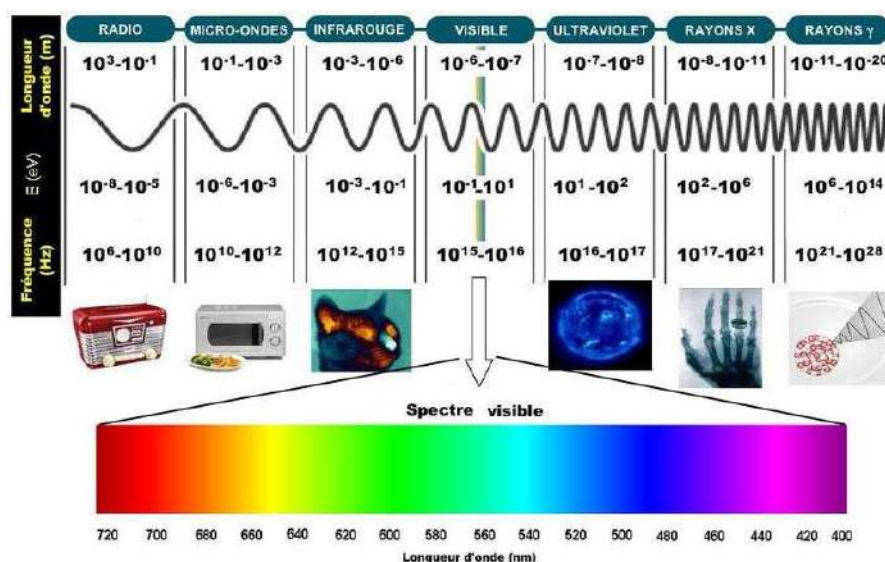


Figure I.7 : Les différents domaines du spectre électromagnétique.

⁵⁶ N. N. Romanova, A. G. Gravis, N. V. Zyk, *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, 74, 969.

⁵⁷ a) R. Gedye, F. Smith, K. C. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Roussel, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279. b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.

⁵⁸ S. L. Cresswell, S. J. Haswell, *J. Chem. Edu.*, **2001**, 78, 900.

⁵⁹ M. Poux, L. Estel, C. Len, *Chimie verte*, **2016**

Dans une réaction chimique, les molécules des réactifs passent par un état intermédiaire dans lequel les liaisons chimiques de ces réactifs sont fragilisées pour être en mesure de se rompre et ainsi être à même d'établir d'autres liaisons. Cet état intermédiaire a une énergie supérieure à celle des réactifs de départ. Pour que la réaction ait lieu, il faut donc fournir une énergie nécessaire pour que le système passe cette barrière énergétique ; appelée énergie d'activation, notée ΔG . (**Figure I.8**)

Une réaction est d'autant plus facile à réaliser que cette énergie est faible. On peut montrer que cette énergie varie avec la température, de la même façon que l'entropie, or le chauffage nécessaire pour accélérer la réaction augmente ce désordre si on utilise le chauffage classique, puisqu'il augmente l'agitation désordonnée des molécules. En revanche, le chauffage par micro-ondes provoque une rotation ordonnée des molécules, ce qui correspond à une diminution d'entropie et donc une diminution de l'énergie d'activation, la réaction est donc facilitée par ce mode de chauffage.

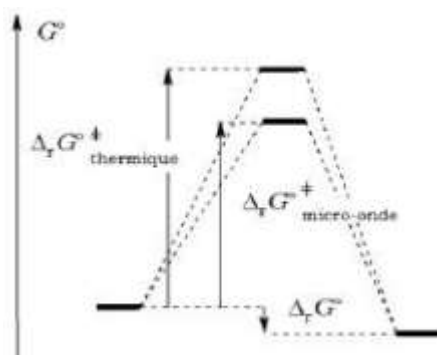


Figure I.8 : Comparaison entre l'énergie libre d'activation micro-ondes et thermique.

I.3.1.2. Quelques exemples de réactions effectuées sous irradiations micro-ondes

La synthèse des α -aminophosphonates par irradiations micro-ondes a suscité une très grande importance chez les chimistes organiciens et a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature.

*Kabachnik et al*⁶⁰ ont rapporté la synthèse d' α -aminophosphonates assistée par micro-ondes à partir de benzylamine, de cétones et de diethylphosphite (**Schéma I.18**).

⁶⁰ M. M. Kabachnik, E. V. Zobina, I. P. Beletskaya, *Synlett*. 2005, 9, 1393.

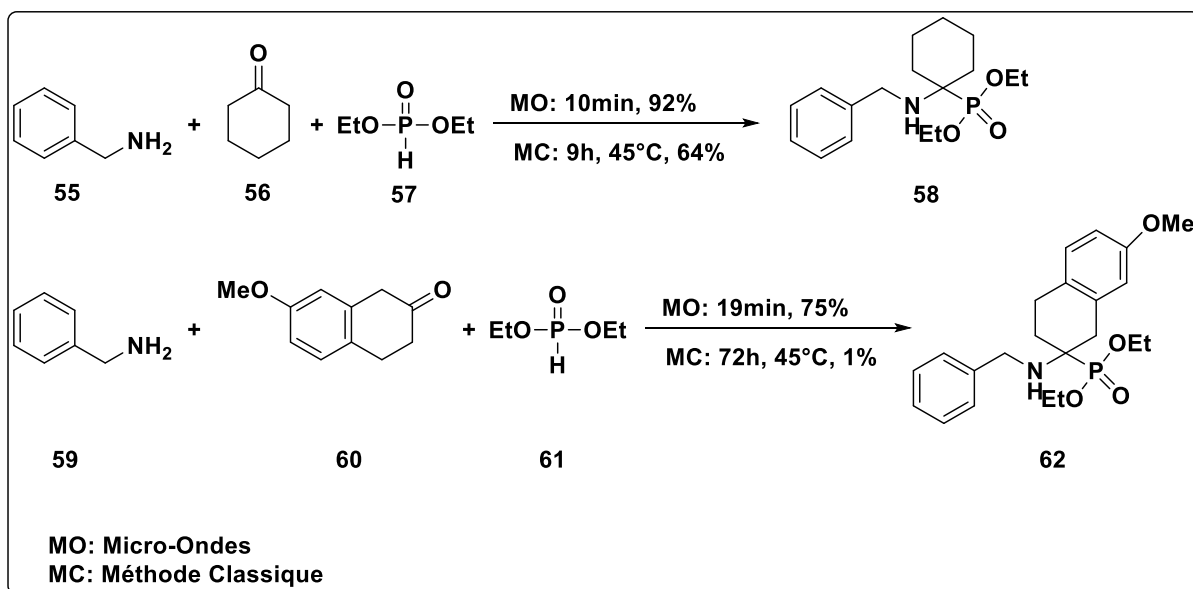


Schéma I.18 : Synthèse de *Kabachnik et al* assistée par micro-ondes.

De cette synthèse, nous pouvons tirer comme résultat que lors de l'utilisation des cétones encombrées, l'application du chauffage au four à micro-ondes permet l'obtention des α -aminophosphonates désirés avec de bons rendements, contrairement à l'utilisation du chauffage classique qui nous donne de faibles rendements.

*Varalakshmi et al.*⁶¹ ont décrit la synthèse d' α -aminophosphonates en utilisant la réaction multi-composants (RMC) entre le 4-amino-2,6-dibromophenol, une série d'aldéhyde et diéthylphosphite catalysée par $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) sous irradiations micro-ondes.

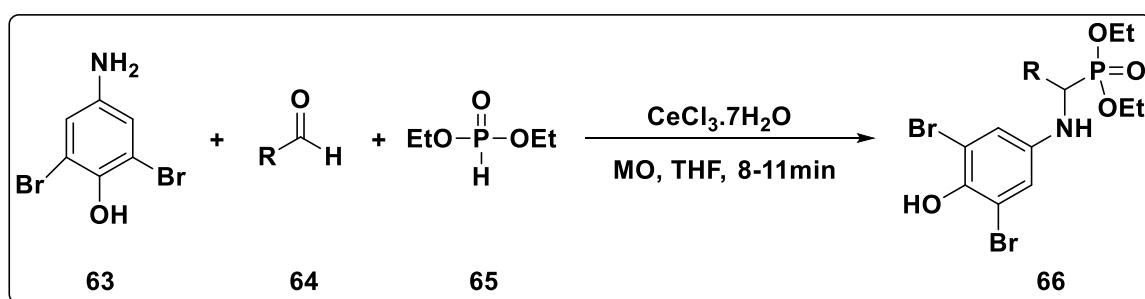


Schéma I.19 : Application des micro-ondes sur la synthèse des α -aminophosphonates.

I.3.2. Synthèse sous ultrasons (Sonochimie)

⁶¹ M. Varalakshmi, D. Srinivasulu, D. Rajasekhar, C. Naga Raju, S. Sreevani, *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2014**, 189, 106-112.

Depuis ces dernières décennies, les ultrasons ont reçu une attention remarquable et se sont progressivement illustrés comme un outil indéniable pour mener des réactions dans des conditions éco-compatibles.⁶² L'intérêt croissant de l'utilisation des ultrasons dans le cadre de la chimie verte s'explique par les nombreux bénéfices apportés par cette technique non conventionnelle d'activation : réduction du temps de réaction, de l'emploi de composés non dangereux, diminution ou suppression de l'emploi de catalyseurs, augmentation de la réactivité des espèces, des rendements et sélectivités de réaction, production d'espèces radicalaires menant à de nouvelles voies de synthèses ou encore activation physique ou chimique des réactifs métalliques. Selon la température et le temps de réaction, les ultrasons consomment parfois même moins d'énergie qu'avec un système d'agitation et de chauffage classique. De ce fait, l'optimisation des réactions sous ultrasons permet de répondre à plusieurs des 12 critères de chimie verte et de rendre les réactions sonochimiques encore plus respectueuses de l'environnement que celles menées sous les conditions classiques.⁶³

I.3.2.1. Principe et importance

La sonochimie se repose sur un phénomène physique bien précis appelé cavitation ; il s'agit de la formation de petites bulles de vapeur qui grossissent jusqu'à atteindre une taille critique où elles implosent d'une façon très violente. **(Figure I.9)**

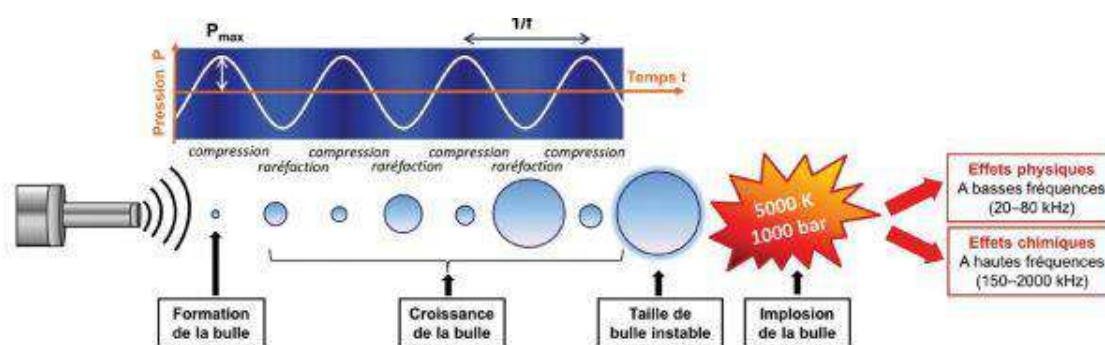


Figure I.9 : représentation du phénomène de cavitation

Elle est un domaine prometteur vu ses capacités à transformer des réactions chimiques tout en étant respectueuse de l'environnement.

⁶² G. Chatel, *Ultrason. Sonochem.*, **2018**, 40, 117–122.

⁶³ T. Cousin, *Thèse de doctorat Ultrasons de puissance pour le développement d'une approche éco-compatible et l'étude des mécanismes d'oxydation d'oléfines*, **2019**, Université Grenoble Alpes



Figure I.10 : Bac à ultrasons basse fréquence (50 kHz) largement répandu dans les laboratoires.

I.3.2.2. Quelques exemples de réactions effectuées sous ultrasons

L'utilisation des irradiations ultrasoniques lors de la synthèse des dérivés de phosphonates s'est avérée une méthode réussie. Plusieurs synthèses ont été rapportées dans la littérature, parmi elles nous citons :

*Bouzina et al*⁶⁴ ont travaillé sur l'amélioration des conditions classiques de la réaction d'*Arbuzov* pour synthétiser une nouvelle série d'amidophosphonates.

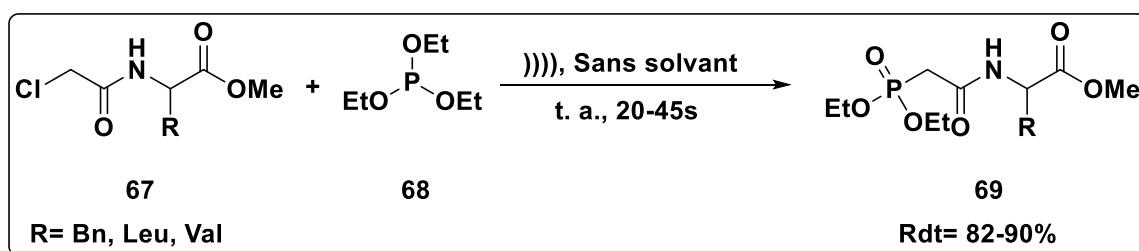


Schéma I.20 : Synthèse des amidophosphonates par sonochimie.

*Sonar et al*⁶⁵ ont réalisé la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates dérivés d'oxazepines par la réaction de quino [2,3-b] [1,5] benzoxazépines avec le triéthylphosphite, en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique comme catalyseur sous irradiations ultrasoniques. Cette méthode est plus performante que la méthode

⁶⁴ A. Bouzina, B. Belhani, N. E. Aouf, M. Berredjem, *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 46262.

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

classique car elle a été réalisée en un minimum de temps, avec de bons rendements et de meilleurs résultats.⁶⁶

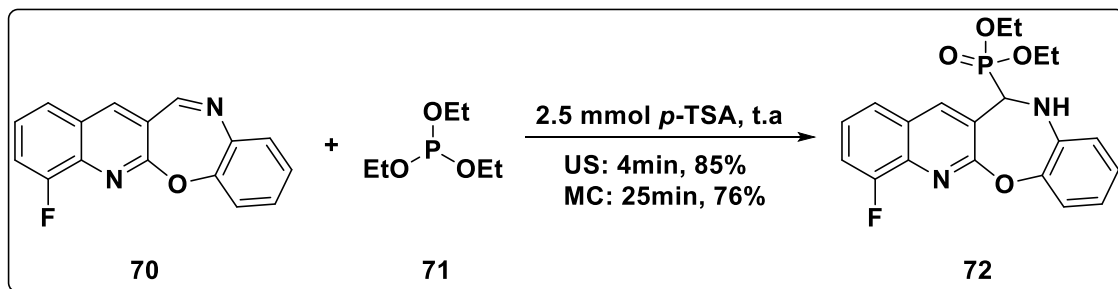


Schéma I.21 : Synthèse de dérivés d'α-aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de *p*-TSA.

I.4 La catalyse

La catalyse est un domaine de recherche actif et un outil essentiel pour la chimie verte. De nouvelles avancées sont constamment réalisées, ce qui contribue à rendre la chimie plus efficace, plus productive et plus respectueuse de l'environnement.

Depuis la création du prix Nobel en 1901, plusieurs prix ont été décernés dans le domaine de la catalyse, récompensant les plus imminents des chercheurs chimistes, nous citons :

- En 1909 l'anglais William Ramsay et l'allemand Otto Wallach ont été récompensés pour leurs travaux sur la catalyse par les métaux.
- En 1912 le français Victor Grignard a reçu le prix Nobel en chimie pour son développement de la réaction de Grignard, une réaction de synthèse organique qui utilise un métal comme catalyseur.
- En 1914 Le prix Nobel de chimie a été décerné aux allemands Fritz Haber et Carl Bosch pour le développement d'un procédé industriel pour la production d'ammoniac, un engrais important, en utilisant un catalyseur à base de fer.
- Le prix Nobel de chimie de 1921 était pour l'anglais Frederick Soddy pour ses travaux sur la radioactivité et la catalyse par les isotopes radioactifs.

⁶⁶ Z. Aouf, *Thèse de doctorat, N-Benzoyloxycarbonylation des Amines et Préparation des α-hydroxyphosphonates dans les Conditions de la Chimie Verte & Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine* 2018, Université Badji Mokhtar Annaba.

- En 1931, les allemands Carl Bosch et Friedrich Bergius ont reçu le prix Nobel de Chimie pour le développement d'un procédé industriel pour la production d'hydrogène par reformage catalytique du gaz naturel.
- En 1951, l'anglais Cyril Hinshelwood et Nikolaï Semenov de l'Union soviétique ont été récompensés pour leurs travaux sur les mécanismes des réactions chimiques catalysées.
- En 1963, Le prix Nobel de chimie était pour l'allemand Karl Ziegler et l'italien Giulio Natta pour le développement de catalyseurs à base de titane et de zirconium pour la production de polymères.
- En 1969, vu leurs travaux sur la chiralité des catalyseurs, Derek Barton du Royaume-Uni et Odd Hassel de la Norvège ont reçu le prix Nobel de chimie.
- En 2001, Le prix Nobel de Chimie a été attribué à trois chercheurs : l'américain William S. Knowles et le japonais Ryoji Noyori pour leurs travaux sur les réactions d'hydrogénation catalysées, et le chercheur américain K. Barry Sharpless pour ses travaux sur les réactions d'oxydation catalysées.
- En 2005, le français Yves Chauvin et les américains Richard R. Schrock & Robert H. Grubbs ont eu le prix Nobel de chimie pour leurs études sur la réaction de métathèse des oléfines décrite par le comité Nobel comme « *un pas en avant vers une chimie verte, plus respectueuse de l'environnement* »⁶⁷
- Le prix Nobel de chimie de 2007 a été attribué à l'allemand Gerhard Ertl pour ses travaux sur les pots catalytiques.
- En 2010, l'américain Richard F. Heck, le chinois Ei-ichi Negishi et le japonais Akira Suzuki ont eu le prix Nobel pour leurs travaux sur le couplage carbone-carbone catalysé par le palladium en synthèse organique.
- En 2018, le prix Nobel a été décerné à l'Américaine Frances Arnold, l'Américain George Smith et le Britannique Gregory Winter pour leurs travaux sur les enzymes et les bactériophages.
- En 2021, l'allemand Benjamin List et l'américain David MacMillan ont été récompensés pour leur développement de la catalyse asymétrique, une nouvelle

⁶⁷ D. Mansuy, Prix Nobel de Chimie **2005** : Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock : Métathèse et Catalyse à l'honneur. *M/S: Médecine Sciences*, **2005**, 21, 995

méthode de synthèse organique qui permet de produire des molécules chirales de manière plus efficace et plus respectueuse de l'environnement.

On appelle catalyse tout processus qui permet d'accélérer les réactions chimiques, ou, en d'autres termes, d'abaisser les barrières d'énergie présentes lors du déroulement d'une réaction chimique. Elle permet de réduire l'utilisation de réactifs, d'énergie et de solvants, ce qui contribue à réduire l'impact environnemental des procédés chimiques.

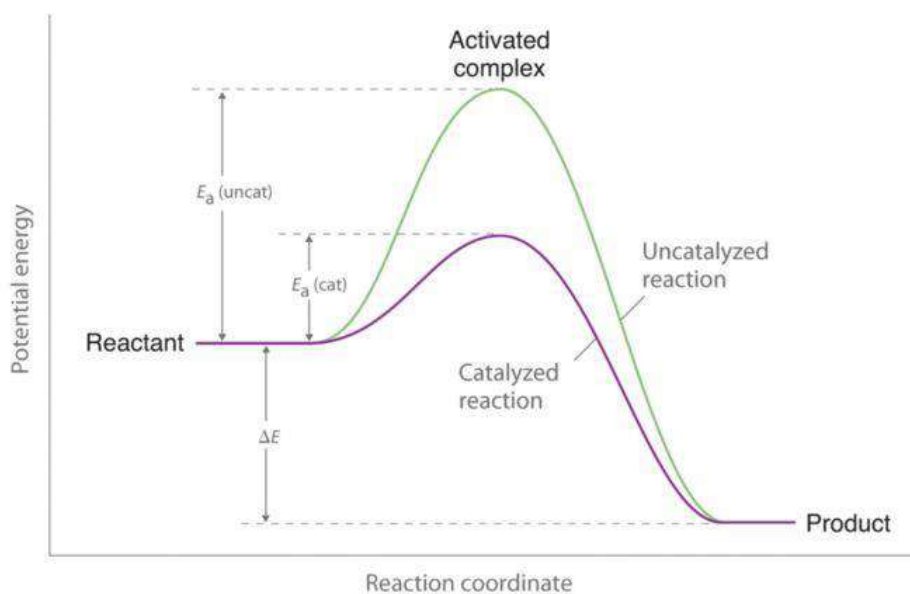


Figure I.11 : Diminution de l'énergie d'activation d'une réaction grâce à un catalyseur.

I.4.1. Principe de la catalyse

En chimie, la catalyse consiste à modifier la vitesse d'une réaction en utilisant une substance appelée catalyseur qui n'est pas consommée par la réaction.

Les processus chimiques génèrent chaque jour de grandes quantités de déchets. En particulier, l'utilisation d'équivalents stœchiométriques crée des sous-produits indésirables tels que des sels inorganiques. Les procédures chimiques stœchiométriques sont de plus en plus remplacées par des alternatives catalytiques plus efficaces, ce qui permet aux chimistes de réduire la consommation d'énergie et de ressources. Une catalyse plus verte implique de s'éloigner des processus stœchiométriques pour passer à des réactions catalytiques homogènes et hétérogènes utilisant des catalyseurs organiques, organométalliques, inorganiques et biologiques.

La catalyse est bâtie sur trois grands principes :

- **Réduire les dérivés** : une voie catalytique ou enzymatique sélective vers un produit chimique peut utiliser moins de réactifs et d'énergie tout en offrant une voie de synthèse plus directe (par rapport aux synthèses stœchiométriques).
- **Sélectivité** : les réactifs catalytiques sélectifs sont meilleurs par rapport aux réactifs stœchiométriques ; ils peuvent minimiser ou éliminer les déchets, en fonction de la réaction, ce qui est nécessaire pour parvenir à une chimie plus verte.
- **Maximiser l'efficacité des ressources** : la catalyse peut offrir des voies de synthèse plus directes, économisant les atomes, optimisant le temps, l'énergie et les matériaux nécessaires à la fabrication d'un produit désiré. (Schéma I.22)⁶⁸

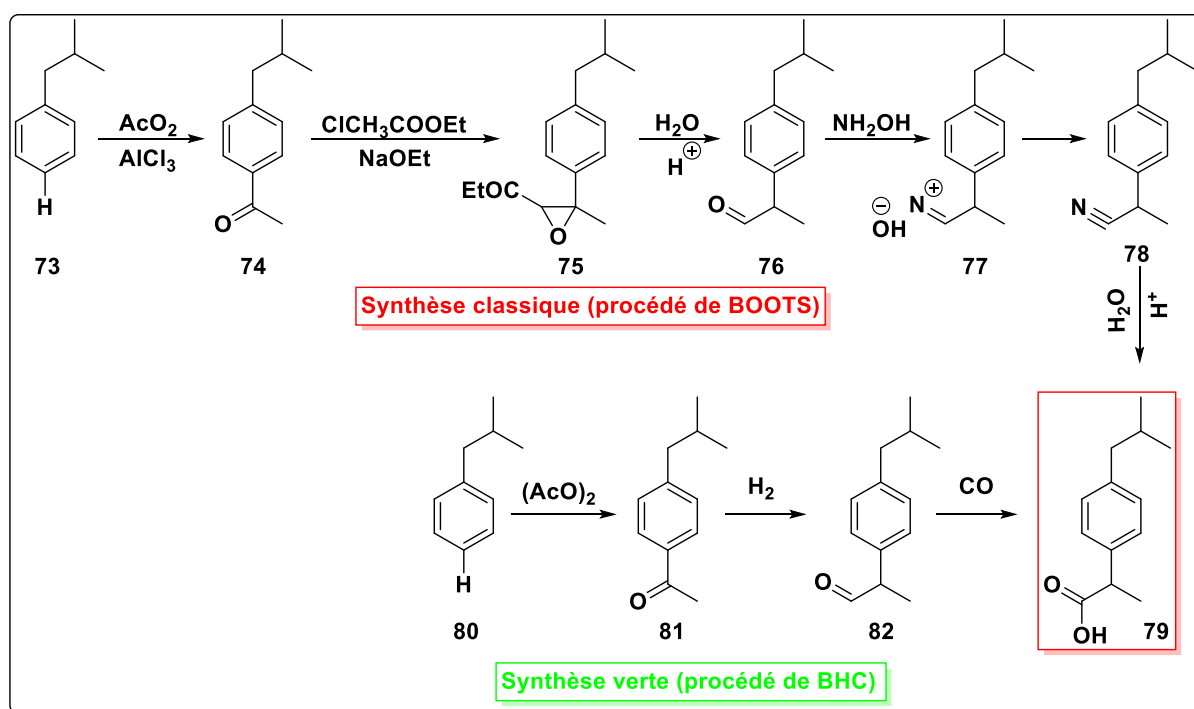


Schéma I.22 : Synthèse de l'Ibuprofène.

I.4.2. Classification et types de catalyse

Il existe 04 grandes familles de catalyse :

- **Catalyse homogène**

Dans la catalyse homogène, le mélange de réaction et le catalyseur sont tous deux présents dans la même phase. Les catalyseurs et les réactifs présentent une grande

⁶⁸ A. Brayfield, *Martindale: The complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London, 2014.

homogénéité qui entraîne une interaction élevée entre eux, ce qui conduit à une réactivité et à une sélectivité élevées de la réaction dans des conditions de réaction légères. Parmi les différents catalyseurs homogènes nous pouvons citer : les acides de Brønsted et Lewis, les métaux de transition, les complexes organométalliques et les organocatalystes. Certains processus chimiques notables se produisent par catalyse homogène comme la carbonylation, l'oxydation, hydrocyanation, la métathèse et l'hydrogénation.

- **Catalyse hétérogène**

Dans la catalyse hétérogène, les catalyseurs existent dans une phase différente de celle du mélange de réaction. Parmi les processus qui utilisent des catalyseurs hétérogènes nous trouvons : le procédé Haber-Bosch pour la synthèse de l'ammoniac et le processus Fischer-Tropsch pour produire une variété d'hydrocarbures. Les principaux processus industriels utilisent principalement les catalyseurs hétérogènes en raison de la séparation facile du produit et de la récupération et recyclage du catalyseur. Les catalyseurs hétérogènes peuvent être utilisés comme particules fines, en poudre ou granulés.

- **Catalyse enzymatique**

La catalyse enzymatique est le processus par lequel des réactions chimiques sont catalysées dans les systèmes vivants, par des enzymes. La catalyse enzymatique est indispensable aux organismes vivants pour l'accélération spécifique des réactions nécessaires à leur métabolisme et à la biosynthèse de l'ensemble des biomolécules qui les composent.

- **Autocatalyse**

Cela inclut la réaction où l'un des produits se forme pour agir en tant que catalyseur. Au début, la vitesse de la réaction est faible et augmente très lentement, mais dès que les produits se forment après certains intervalles de temps, la vitesse augmente rapidement. Par exemple, le titrage de l'acide oxalique par une solution de permanganate de potassium (KMnO_4). Dans ce cas, les premières gouttes de permanganate de potassium mettent un temps appréciable à se décolorer, ce qui modifie

la réaction qui est d'abord lente. Après un certain temps, la décoloration devient rapide car les ions Mn^{+2} formés au cours de la réaction catalysent celle-ci.

Cependant, plusieurs autres familles ont été développées telles que : la biocatalyse, la catalyse bi-phasique, la catalyse négative et la catalyse positive.

I.4.3. Récupération et recyclage d'un catalyseur

L'un des aspects importants de tout processus catalytique est la séparation du catalyseur du mélange de réaction et la possibilité de le récupérer et de le réutiliser pour d'autres réactions sans aucune diminution significative de son activité catalytique et de son efficacité. La récupération du catalyseur d'un système hétérogène est effectuée avec des procédures de filtration et de centrifugation. Ces deux méthodes sont traditionnellement employées à l'échelle du laboratoire pour permettre le traitement, la séparation, la récupération et le recyclage de catalyseurs hétérogènes. Comme toutes les autres techniques de séparation, celles-ci sont basées sur les différentes propriétés chimiques ou physiques entre les composants du mélange de réaction.⁶⁹

En utilisant un aimant externe, la séparation des catalyseurs solides magnétiques a été démontrée rapide, simple, pratique et efficace ; ce nouveau type d'approche rend la procédure de travail économiquement et techniquement faisable avec une perte minimale de catalyseur solide (**Figure I.12**).⁷⁰ Conformément aux principes de la chimie verte, la séparation magnétique réduit la production de déchets secondaires et la consommation d'énergie, et offre également la possibilité d'élargir l'utilisation de catalyseurs coûteux à base de métaux précieux et d'éléments de terres rares.⁷¹

⁶⁹ A. Molnár, A. Papp, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 349, 1–65.

⁷⁰ S. Alaei, M. Haghighi, J. Toghiani, B. R. Vahid, *Ind. Crop. Prod.* **2018**, 117, 322–332.

⁷¹ K. Martinson, I. Kondrashkova, S. Omarov, D. Sladkovskiy, A. Kiselev, T. Kiseleva, V. Popkov, *Adv. Powder Technol.* **2020**, 31, 402–408.









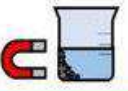



RECOVERY METHODS		HIGH EFFICIENCY	LOW ENERGY CONSUMPTION	LOW TIME CONSUMPTION
FILTRATION 				
CENTRIFUGATION 				
MAGNETIC SEPARATION 				

Figure I.12 : Comparaison entre les 03 méthodes de recyclage : Filtration, Centrifugation et séparation magnétique.

I.4.4. L'utilisation des liquides ioniques comme catalyseur

Les liquides ioniques présentent un large éventail de propriétés pour les applications en tant que catalyseurs. Ces dernières années, plusieurs recherches ont été menées sur les applications catalytiques des liquides ionisés à basse température. Elles se composent généralement d'une composante cationique organique avec un ou plusieurs hétéroatomes, comme N, P ou S, et d'un anion inorganique ou biologique.

I.5. Les réactions multi-composantes MCR

I.5.1. Définition

Les réactions multi-composants (MCR) sont des processus synthétiques qui produisent un seul produit à partir de trois ou plusieurs réactifs d'une manière unique qu'on appelle "one-pot". La popularité des MCR réside dans la simplicité et la polyvalence des procédures expérimentales qui ouvrent l'accès à une large gamme de produits grâce aux multiples possibilités de combinaisons de réactifs.

Les avantages des MCRs sont dans le fait qu'ils rassemblent au moins trois réactifs en un seul pot provoquant une réaction économique efficace et intrinsèquement atomique (générant un produit contenant essentiellement tous les atomes des produits de départ),

généralement dans des conditions douces et souvent en utilisant des solvants plus verts.⁷²

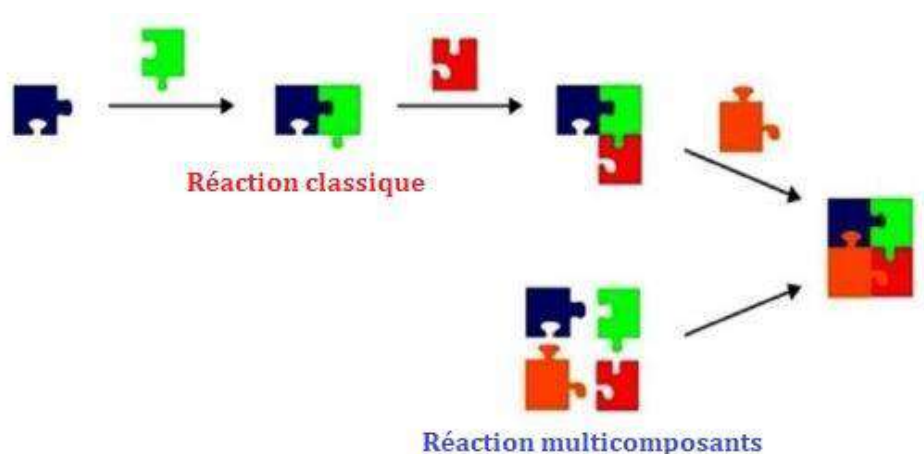


Figure I.13 : Représentation schématique d'une réaction classique et d'une réaction multi-composants

I.5.2. Historique

Le premier exemple qui signalait de telles réactions est celui de la synthèse de Strecker d'aminonitriles à partir d'aldéhydes, qui est apparue dès 1850 et a été rapidement développée industriellement pour produire la méthionine, un acide aminé commun utilisé principalement comme matière première pour la Synthèse des médicaments.⁷³ Il ne fallut pas longtemps avant que le développement d'autres MCR à base de carbonyle ne suivît.



Schéma I.23 : Synthèse de Strecker

⁷² R. C. Cioc, E. Ruijter and R. V. A. Orru, *Green Chem.*, **2014**, 16, 2958–2975.

⁷³ a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27; b) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

Parmi elles, nous avons la première synthèse multi-composants d'hétérocycles qui a été rapportée par Hantzsch en 1882.⁷⁴ Elle se résume dans la condensation de deux équivalents de β -céto-ester et d'un aldéhyde dans l'ammoniaque.

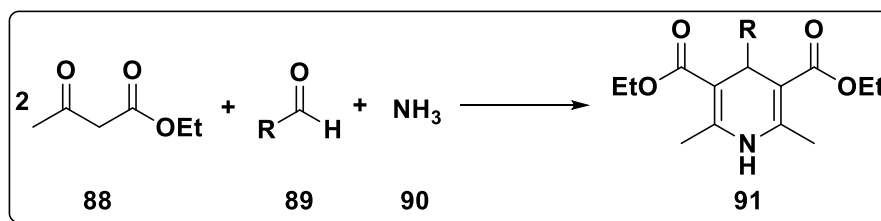


Schéma I.24 : première synthèse multi-composants d'hétérocycles rapportée par Hantzsch.

Nous avons aussi la Réaction de Biginelli⁷⁵ apparue en 1891 qui produit des dihydropyrimidones à partir de l'aldéhyde, de l'acéto-acétate d'éthyle et l'urée.

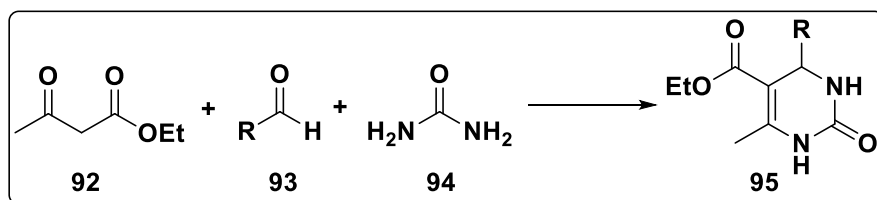


Schéma I.25 : Synthèse des dihydropyrimidones décrite par Biginelli.

On trouve également la réaction bien connue de Mannich⁷⁶ en 1912 qui fournit des β -aminocarbonyles à partir d'un aldéhyde non énoisable, d'une amine primaire ou secondaire et du formaldéhyde via un intermédiaire d'iminium.

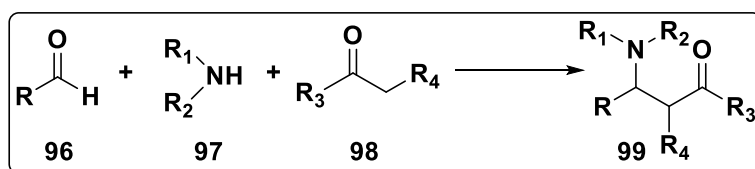


Schéma I.26 : Synthèse de Mannich.

⁷⁴ a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

⁷⁵ a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447; c) O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879; d) C. Kappe, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7201.

⁷⁶ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647; b) S. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 895.

Parallèlement, les MCR à base d'isocyanure, introduits pour la première fois par Passerini⁷⁷ en 1921, sont également devenus un outil très utile dans l'industrie pharmaceutique.

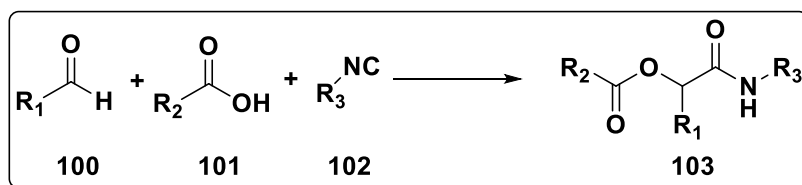


Schéma I.27 : Réaction de Passerini.

En 1952, Kabachnik et Fields^{78,79} ont développé la première réaction de synthèse type RMC d'α-aminophosphonates à partir d'aldéhyde, d'amine et d'un dialcyle phosphite.

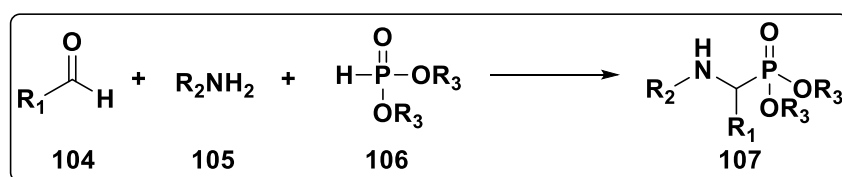


Schéma I.28 : Synthèse de Kabachnik-Fields.

Une autre RMC à base d'isocyanures, la condensation d'Ugi⁸⁰ en 1959 impliquant un aldéhyde, une amine, un acide carboxylique et un isocyanure permet la préparation rapide de dérivés d'amide α-aminoacyle, servant essentiellement pour but de la découverte de médicaments en générant de grandes bibliothèques de composés.

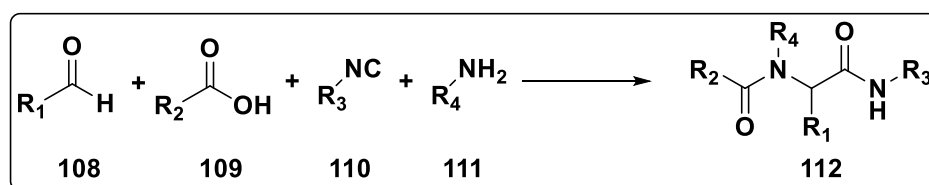


Schéma I.29 : Condensation d'Ugi.

⁷⁷ M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

⁷⁸ M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689

⁷⁹ E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

⁸⁰ a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386; b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267; c) I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, 1, 8.

Toutes ces réactions sont encore aujourd'hui des méthodes de référence pour accéder aux produits correspondants et il est intéressant de noter que la plupart des réactions multi-composant importantes du côté historique sont basées sur la réactivité du groupement carbonyle comme le montre le **schéma I.30**

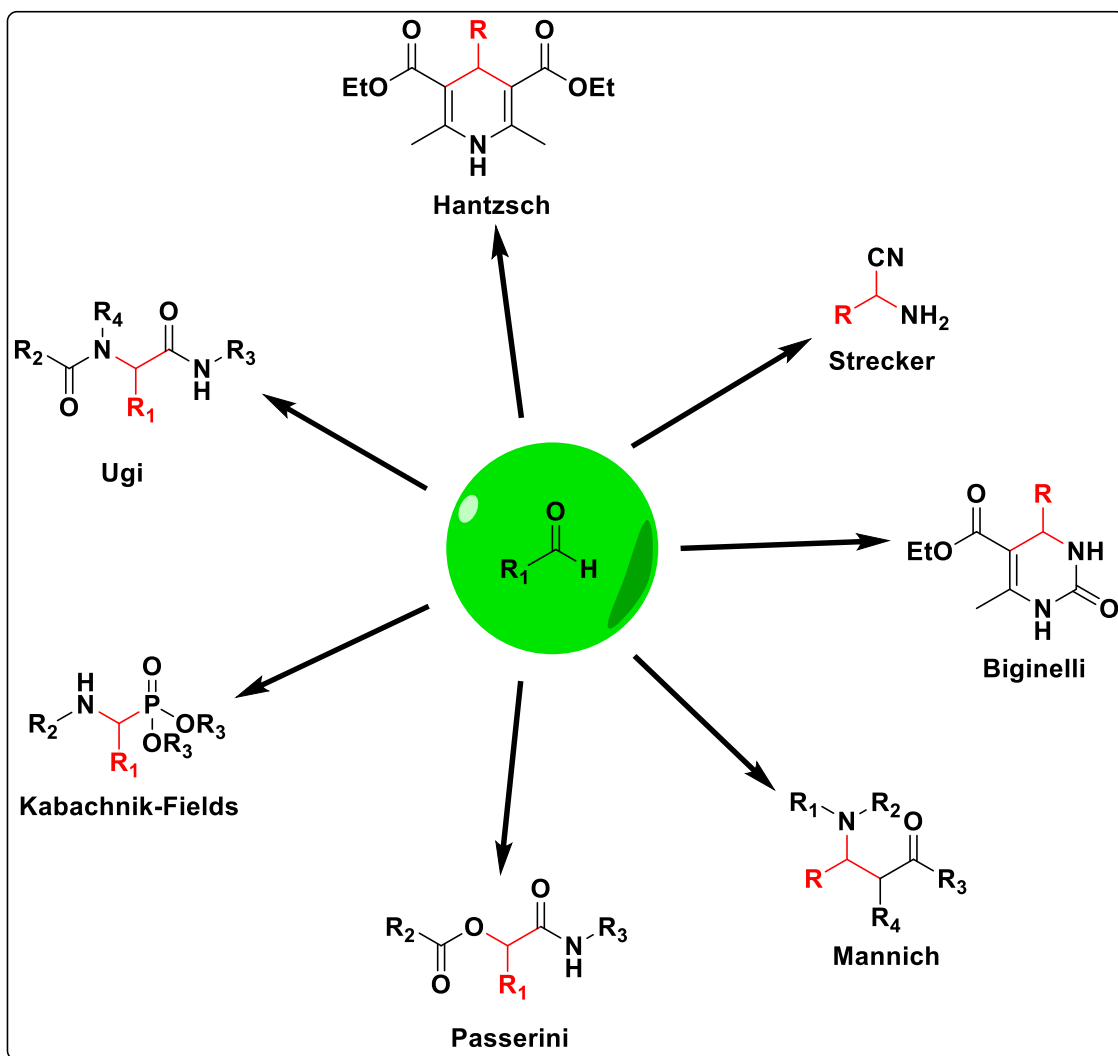


Schéma I.30 : Produits de Réactions multi-composant synthétisés à partir d'aldéhydes

Conclusion

Cette étude bibliographique nous a permis de montrer l'importance de la chimie verte telle que nous la concevons de nos jours et comment elle contribue à un développement durable dans l'industrie chimique. Elle représente une approche innovante et essentielle pour répondre aux différents défis environnementaux contemporains. Nous avons pu présenter les différentes techniques utilisées pour concevoir des produits et des

procédés chimiques qui limitent l'impact négatif de la chimie et pour avoir un gain de temps, une amélioration de rendement et un gain d'énergie tout en limitant les quantités de déchets.

Chapitre II

Etude bibliographique sur les
organophosphorés et les α -
aminophosphonates

Introduction

Le phosphore est le cinquième élément le plus commun dans les corps humains, mais se classe seulement au 18e rang parmi les éléments chimiques les plus abondants dans notre étoile mère, le Soleil, et dans le milieu interstellaire de notre galaxie. Le phosphore est un composant majeur des acides nucléiques et des membranes cellulaires et joue un rôle important dans le stockage et la transmission de l'information génétique ainsi que dans le métabolisme.

Le phosphore a été découvert en 1669 par le médecin et alchimiste allemand Hennig Brand en distillant l'urine humaine, un produit de déchets biologiques. En effet, le phosphore appartient à l'ensemble exclusif de ces éléments chimiques, à savoir H, O, C, N, S et P, qui sont présents en quantités suffisantes dans tous les êtres vivants, et pour cette raison, ils sont appelés les principaux éléments biogènes. Néanmoins, à la différence des bioéléments restants, qui sont également parmi les atomes les plus abondants de l'univers, le phosphore est remarquablement rare à l'échelle cosmique, occupant, la dix-huitième position dans le classement des éléments cosmiques en abondance.⁸¹

La pénurie d'atomes de phosphore dans l'univers contraste nettement avec l'abondance de cette espèce dans la composition élémentaire des cellules et des tissus vivants ainsi que dans les os et les dents des vertébrés. Cette caractéristique est assez intrigante, surtout quand on se rend compte que les composés de phosphore existent dans une grande variété dans les systèmes vivants, où ils exécutent de nombreuses tâches biochimiques fondamentales. Ainsi, les esters de l'acide phosphorique, y compris les phosphates de sucre et les nucléotides, jouent un rôle de premier plan dans la plupart des processus biochimiques, tels que la glycolyse et le métabolisme des acides nucléiques. Ces esters déterminent également la stabilité structurelle des acides nucléiques d'ADN et d'ARN. Le triphosphate d'adénosine (ATP) est le transporteur d'énergie chimique le plus connu dans la plupart des voies métaboliques, et cette molécule agit également comme un transporteur de phosphates inorganiques dans de

⁸¹ E. Macia, The Chemical Evolution of Phosphorus-Chapter 1, *Apple Academic Press*. ISBN: 9781771888042, 2019.

nombreuses réactions enzymatiques importantes.⁸² En outre, certains dérivés de nucléotides cycliques jouent un rôle important dans l'activité biochimique de diverses hormones, dans la transmission synaptique du système nerveux, la régulation de la division cellulaire, et même dans les réponses immunitaires et inflammatoires.

II.1 Généralités sur les organophosphorés

Les composés organophosphorés sont une classe de composés organiques contenant au moins un atome de phosphore. Ils sont classifiés en différents groupes selon le degré d'oxydation de l'atome de phosphore et la nature des substituants, notamment la présence d'un atome d'oxygène ou d'un autre élément du 16^{ème} groupe du tableau périodique (les chalcogènes). (**Figure II.1**).

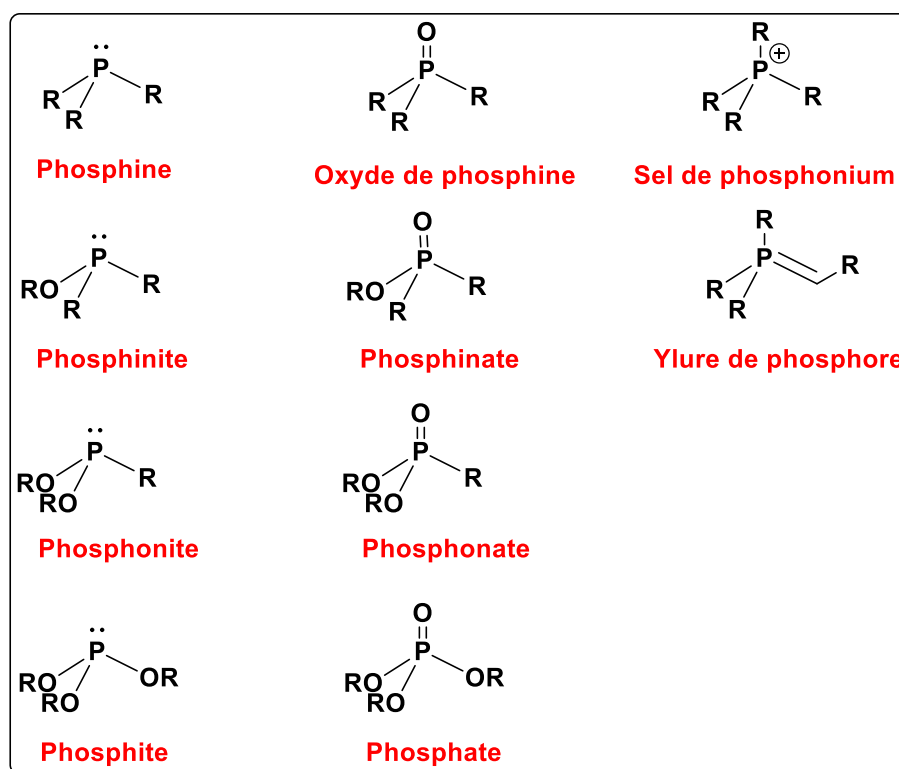


Figure II.1 : Classe des composés organophosphorés.

II.2 Les phosphonates

⁸² R. Aissa, *thèse de doctorat, Synthèse éco-compatible de dérivés des phosphonates d'intérêt pharmacologique par voie catalytique*, Université Badji Mokhtar Annaba, 2020.

Les phosphonates sont des composés organophosphorés très utilisés dans le domaine industriel et sont caractérisés par la liaison **P-C** et portent le groupement fonctionnel **C-PO(OR₁)(OR₂)**. (Figure II.2)

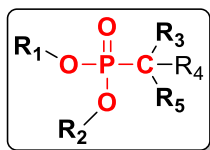


Figure II.2 : structure des phosphonates.

II.2.1 Propriétés et utilisation des phosphonates

Les phosphonates naturels ont été identifiés dans une grande variété d'organismes, des procaryotes aux eubactéries, en passant par les champignons, les mollusques, les insectes et d'autres.

La découverte de la ciliatine a stimulé des études intensives sur la distribution des phosphonates dans la nature. Malgré le fait que les premières études ont été entravées par le manque de méthodes simples et sensibles pour l'identification de la présence de liaison carbone-à-phosphore dans les échantillons naturels, il a été trouvé qu'elle existe dans les protozoaires, les bactéries, les coelentérés, et les mollusques.^{83,84,85}

Les phosphonates sont largement utilisés dans diverses applications industrielles, parmi elles :

- ✓ **Traitement de l'eau** : Les phosphonates sont largement utilisés dans le traitement de l'eau pour prévenir la formation de dépôts minéraux, tels que le tartre, dans les machines à laver, les lave-vaisselle et sur les vêtements et la vaisselle lavés.⁸⁶
- ✓ **Diverses applications industrielles** : Les phosphonates sont utilisés dans la production de céramique, de ciment, de béton, de cosmétiques, de shampoings, dans l'industrie de la pâte, du papier et du textile, de circuits de chauffage et de

⁸³ J. S. Kitterdge, E. A. Roberts, *Science*. **1969**, 164, 37-42.

⁸⁴ M. Tamari, M. Kametaka. *Agricultural and Biological Chemistry*. **1972**, 36, 1147-1152.

⁸⁵ D. M. Kariotoglou, S. K. Mastronicolis. *Comparative Biochemistry and Physiology. B*. **2003**, 136, 27-44.

⁸⁶ T. Bailly, R. Burgada, T. Prange, M. Lecouvey, *Tetrahedron. Lett.*, **2003**, 44, 189.

refroidissement, ainsi que dans des applications de nettoyage à grande échelle.^{87,88}

- ✓ **Diverses applications médicales :** Les phosphonates sont largement utilisés en médecine pour traiter divers troubles associés à la formation osseuse et au métabolisme du calcium. Par exemple, l'acide clodronique est un bisphosphonate utilisé pour traiter l'ostéoporose. les phosphonates sont utilisés dans la production de médicaments antiviraux tels que le foscarnet et le besifovir, ainsi que dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux avec le perzinfotel.⁸⁹ (Figure II.3)

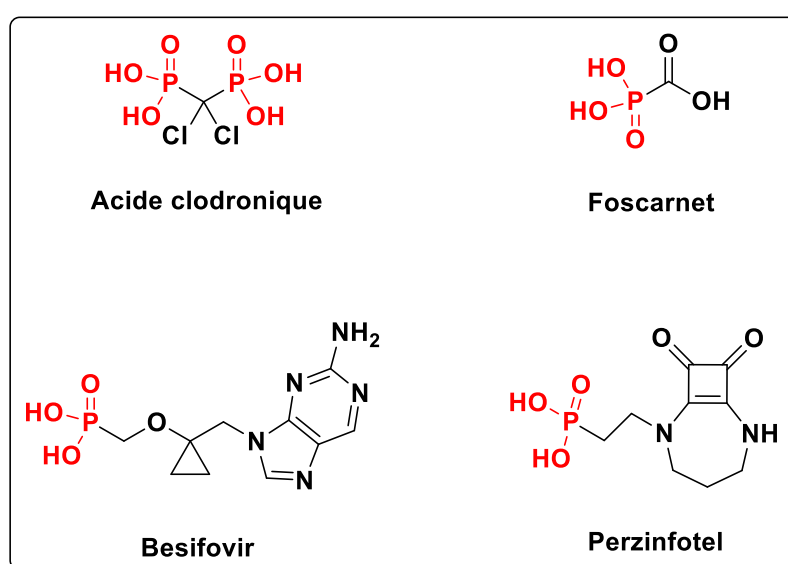


Figure II.3 : Différents phosphonates utilisés en médecine.

II.2.2 Réactivité des phosphonates

Les phosphonates jouent un rôle crucial dans la synthèse de divers composés biologiquement actifs, y compris de nombreux produits naturels. Leur caractère fortement polaire, résultant de la présence du groupe phosphoryle, est à l'origine de leur réactivité, ce qui en fait des outils précieux dans diverses applications synthétiques.⁹⁰

- **Synthèse des oléfines**

⁸⁷ H. Fleisch, *Der. Orthopäde.*, **2007**, 36, 103.

⁸⁸ B. Nowack, *Water. Research.*, **2003**, 37, 2533.

⁸⁹ M. Krečmerová, P. Majer, R. Rais, B. S. Slusher, *Sec. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, **2022**, 10

⁹⁰ P. Balczewski, M. Mikołajczyk, *Top. Curr. Chem.*, **2003**, 223, 161.

Les phosphonates stabilisés par des groupes électronégatifs sont plus nucléophiles et moins basiques par rapport aux ylures de phosphonium, ce qui les rend plus réactifs dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Cette réaction permet la synthèse d'alcènes E à partir de carbanions phosphonates et d'aldéhydes ou de cétones.⁹¹ (Schéma II.1)

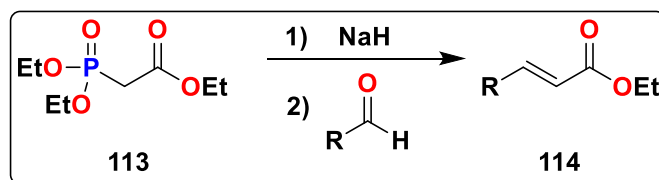


Schéma II.1 : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

- **Synthèse d'alcanoïdes phosphoniques**

Les phosphonates ont été utilisés pour développer des alcanoïdes phosphoniques, qui sont des composés biologiquement actifs avec des applications potentielles dans le domaine des matériaux et des composés de synthèse.⁹²

- **Synthèse d'acyclo-nucléosides phosphonates, nucléosides et hétérocycles à visée antivirale**

Les phosphonates ont été utilisés pour développer des composés à base de métallo-catalyse pour lutter contre les infections virales. Ces composés sont souvent plus actifs que des traitements traditionnels, tels que le BVDU (acyclovir) et le foscarné.⁹³

II.2.3 Dégradation des phosphonates

La dégradation des phosphonates est un sujet d'intérêt en raison de leur utilisation répandue et de leur impact potentiel sur l'environnement. Les phosphonates sont considérés comme difficiles à dégrader, mais des études ont montré qu'ils peuvent être dégradés par des processus tels que la photodégradation, la dégradation microbienne et la dégradation chimique.

⁹¹ J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 1, 87–99

⁹² H. Abdelkader, *thèse de doctorat : Synthèse d'une nouvelle génération de phosphonates à base des dérivés aminophénols applications : études des propriétés biologiques des composés obtenus et de leurs complexes*, **2016**, Université Ferhat Abbas - Sétif

⁹³ O. Sari, *thèse de doctorat : Synthèse métallo-catalysée d'acyclonucléosides phosphonates, de nucléosides et d'hétérocycles à visée antivirale*. **2013**, Université d'Orléans.

- **Photodégradation** : Des études ont montré que les phosphonates peuvent subir une dégradation sous l'effet de la lumière ultraviolette (UV). La photodégradation des phosphonates peut conduire à la libération d'orthophosphates ($\text{PO}_4\text{-P}$) et d'acide aminométhylphosphonique (AMPA). Cette dégradation peut être influencée par des facteurs tels que la présence de fer et le pH de l'environnement.^{94,95}
- **Dégradation microbienne** : Les phosphonates peuvent également être dégradés par des microorganismes. Des études ont montré que certaines bactéries sont capables de dégrader les phosphonates, bien que la dégradation puisse être limitée et variée en fonction des conditions environnementales, telles que la concentration en phosphonates et la disponibilité d'oxygène.^{96,97}
- **Dégradation chimique** : Des recherches ont également exploré des méthodes de dégradation chimique des phosphonates. Par exemple, une étude a montré que la dégradation efficace de l'acide éthylènediaminetétra(méthylène)phosphonique peut être réalisée par l'activation de traces de Cu(II) via le peroxyde de monosulfate (PMS)⁹⁸

II.2.4 Méthodes d'accès aux phosphonates

Il est connu que les phosphonates jouent d'importants rôles dans la médecine et l'industrie, et vu cette importance, plusieurs approches de synthèse qui se concentrent sur la formation de la liaison C-P ont été décrites dans la littérature.

II.2.4.1 Réaction de Michaelis-Becker

Décrite pour la première fois en 1897⁹⁹, elle se repose sur l'alkylation du dialkylphosphite avec des halogénures d'alkyles dans un solvant apolaire et en présence d'une base forte.

⁹⁴ C. Lesueur, M. Pfeffer, M. Fuerhacker, *Chemosphere*, **2005**, 59(5), 685-91.

⁹⁵ A. Dragus, D. Ristoiu, *Studia UBB, Ambientum*, **2015**, 60

⁹⁶ F. Ruffolo, T. Dinhof, L. Murray, E. Zangelmi, J. P. Chin, K. Pallitsch, A. Peracchi, *Molecules*, **2023**, 28(19), 6863

⁹⁷ S. V. Kononova & M. A. Nesmeyanova, *Biochemistry (Moscow)*, **2002**, 67, 184-195.

⁹⁸ S. Liu, Y. Huang, J. Peng, J. Zhu, *Process Safety and Environmental Protection*, **2023**, 175, 611-618

⁹⁹ A. Michaelis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1897**, 30, 1003.

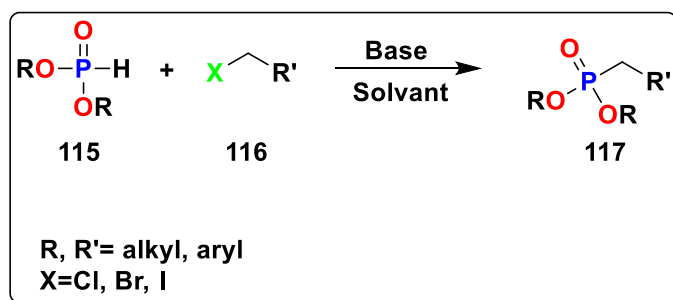


Schéma II.2 : Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Beker.

II.2.4.2 Réaction de Michaelis-Arbuzov

Découverte en 1906¹⁰⁰, cette réaction est effectuée entre un trialkylphosphite et un halogénure d'alkyle à reflux pour conduire aux phosphonates désirées.

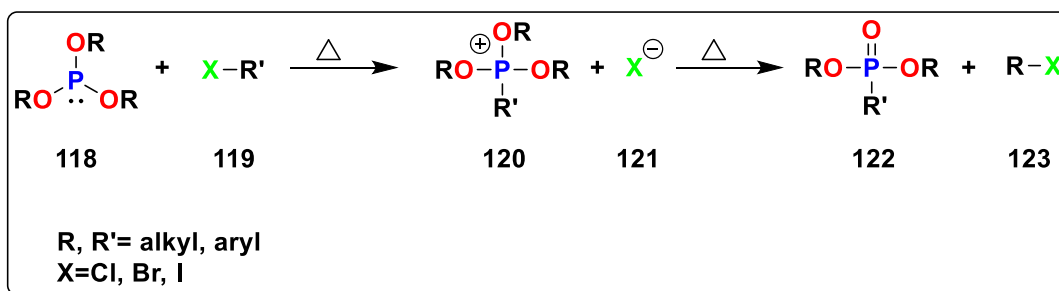


Schéma II.3 : Synthèse des phosphonates par la réaction de Michaelis-Arbuzov.

II.2.4.3 Réaction d'Abramov

La réaction de Abramov¹⁰¹ est une réaction chimique qui permet la conversion du trialkylphosphites en α -hydroxyphosphonates par addition à des composés carbonyles.

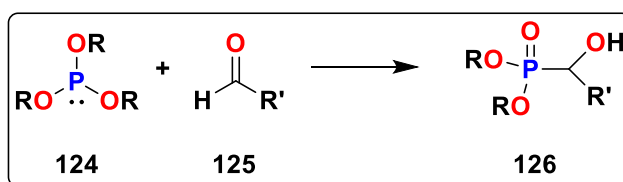


Schéma II.4 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par la réaction d'Abramov.

II.2.4.4 Réaction de Pudovik

¹⁰⁰ A. E. Arbuzov, Russ. *J. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, 38, 687.

¹⁰¹ a) V. S. Abramov, *Zh. Obshch. Khim*, **1952**, 22, 647-652; b) V. S. Abramov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, 73, 487-489

La réaction de Pudovik¹⁰² est une réaction chimique qui permet la conversion du dialkylphosphite en α -hydroxyphosphonates par addition à des composés carbonyles.

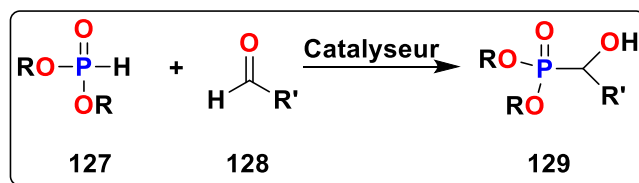


Schéma II.5 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par la réaction de Pudovik.

Pudovik a également décrit la synthèse des α -aminophosphonates par la condensation d'une base de Schiff et d'un dialkylphosphite en présence d'un catalyseur.¹⁰³

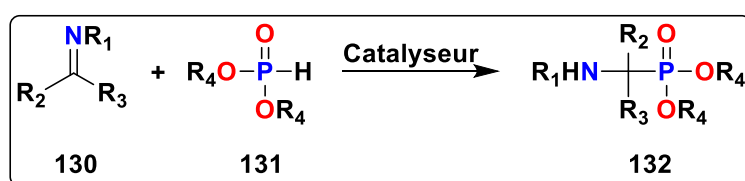


Schéma II.6 : Synthèse des α -aminophosphonates par la réaction de Pudovik.

II.2.4.5 Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields est une réaction chimique multicomposants qui permet la synthèse d' α -aminophosphonates en condensant en *one-pot* une amine, un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'un dialkylphosphite.¹⁰⁴

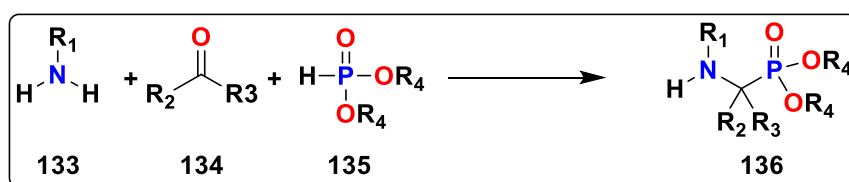


Schéma II.7 : Synthèse des α -aminophosphonates par la réaction de Kabachnik-Fields.

II.2.4.6 Autres méthodes

- A partir de α -Lithiodialkylphosphonate :

¹⁰² A. N. Pudovik, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, 73, 499-502.

¹⁰³ A. N. Pudovik, O. N. Grishina, *Zh. Obshch. Khim*, **1953**, 23, 267-275; b) A. N. Pudovik, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, 83, 865-869.

¹⁰⁴ a) M. I. Kabachnik, *Izvestiia Akademii nauk SSSR*, **1953**, 6, 1126-1128; b) M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *In Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, 83, 689-692; c) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74(6), 1528-1531.

En 1994, Narkunan et al.¹⁰⁵ ont pu synthétiser les phosphonates (β -cétophosphonate) à basse température (-78°C) en utilisant l'acylation du lithiodialkylphosphonate. (Schéma II.8)

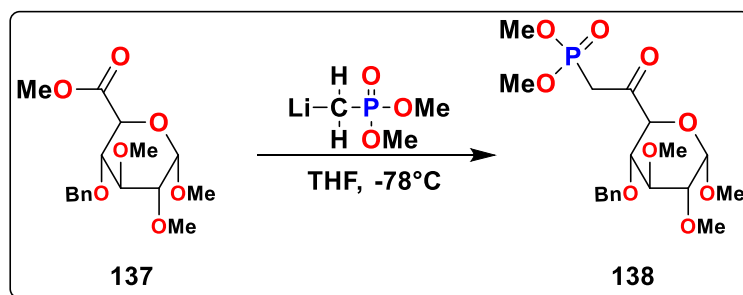


Schéma II.8 : Synthèse des phosphonates à partir de α -Lithiodialkylphosphonate.

- Par l'addition d'un bisphosphonate sur un aldéhyde

En 1996, Langlois et al.¹⁰⁶ ont pu synthétiser les phosphonates (γ -aminophosphonate) en présence d'un bisphosphonate et à partir d'un dérivé d'aldéhyde de la proline. (Schéma II.9)

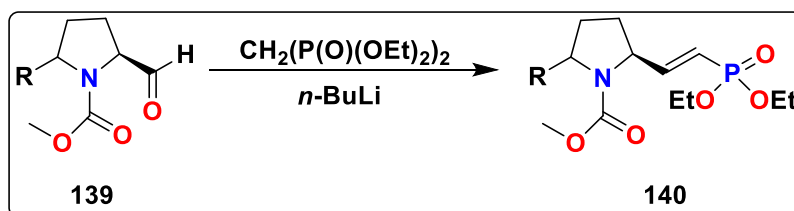


Schéma II.9 : Synthèse des phosphonates à partir d'aldéhyde de proline.

II.2.5 Dérivés des phosphonates

Les phosphonates peuvent être divisés en plusieurs groupes, les plus fréquents sont :

II.2.5.1 Les α -aminophosphonates

Les composés α -aminophosphonates constituent la famille la plus influente des phosphonates vu leur contribution dans plusieurs mécanismes biologiques importants. La présence d'une fonction amine dans la structure de ces derniers augmente leur pouvoir chélatant vis-à-vis les métaux et la stabilité des complexes formés.

¹⁰⁵ K. Narkunan, M. Nagarajan, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6386.

¹⁰⁶ N. Langlois, A. Rojas-Rousseau, O. Decavallas, *Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, 4, 1095.

Les acides α -aminophosphoniques sont les membres les plus répandus de la catégorie d'aminophosphonates vu leur importante analogie avec les acides aminés dans laquelle l'acide phosphonique $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ remplace le groupement carboxylique $-\text{COOH}$.

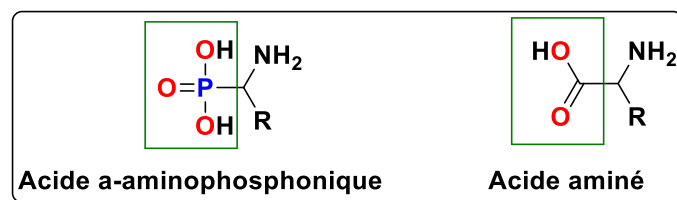


Figure II.4 : Structure générale des acides α -aminophosphoniques et des acides aminés.

II.2.5.2 Les α -amidophosphonates

Les α -amidophosphonates sont une classe importante de composés organophosphorés en raison de leurs diverses propriétés biologiques et de leur structure, ils contiennent un groupe fonctionnel amide ($-\text{CONH}_2$) et un groupe phosphonate ($-\text{PO}_3\text{R}_2$) liés à un même atome de carbone. Ils sont largement étudiés pour leur potentiel dans la synthèse de composés pharmaceutiques, tels que les inhibiteurs du VIH, les anti-tumoraux, les antibactériens, les anticonvulsants¹⁰⁷, les agents antibiotiques¹⁰⁸ et les antiprolifératifs¹⁰⁹.

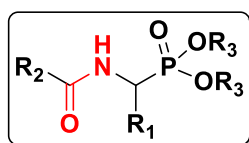


Figure II.5 : Structure générale des α -amidophosphonates.

II.2.5.3 Les α -hydroxyphosphonates

¹⁰⁷ P. Todorov, P. Peneva, J. Tchekalarova, M. Rangelov, S. Georgieva, N. Todorova, *Amino Acids*, **2019**, 51(10-12), 1527-1545.

¹⁰⁸ S. Poola, S. Nagaripati, S. Tellamekala, V. Chintla, P. Kotha, J. R. Yagani, S. R. Cirandur, *Synthetic Communications*, **2020**, 50(17), 2655-2672

¹⁰⁹ I. Kraicheva, I. Tsacheva, E. Vodenicharova, E. Tashev, T. Tosheva, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20(1), 117-124

Une des autres familles les plus importantes des organophosphorés est les α -hydroxyphosphonates ; analogues structuraux des acides α -hydroxyphosphoniques¹¹⁰. Ils sont caractérisés par la présence d'une fonction hydroxyle (-OH) au niveau du carbone α lié au phosphore. Ils peuvent agir autant qu'antifongique **I** tandis que le composé **II** est décrit comme antibactérien et antioxydant. (**Figure II.6**)

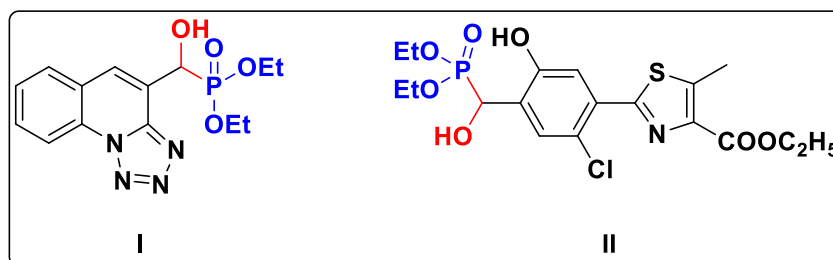


Figure II.6 : Structures d' α -hydroxyphosphonates possédant des activités biologiques différentes.

II.2.5.4 Les α -acyloxyphosphonates

Les α -acyloxyphosphonates sont considérés comme des composés phosphorés essentiels et précieux pour la synthèse d' α -hydroxyphosphonates optiquement actifs. Ils ont montré de fortes activités biologiques comme herbicides (**I**) et insecticides (**II**). (**Figure II.7**).

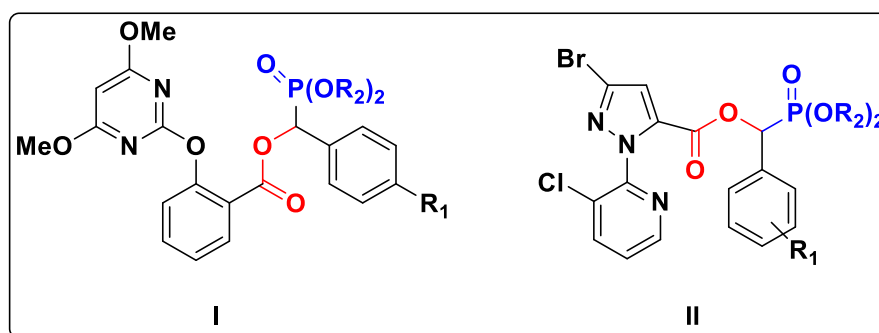


Figure II.7 : Structure d' α -acyloxyphosphonates ayant d'intéressantes activités biologiques.

II.2.5.5 Les bisphosphonates et bis- α -aminophosphonates

¹¹⁰ a) S. Samanta, C. G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(23), 7442-7443; b) D. Y. Kim, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **2003**,44(14), 2803-2805.

Les bisphosphonates sont des dérivés de la famille des phosphonates, qui sont synthétisés à partir d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés.¹¹¹ (Schéma II.10).

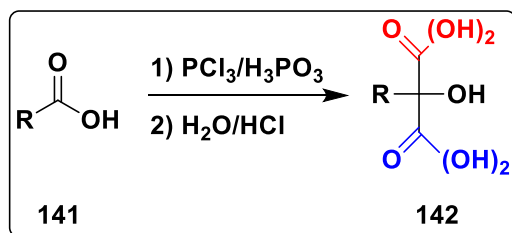


Schéma II.10 : La méthode de Merck pour la synthèse des bisphosphonates.

Ils sont connus pour leur forte capacité à complexer les métaux et ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que Zn²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺ ou Ca²⁺ par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate avec le cation. De nombreux composés, comme le EHBP (**Figure II.8**) (connu aussi sous le nom de l'étidronate), furent développés afin d'être utilisés comme agent complexant dans le textile, fertilisant, anti-corrosif, agent détartrant, ou encore comme adoucisseurs d'eau.¹¹²

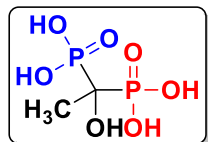


Figure II.8 : Structure du bisphosphonate EHBP.

bis- α -aminophosphonates sont des composés importants qui présentent des activités biologiques importantes telles qu'antiproliférative sélective **(I)** ou antifongique **(II)** (**Figure II.9**). Ils sont utilisés dans l'extraction des métaux ou comme polymères porteurs de phosphonates et d'amines.¹¹³

¹¹¹ G.R. Kieczkowski, R.B. Jobson, D.G. Mellilo, D.F. Reinhold, V.J. Grenda et al., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8310-8312.

¹¹² D. Lecercle, *thèse de doctorat, Synthèse et application de composés gem-bisphosphonates, de puissants complexants de métaux*. Université Paris Sud - Paris XI, **2007**.

¹¹³ L.U. Youcai, Z. Zhang, L.I. Yanling, L.I.A.O. Wuping, *J. Rare Earths*, **2017**, 35(1), 34-40.

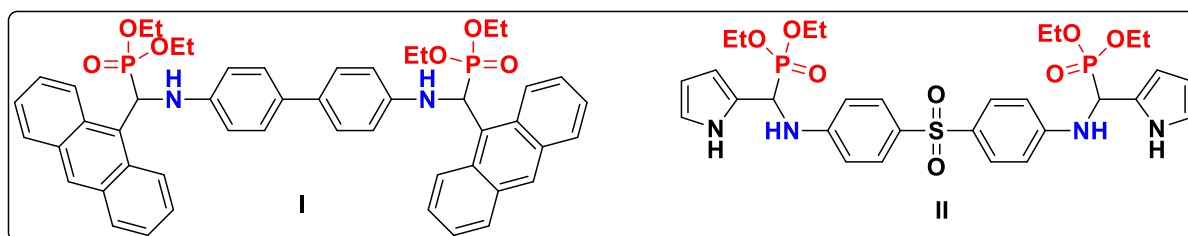


Figure II.9 : Exemples de structures de bis- α -aminophosphonates présentant des activités biologiques.

II.2.5.6 Les nucléosides phosphonates

Les nucléosides phosphonates font référence à des analogues de nucléosides où le groupe phosphate ($O-PO(OR)_2$) est remplacé par un groupe phosphonate ($O-PO(OH)_2$). Ces composés ont des structures similaires aux nucléosides naturels et peuvent être synthétisés à partir de bases de Schiff ou de diamines sous irradiation micro-onde ou avec des acides de Lewis. Les analogues de phosphonates nucléosidiques ont démontré des activités antitumorales et ont été utilisés dans la synthèse de complexes de platine. (**Figure II.10**).

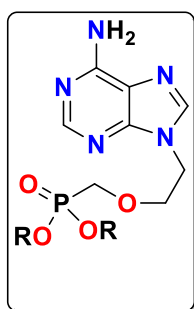


Figure II.10 : Structure générale d'un nucléoside phosphonate.

II.2.5.7 Les polyphosphonates

Les polyphosphonates sont une classe de composés organophosphorés macromoléculaires qui ont des propriétés intéressantes et sont utilisés dans divers domaines, tels que la chimie médicinale, l'agriculture et la fabrication de plastiques. Ils sont caractérisés par la répétition d'un ou plusieurs types de motifs monomères qui portent un ou plusieurs groupements phosphoniques (**Figure II.11**). Ils sont synthétisés

par un processus de polycondensation et peuvent être modifiés pour améliorer leurs propriétés et leur compatibilité avec d'autres polymères.

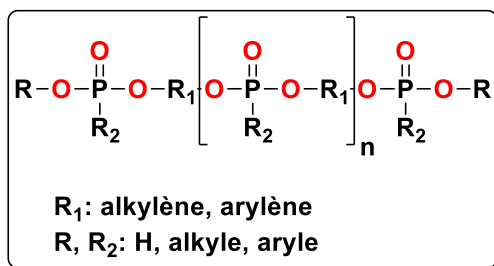


Figure II.11 : Structure générale des polyphosphonates.

II.3 Les α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates sont des composés organophosphorés qui présentent un intérêt significatif en raison de leurs propriétés et de leurs applications diverses. Leur structure chimique, où un atome de carbone α est lié à un groupe amine et à un groupe phosphonate, en fait des analogues d'acides aminés. Ces composés ont été largement étudiés pour leurs activités biologiques, notamment en tant qu'inhibiteurs d'enzymes et agents antibactériens. Leur synthèse peut être réalisée par diverses méthodes, telles que la réaction de Kabachnik-Fields, offrant ainsi une diversité de composés pour des applications médicales, chimiques et biologiques.

II.3.1 Utilité et importance des α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates sont une classe de composés organophosphorés très importante qui ont montré des activités intéressantes, suggérant leur utilité dans divers domaines, tels que la chimie médicinale et la chimie des matériaux (**Figure II.12**).

En chimie médicinale, les α -aminophosphonates sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose. Ils sont utilisés aussi comme analogues de nucléosides et sont des inhibiteurs de certaines enzymes, telles que la protéase du VIH. Ils ont également montré d'autres pouvoirs pharmacologiques tels qu'antibactérien (**I**), le composé (**II**) est décrit comme anti-inflammatoire et antiviral et le composé (**III**) possède une activité anti-cancéreuse et antioxydante.

En chimie des matériaux, les α -aminophosphonates sont utilisés pour la préparation de polymères et de matériaux à base de phosphonates, qui ont des propriétés intéressantes, telles qu'une haute résistance à la flamme et une stabilité thermique élevées.

En agriculture, les α -aminophosphonates sont utilisés comme pesticides et herbicides (IV).

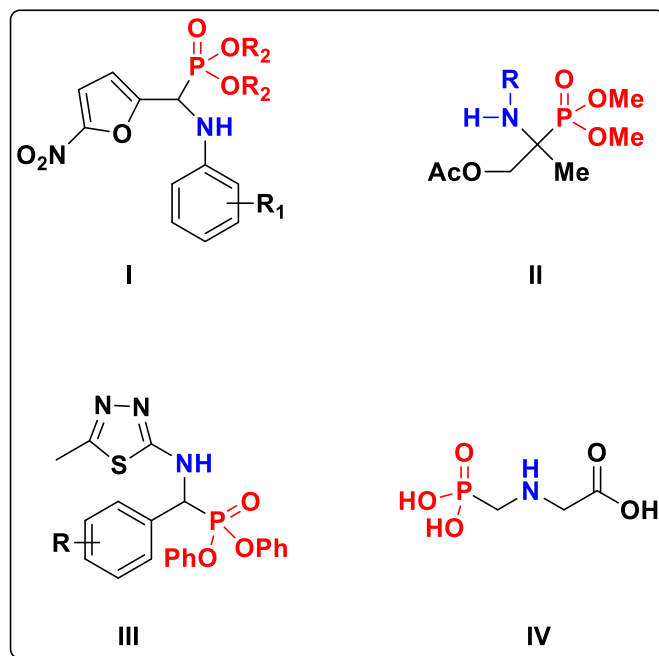


Figure II.12 : Structures des α -aminophosphonates bioactifs.

II.3.2 Intérêt pharmacologique et activités biologiques

Les α -aminophosphonates sont une classe de composés organophosphorés qui présentent un intérêt pharmacologique significatif en raison de leurs propriétés et de leurs applications diverses. Ils sont largement étudiés pour leurs activités biologiques, notamment en tant qu'inhibiteurs d'enzymes et agents antibactériens. Leur synthèse peut être réalisée par diverses méthodes, telle que la réaction de Kabachnik-Fields, offrant ainsi une diversité de composés pour des applications médicales, chimiques et biologiques. Les α -aminophosphonates ont également été étudiés pour leur potentiel en tant qu'agents antitumoraux, montrant des propriétés qui pourraient être bénéfiques dans le traitement du cancer. Ils ont également été utilisés dans la préparation de compositions pharmaceutiques pour baisser les taux plasmatiques et tissulaires de

certaines substances. L'intérêt pharmacologique des α -aminophosphonates est important en terme de valorisation industrielle, car ils couvrent un large spectre d'utilisation allant des herbicides, insecticides et fongicides à des composés plus intéressants pour l'homme, tels que les inhibiteurs HIV, les anti-tumoraux et les antibactériens.

Ces dernières années une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates qui sont connu comme analogues des acides aminés ce qui leur procure un spectre d'activité très important.

II.3.2.1 α -aminophosphonates comme agents antitumoraux

Les α -aminophosphonates ont été étudiés en tant qu'agents antitumoraux potentiels en raison de leur capacité à exercer des activités antitumorales contre diverses lignées de cellules cancéreuses humaines. La recherche s'est concentrée sur la synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates et sur l'évaluation de leurs activités antitumorales in vitro contre différents types de cellules cancéreuses, tels que le cancer du poumon, le cancer du foie et le cancer de l'ovaire.

Azzam et al.¹¹⁴ ont décrit de nouveaux α -aminophosphonates (**composé I, figure II.13**) ayant une forte activité antitumorale. Ces dérivés ont été testés in vitro contre la lignée cellulaire de carcinome du colon humain (HT-29).

De leur côté, Assiri et al.¹¹⁵ ont décrit de nouveaux α -aminophosphonates dérivés de pyrazolyl. Ces dérivés ont été testés in vitro contre la lignée cellulaire HCT116, MCF-7 et HepG2. (**composé II, figure II.13**)

¹¹⁴ M. Ahmed Azzam, H.A.L. El-Boraey, I.E.T. El-Sayed, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and The Related Elements*, **2020**, 195, 4, 339-347.

¹¹⁵ M.A. Assiri, T.E. Ali, M.M. Ali, I.S. Yahia, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and The Related Elements*, **2018**, 193, 10, 668-674.

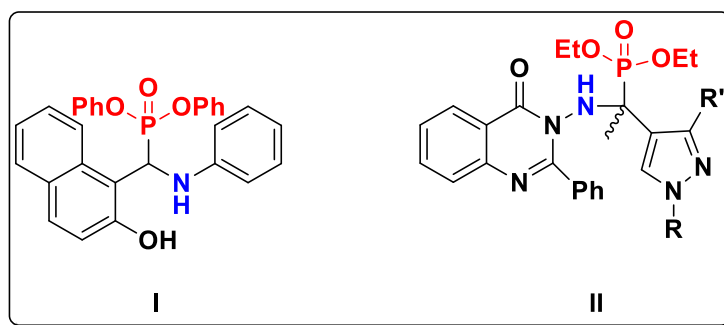


Figure II.13 : Structures d'α-aminophosphonates antitumoraux.

II.3.2.2 α-aminophosphonates comme agents antifongiques

Les α-aminophosphonates ont été étudiés en tant qu'agents antifongiques potentiels en raison de leur capacité à exercer des activités antifongiques contre diverses espèces fongiques. La recherche s'est concentrée sur la synthèse de nouveaux dérivés d'α-aminophosphonates et sur l'évaluation de leurs activités antifongiques *in vitro* contre différentes souches fongiques, notamment *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Microsporum gypseum*, *Scedosporium* Species, *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.^{116, 117}

Rezaei et al.¹¹⁸ ont décrit une nouvelle série d'α-aminophosphonates qui a été évaluée pour son effet antifongique, elle a été testée *in vitro* contre 07 souches fongiques et a donné un résultat satisfaisant. (Figure II.14)

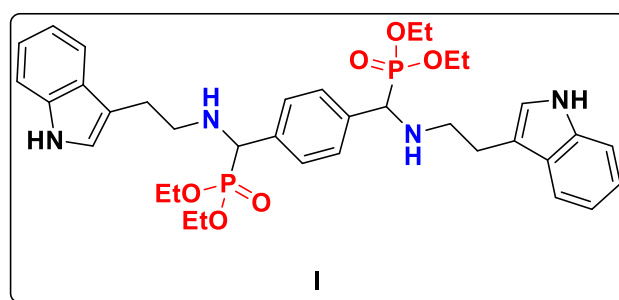


Figure II.14 : Structure d'α-aminophosphonate antifongique.

¹¹⁶ Z. Rezaei, S. Khabnadideh, K. Zomorodian, K. Pakshir, S. Nadali, N. Mohtashami, E.F. Mirzaei, *International Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 2011, 678101.

¹¹⁷ A. Cordero-Díaz, E. Robledo-Leal, E. Hernández-Fernández, E. Hernández-Núñez, M. Elizondo-Zertuche, S.T. López-Cortina, *Molecules*, **2022**, 27(12), 3886.

¹¹⁸ Z. Rezaei, S. Khabnadideh, K. Zomorodian, K. Pakshir, S. Nadali, N. Mohtashami, E.F. Mirzaei, *International Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 2011, 678101.

II.3.2.3 α -aminophosphonates comme agents antioxydants

Les α -aminophosphonates sont une classe de composés organophosphorés qui présentent une activité antioxydante intéressante. Plusieurs études ont montré que ces composés peuvent agir comme des antioxydants puissants, ouvrant ainsi la voie à diverses applications potentielles. Différentes méthodes ont été utilisées afin d'évaluer l'activité antioxydante des α -aminophosphonates comme : piégeage des radicaux libres (DPPH, ABTS, OH), pouvoir réducteur (FRAP), galvinoxyl, phénantroline et la β -carotène. Maheswara Rao et al.¹¹⁹ ont étudié l'activité antioxydante d'une nouvelle série d' α -aminophosphonate par la mesure du pouvoir anti-radicalaire par le radical NO^{120,121}, piégeage des radicaux libres par DPPH¹²² et piégeage du peroxyde d'hydrogène H₂O₂¹²³. Les valeurs des IC₅₀ montrent que ces composés présentent une activité antioxydante attrayante. (Figure II.15)

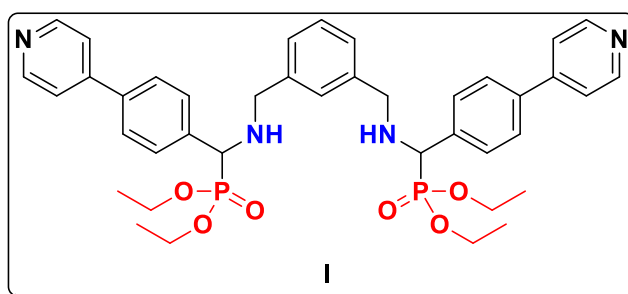


Figure II.15 : Structure d' α -aminophosphonate antioxydante.

II.3.2.4 α -aminophosphonates comme agents anti-inflammatoires

Les α -aminophosphonates ont montré un potentiel significatif en tant qu'agents anti-inflammatoires. Plusieurs études ont été menées pour évaluer leur efficacité dans la réduction de l'inflammation, notamment en utilisant des modèles expérimentaux comme l'inflammation induite par la carragénine chez les rats. Sujatha et al.¹²⁴ ont

¹¹⁹ K.U. Maheswara Rao, S. Swapna, D.M. Manidhar, K.M.K. Reddy, C.S. Reddy, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2015**, 190:2, 232-239.

¹²⁰ M.C. Al-Kinany, B.Y. Jibril, S.H. Al-Khowaiter, M.A. Al-Dosari, H.A. Al-Megren, S.M. Zahrani, K.I. Al-Humaizi, *Chem. Eng. Process.* **2005**, 44, 841-846.

¹²¹ D.S. Sood, S.C. Sherman, A.V. Iretskii, J.C. Kenvin, D.A. Schiraldi, M.G. White. *J. Catal.* **2001**, 199, 149-153.

¹²² A. Shirwaiker, K. Rajendran, C. Dinesh Kumar, *Indian J. Expl. Biol.* **2004**, 42, 803-807.

¹²³ B.H. Babu, B.S. Shailesh, J. Paddikala, *Fitothérapie*, **2001**, 72, 272-277.

¹²⁴ B. Sujatha, S. Mohan, Ch. Subramanyam, K. Prasada Rao, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, 192:10, 1110-1113.

étudié l'activité anti-inflammatoire de leurs nouveaux α -aminophosphonates *in vivo* en utilisant la méthode de l'œdème de la patte induit par la carragénine chez les rats. Les composés ont montré une bonne activité anti-inflammatoire par rapport aux médicaments standards.

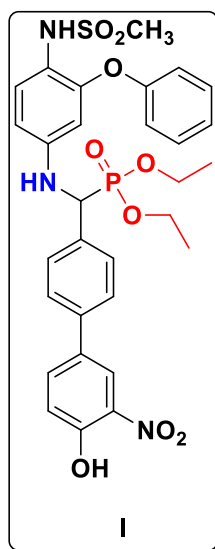


Figure II.16 : structure d' α -aminophosphonate anti-inflammatoire.

II.3.2.5 α -aminophosphonates comme agents antiviraux

Les α -aminophosphonates ont montré un potentiel significatif en tant qu'agents antiviraux. Ils ont été décrits dans la littérature autant que composés présentant une activité antivirale *in vivo* contre le virus de la mosaïque du tabac (TMV) et le virus de la pomme de terre Y (PVY). Zhang et al.¹²⁵ ont utilisé la méthode « half-leaf » pour déterminer l'efficacité *in vivo* de la nouvelle série d' α -aminophosphonates qu'ils ont synthétisé contre le TMV. Les résultats du test biologique ont montré que tous les composés présentaient une certaine activité anti-TMV à une concentration de 500 ug/mL, par ailleurs, un des composés synthétisés (**composé I, figure II.17**) a produit un effet curatif de 48,1 % contre le TMV, presque similaire à celui obtenu avec la ningnanmycine standard (51,9 %).

¹²⁵ P. Zhang, C. Tang, Z. Chen, B. Wang, X. Wang, L. Jin, S. Yang, D. Hu, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2014**, 189:4, 530-540.

La série d' α -aminophosphonates synthétisée par Xie et al.¹²⁶ a montré une bonne activité antivirale *in vivo* contre le virus PVY à une concentration de 500 ug/mL. Le **composé II**, **figure II.17** a montré un effet curatif de 44.9% meilleur que celui de la référence (43.0%) et une activité de protection (46.5%) semblable à la référence (46.7%) contre le PVY.

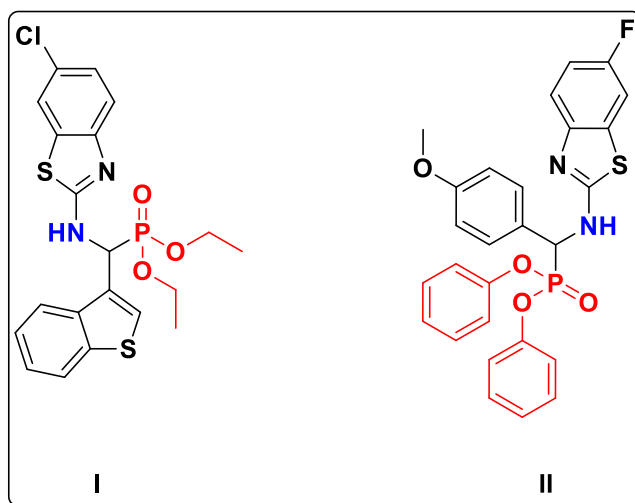


Figure II.17 : structures d' α -aminophosphonates antiviraux.

II.3.2.6 α -aminophosphonates comme agents antibactériens

Les α -aminophosphonates présentent une activité antibactérienne intéressante et ils ont montré une efficacité contre diverses souches de bactéries, y compris des bactéries gram-positives et gram-négatives. Cela inclut des pathogènes courants tels que *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Subba Reddy et al.¹²⁷ ont évalué l'activité antibactérienne des **composés I et II**, **figure II.18** contre *S. aureus* ATCC-25923 (Gram-positif) et *E. coli* ATCC-25922 (Gram-négatif) et ils ont obtenu une activité plus élevée que celle du standard (*Penicillin G*).

¹²⁶ D. Xie, A. Zhang, D. Liu, L. Yin, J. Wan, S. Zeng, D. Hu, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, 192:9, 1061-1067.

¹²⁷ S. Subba Reddy, V. Koteswara Rao, B. Satheesh Krishna, C. Suresh Reddy, P. Visweswara Rao, C. Naga Raju, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2011**, 186:7, 1411-1421.

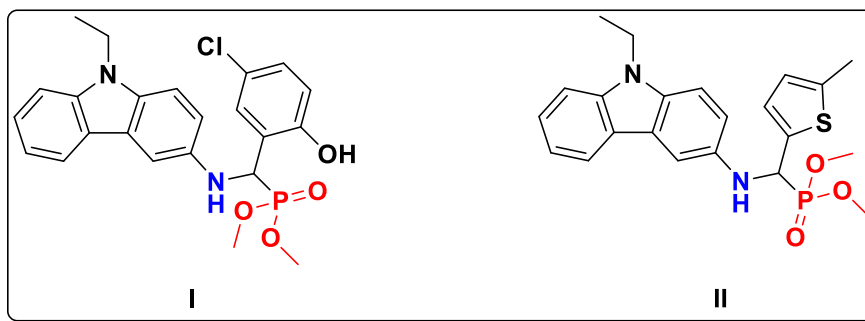


Figure II.18 : structures d' α -aminophosphonates antibactériens.

II.3.2.7 α -aminophosphonates comme agents insecticides

Les α -aminophosphonates présentent un intérêt croissant en tant qu'insecticides, avec des propriétés qui les rendent efficaces contre divers insectes nuisibles.

Les résultats de recherche de Guo et al.¹²⁸ indiquent que les **composés I, II, III et IV, figure II.19** présentent des activités insecticides intéressantes. Ils ont tous montré un taux d'élimination de 100 % (24 heures) à une concentration de 0,1 %, égale à celle des insecticides commerciaux dextral tétraméthrine et pralléthrine. Par ailleurs le **composé IV, figure II.19** a présenté les meilleures activités insecticides (les valeurs KT_{50} étaient de 6'18" et 5'56"), proches de celles de l'insecticide commercial dextral tétraméthrine (les valeurs KT_{50} étaient de 5'21" et 6'45").

¹²⁸ C-W. Guo, S-H. Wu, F-L. Chen, Z-Y. Han, X-H. Fu, R. Wan, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2016**, 191:9, 1250-1255.

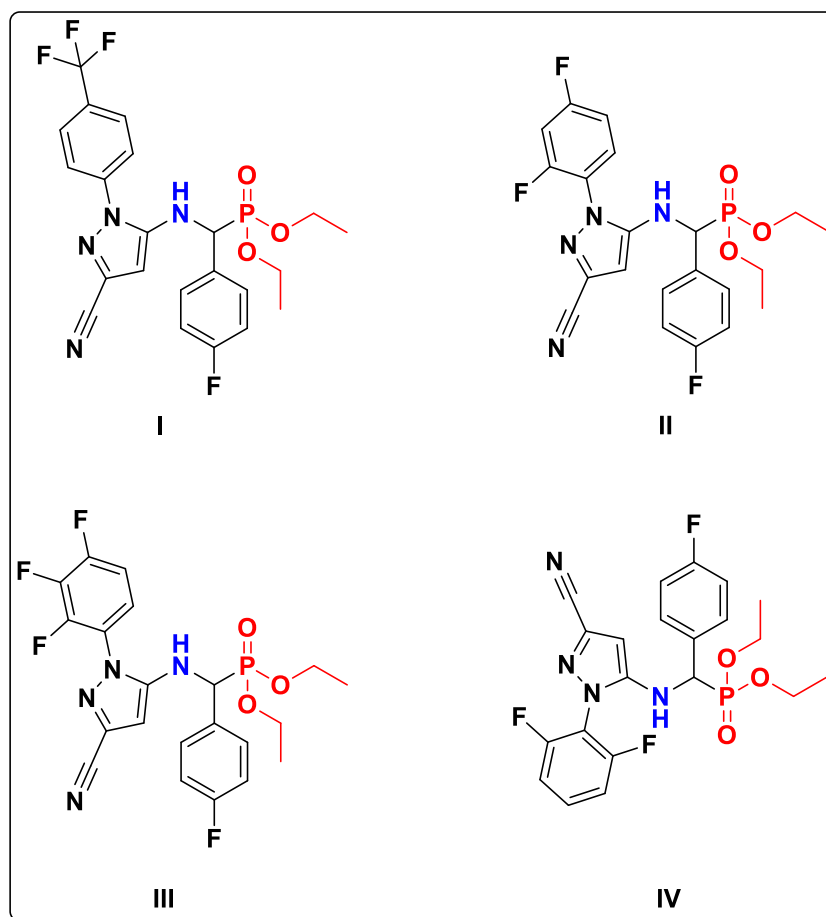


Figure II.19 : structures d' α -aminophosphonates insecticides.

II.3.2.8 α -aminophosphonates comme agents inhibiteurs sur les cholinestérases

Les α -aminophosphonates ont suscité un intérêt croissant en tant qu'agents potentiels dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, ils ont été étudiés pour leur activité inhibitrice sur les cholinestérases (AChE et BuChE) ; des enzymes cruciales dans le système nerveux.

Le **composé I**, **figure II.20** synthétisé par Shaikh et al.¹²⁹ a montré une puissante activité contre l'AChE ($IC_{50} = 0,475 \pm 0,12 \mu M$) qui était environ 4 fois plus forte que la galantamine ($IC_{50} = 1,91 \pm 0,11 \mu M$)

¹²⁹ S. Shaikh, P. Dhavan, P. Singh, J. Uparkar, S.P. Vaidya, B.L. Jadhav, M.V. Ramana, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2020, 40:11, 4801-4814.

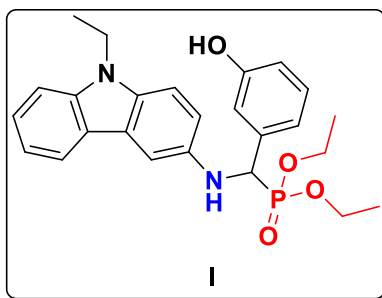


Figure II.20 : structure d' α -aminophosphonates inhibiteurs sur les cholinestérasés.

II.3.2.9 α -aminophosphonates comme agents inhibiteurs potentiels de la SARS-CoV-2

L'inhibition potentielle de la SARS-CoV-2 ; le virus responsable de la COVID-19, par certains dérivés des α -aminophosphonates a été montré par des études de docking moléculaire. Cette inhibition se fait par l'interaction des dérivés d' α -aminophosphonates avec la protéase principale (Mpro) du SARS-CoV-2 en se liant efficacement au site actif de cette enzyme.

Selon l'étude de docking moléculaire qui a été menée par Kerkour et al.¹³⁰ le DHPAMP qu'ils ont synthétisé (**composé 1, figure II.21**) a montré d'excellents résultats dans l'inhibition potentiel de la SARS-CoV-2. Les valeurs E_{HOMO} , E_{LUMO} , ΔE_{gap} , l'analyse computationnelle et les données de docking in silico montrent qu'il s'agit d'un puissant inhibiteur du virus COVID-19.

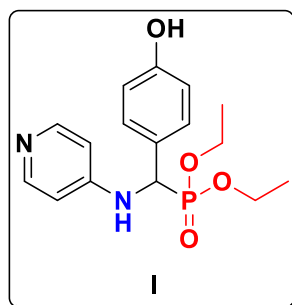


Figure II.21 : structure d' α -aminophosphonates inhibiteur potentiel de la SARS-CoV-2.

II.3.3 Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates

¹³⁰ R. Kerkour, N. Chafai, O. Moumeni, S. Chafaa, *Journal of Molecular Structure*, **2023**, 1272, 134196.

Plusieurs méthodes de synthèse ont été décrites dans la littérature pour la préparation des α -aminophosphonates, parmi elles nous pouvons citer ces 03 principales voies :

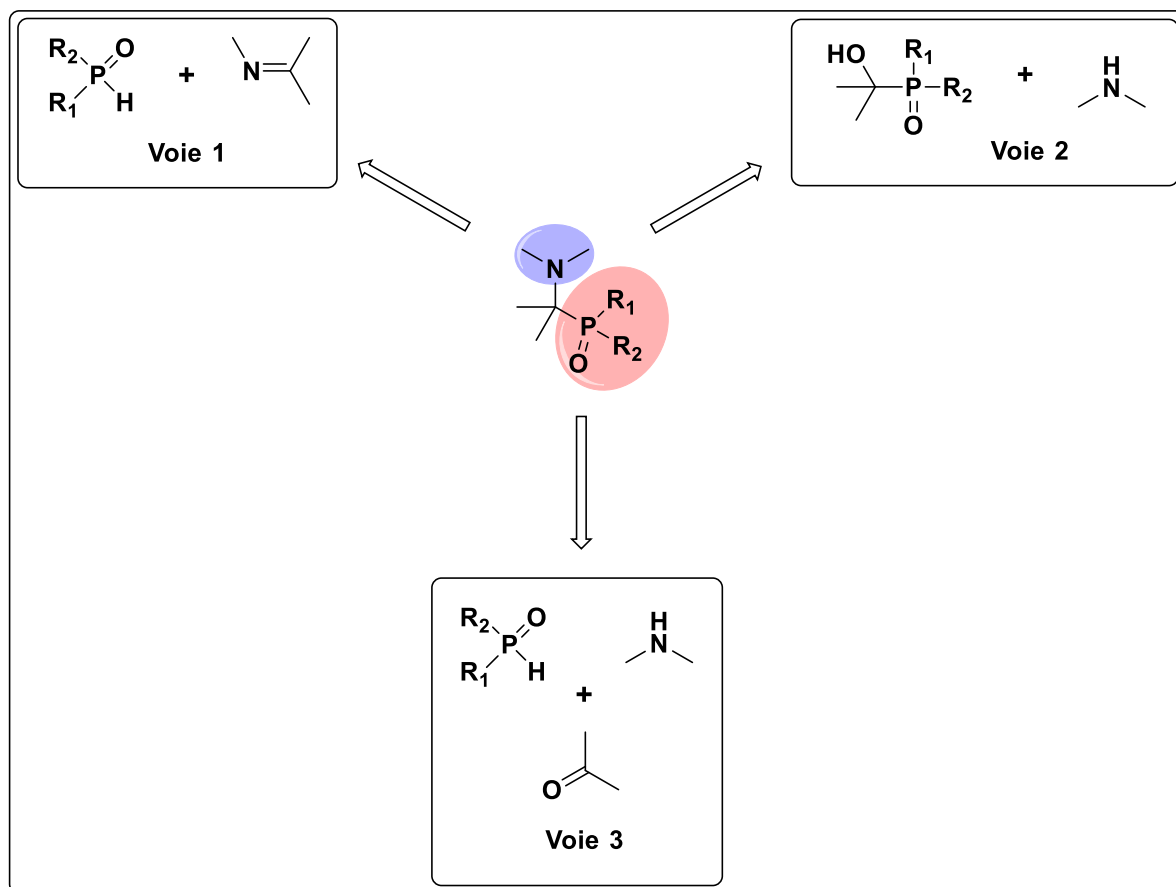


Schéma II.11 : Les trois principales voies de synthèse des α -aminophosphonates.

II.3.3.1 Réaction de Pudovik

La **voie 1**, **schéma II.11**, représente la réaction de Pudovik qui est également connue sous le nom de réaction aza-Pudovik. Elle implique l'addition d'un dialkylphosphite ou d'un diarylphosphite sur une imine formée à partir d'une amine et d'une cétone ou d'un aldéhyde. Dans la plupart des cas, les additions se font en présence d'un catalyseur tels que les acides (HCOOH^{131}) ou les bases (NaOH^{132} , TMG^{133} , DBU^{134}), sels métalliques

¹³¹ E.D. Matveeva, N.S. Zefirov, *Dokl. Chem.* **2008**, 420, 137.

¹³² J. Lewkowski, P. Tokarz, T. Lis, K. Ślepokura, *Tetrahedron.* **2014**, 70, 810

¹³³ a) G.C.S. Reddy, S. Annar, K.U.M. Rao, A. Balakrishna, C.S. Reddy, *Pharma Chem.* **2010**, 2, 177; b) E. Dadapeer, S.S. Reddy, V.K. Rao, C.N. Raju, *Orient. J. Chem.* **2008**, 24, 513.

¹³⁴ S. Motevalli, N. Iranpoor, E. Etemadi-Davan, K.R. Moghadam, *RSC Adv.* **2015**, 5, 100070.

(MgSO₄,¹³⁵), chlorure de *p*-toluènesulfonyl¹³⁶ ou des complexes métalliques (BF₃·EtO₂,¹³⁷).

Afin de synthétiser la diéthyl(phénylamino)benzylphosphonate (**Schéma II.12**), la réaction traditionnelle d'aza-Pudovik de la *N*-benzylidèneaniline et du diéthylphosphite a été élaborée par Britton et al. dans un dispositif fluide tourbillonnaire à couche mince en utilisant l'iode comme catalyseur et le DMF comme solvant.¹³⁸

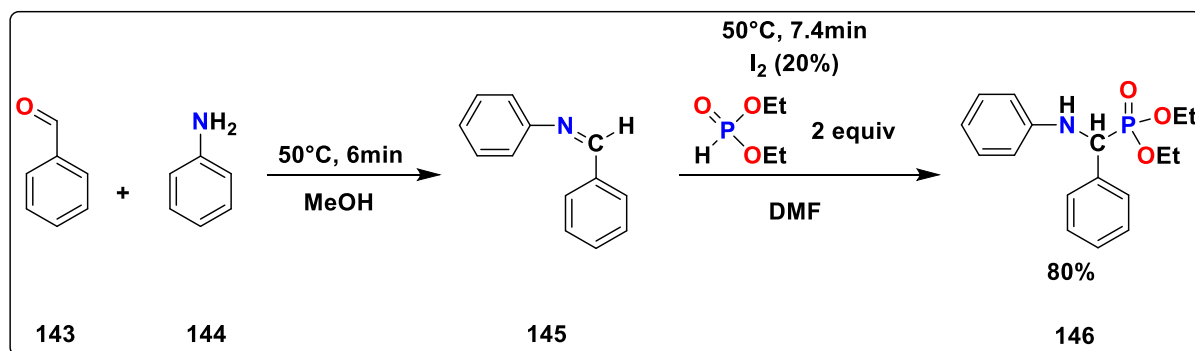


Schéma II.12 : La synthèse de la diéthyl(phénylamino)benzylphosphonate par la réaction d'aza-Pudovik.

II.3.3.2 Réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu (**voie 2, schéma II.11**) se fait par une amination nucléophile d'un hydroxyphosphonate. Elle s'effectue entre un alcool, un azodicarboxylate, de la triphénylphosphine et un nucléophile.¹³⁹ Elle conduit à l'azoture qui est réduite en amine par traitement avec la triphénylphosphite suivi d'une hydrolyse aqueuse pour aboutir au produit désiré avec un rendement entre 70 et 90% selon les substituants (**Schéma II.13**).

¹³⁵ P. Marchand, L. Griffe, M. Poupot, C.-O. Turrin, G. Bacquet, J.-J. Fournié, J.-P. Majoral, R. Poupot, A.-M. Caminade, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3963.

¹³⁶ B. Kaboudin, E. Jafari, *Synlett.* **2008**, 1837.

¹³⁷ L. Maier, P.J. Diel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 57, 57.

¹³⁸ J. Britton, C.L. Raston, *Chem. Soc. Rev.* **46**, **2017**, 46, 1250-1271

¹³⁹ M.M. Kabachnik, T.N. Ternovskaya, E.V. Zobnina, I.P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 480.

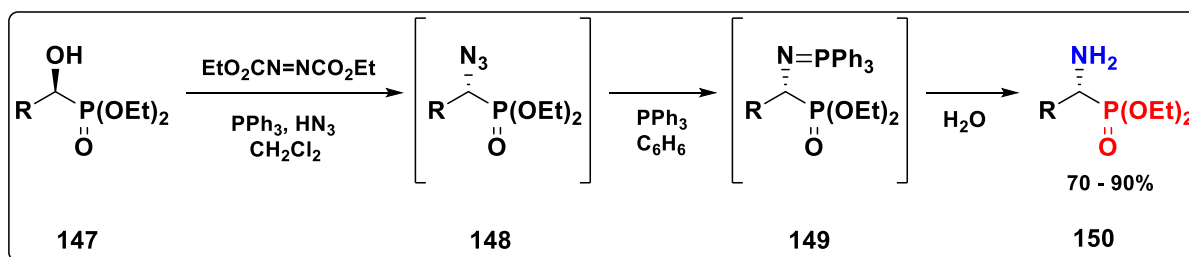


Schéma II.13 : Réaction de Mitsunobu.

II.3.3.3 Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields (**voie 3, schéma II.11**) est la méthode la plus courante pour la synthèse des α -aminophosphonates. Elle implique une condensation tri-composante d'une amine, d'un aldéhyde ou d'une cétone, et d'un phosphite (généralement un dialkyl ou diarylphosphite). Ce processus se déroule en deux étapes : la formation d'une imine *in situ* suivie de l'hydrophosphonylation de cette imine (**Schéma II.14**). Cette méthode est appréciée pour sa grande réactivité et sélectivité, permettant d'obtenir divers α -aminophosphonates en bons rendements.

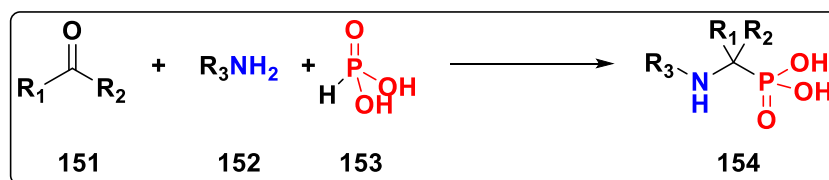


Schéma II.14 : Réaction de Kabachnik-Fields.

Dans la plus part des travaux de la littérature, la réaction de Kabachnik-Fields s'effectue en présence de bases ou d'acides tels que : FeCl_3 ,¹⁴⁰ TiO_2 ,¹⁴¹ $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$,¹⁴² SnCl_4 ,¹⁴³ $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$,¹⁴⁴ $\text{ZrOCl}_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$,¹⁴⁵ HfCl_4 ,¹⁴⁶ TMSCl ,¹⁴⁷ CF_3COOH ,¹⁴⁸ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,¹⁴⁹ $\text{TaCl}_5\text{-SiO}_2$,¹⁵⁰

¹⁴⁰ Z. Rezaei, H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Ghaderi, M.R. Jafari, A.A. Jafari, H.R. Zare, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4266.

¹⁴¹ M. Hosseini-Sarvari, *Tetrahedron*. **2008**, 64, 5459.

¹⁴² R.R. Chinthaparthi, I. Bhatnagar, C.S. Gangireddy, S.C. Syama, S.R. Cirandur, *Arch Pharm.* **2013**, 346, 667

¹⁴³ S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis*. **1992**, 1992, 90.

¹⁴⁴ A. Heydari, H. Hamadi, M. Pourayoubi, *Catal Commun.* **2007**, 8, 1224.

¹⁴⁵ M.J. Bhanushali, N.S. Nandurkar, S.R. Jagtap, B.M. Bhanage, *Synth Commun.* **2009**, 39, 845.

¹⁴⁶ X-C. Li, S-S. Gong, D-Y. Zeng, Y-H. You, Q. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1782.

¹⁴⁷ R.U. Pokalwar, S.A. Sadaphal, A.H. Kategaonkar, B.B. Shingate, M.S. Shingare, *Green Chem Lett Rev.* **2010**, 3, 33.

¹⁴⁸ T. Akiyama, M. Sanada, K. Fuchibe, *Synlett*. **2003**, 2003, 1463.

Yb(PFO)₃,¹⁵¹ LPDE,¹⁵² SiO₂/ZnCl₂,¹⁵³ Mg(ClO₄)₂,¹⁵⁴ AlCl₃,¹⁵⁵ SbCl₃/Al₂O₃,¹⁵⁶ Bi(OTf)₃,¹⁵⁷ SmI₂,¹⁵⁸ l'acide hypophosphoreux¹⁵⁹ et Ln(OTf)₃.¹⁶⁰

II.3.4 Méthodes de synthèse verte des α-aminophosphonates

Les stratégies de synthèse des α-aminophosphonates évoluent vers des procédés plus durables, incluant l'utilisation de solvants verts et de conditions de réaction douces. Certaines recherches se concentrent également sur l'utilisation de techniques de micro-ondes, d'ultrasons, de liquides ioniques ou des D.E.S pour améliorer les rendements et réduire les temps de réaction.

II.3.4.1 Synthèse d'α-aminophosphonates sous micro-ondes

Sujatha et al.¹⁶¹ ont développé un protocole de synthèse vert via la réaction de Kabachnik-Fields pour synthétiser une nouvelle série d'α-aminophosphonates qui a montré une bonne activité anti-inflammatoire par rapport au médicament standard (Schéma II.15).

¹⁴⁹ A. Bhattacharya, T. Kaur, *Synlett.* **2007**, 2007, 0745.

¹⁵⁰ S. Chandrasekhar, S.J. Prakash, V. Jagadeshwar, C. Narsihmulu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5561.

¹⁵¹ J. Tang, L. Wang, W. Wang, L. Zhang, S. Wu, D. Mao, *J Fluor Chem.* **2011**, 132, 102.

¹⁵² A. Heydari, A. Karimian, J. Ipaktschi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6729.

¹⁵³ R. Subba, S. Rasheed, S. Thaslim Basha, C. Naga Raju, K. Naresh, *Der Pharma Chem.* **2013**, 5, 61.

¹⁵⁴ J. Wu, W. Sun, H.G. Xia, X. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1663.

¹⁵⁵ A. Manjula, B. Vittal Rao, P. Neelakantan, *Synth Commun.* **2003**, 33, 2963.

¹⁵⁶ S. Ambica Kumar, S.C. Taneja, M.S. Hundal, K.K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2208.

¹⁵⁷ A. Banik, S. Batta, D. Bandyopadhyay, B.K. Banik, *Molecules.* **2010**, 15, 8205.

¹⁵⁸ F. Xu, Y. Luo, M. Deng, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4728

¹⁵⁹ B. Kaboudin, E. Jafari, *J Iran Chem Soc.* **2008**, 5, S97.

¹⁶⁰ C. Qian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4125.

¹⁶¹ B. Sujatha, S. Mohan, C. Subramanyam, K.P. Rao, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 1110

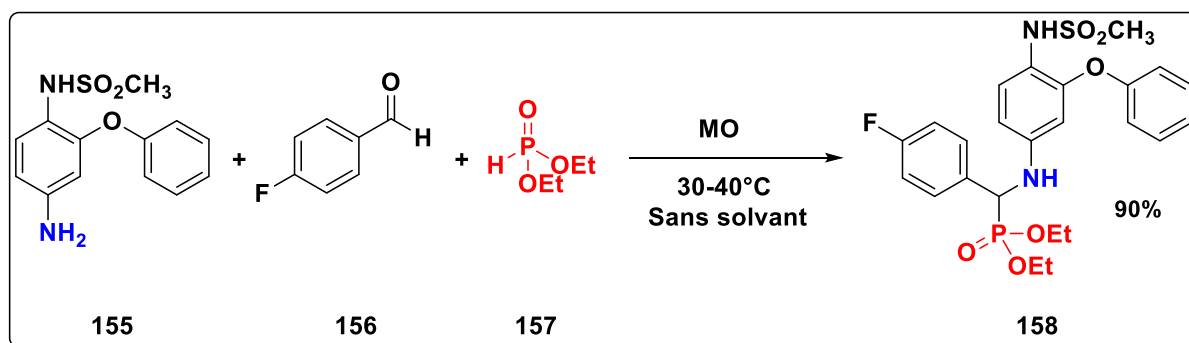


Schéma II.15 : Synthèse d'α-aminophosphonates sous micro-ondes.

II.3.4.2 Synthèse d'α-aminophosphonates sous-ultrasons

Kalla et al.¹⁶² ont synthétisé une nouvelle série d'α-aminophosphonates tertiaires (TAP) *via* la réaction de Kabachnik-Fields à partir de salicyaldéhyde substitués, de diéthyl phosphite et de Bu₂NH dans l'eau sous irradiations ultrasoniques sans l'utilisation de catalyseur et à une température ambiante. Les TAP ont été obtenus avec des rendements élevés en temps réactionnels courts (Schéma II.16).

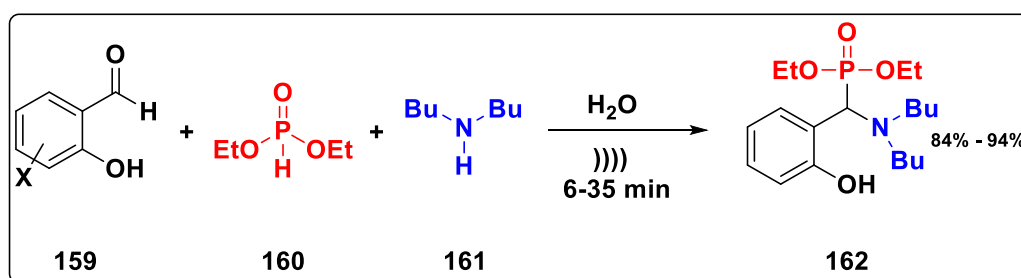


Schéma II.16 : Synthèse d'α-aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau.

II.3.4.3 Synthèse d'α-aminophosphonates dans les liquides ioniques

Les liquides ioniques (LI) sont des sels qui restent à l'état liquide à température ambiante ou à des températures relativement basses, généralement inférieures à 100 °C. Leur structure est composée de cations organiques, tels que ceux dérivés de l'imidazolium ou du pyridinium, associés à divers anions inorganiques ou organiques.

¹⁶² R.M.N. Kalla, J. Bae, I. Kim, *New J. Chem.* **2017**, 44, 6653

Ces composés présentent des propriétés physico-chimiques uniques qui les rendent attractifs pour une variété d'applications industrielles et scientifiques.¹⁶³

Des travaux récents menés par Dake et al.¹⁶⁴ ont démontré l'efficacité du liquide ionique nitrate d'éthyle ammonium autant que catalyseur et solvant dans la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates par la méthode one-pot. Il est à noter que le nitrate d'éthyle ammonium est un catalyseur écologique, rentable et recyclable (**Schéma II.17**).

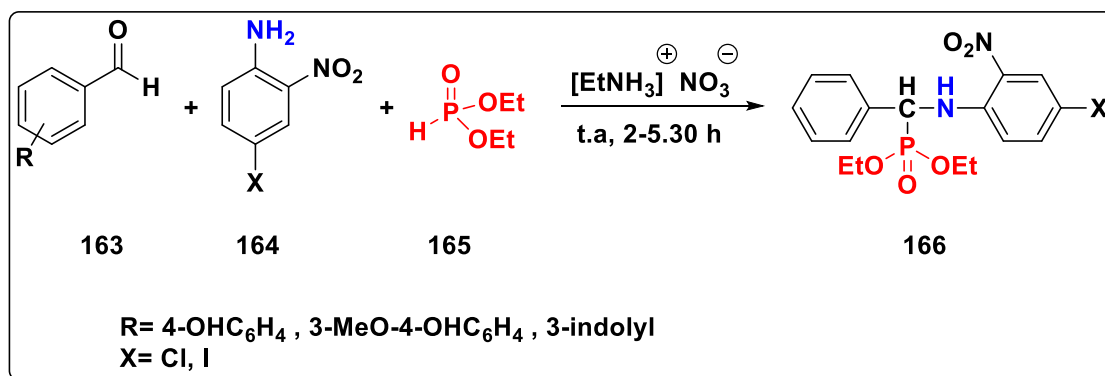


Schéma II.17 : Synthèse d' α -aminophosphonates catalysée par le liquide ionique nitrate d'éthyle ammonium.

De nouveaux α -aminophosphonates contenant des substituants benzothiazole ont été synthétisés par Song et al.¹⁶⁵ en présence de liquide ionique avec un bon rendement et un temps de réaction court (**Schéma II.18**).

¹⁶³ M. Picquet, I. Tkatchenko, I. Tommasi, P. Wasserscheid, J. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345 (8), 959–962

¹⁶⁴ S.A. Dake, D.S. Raut, D. S.; Kharat, R.S. Mhaske, S.U. Deshmukh, R.P. Pawar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (8), 2527–2532.

¹⁶⁵ L. Jin, B. Song, G. Zhang, R. Xu, S. Zhang, X. Gao, D. Hu, S. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (6), 1537–1543.

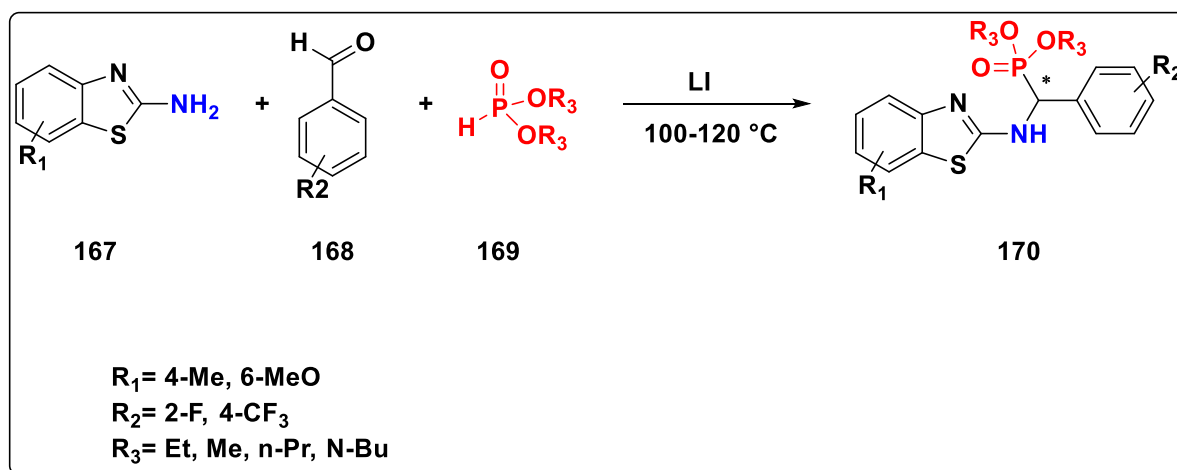


Schéma II.18 : Synthèse d'α-aminophosphonates catalysée par un liquide ionique.

II.3.4.4 Synthèse d'α-aminophosphonates dans les solvants eutectiques profonds (DES)

Les solvants eutectiques profonds (DES) sont des mélanges de deux ou plusieurs composants qui forment une solution liquide à température ambiante, avec un point de fusion considérablement réduit par rapport aux composants individuels. Ils sont utilisés pour réaliser la réaction dans des conditions écologiques. Ces solvants offrent une alternative aux solvants organiques traditionnels, permettant d'obtenir des rendements élevés tout en étant respectueux de l'environnement.

La synthèse des α-aminophosphonates dans des conditions utilisant des DES est une méthode prometteuse qui allie efficacité et respect de l'environnement. Cette approche innovante permet d'accéder à une large gamme de composés avec un impact environnemental réduit, tout en maintenant une excellente performance en termes de rendement et de pureté.

Une étude récente a démontré l'utilisation d'un DES composé de chlorure de choline (ChCl) et d'urée dans un rapport de 1:2 comme milieu efficace pour la synthèse des dérivés d'α-aminophosphonates. Ce DES joue un double rôle, à la fois comme solvant et

comme catalyseur efficace, facilitant les réactions d'hydrophosphorylation en une seule étape (Schéma II.19).¹⁶⁶

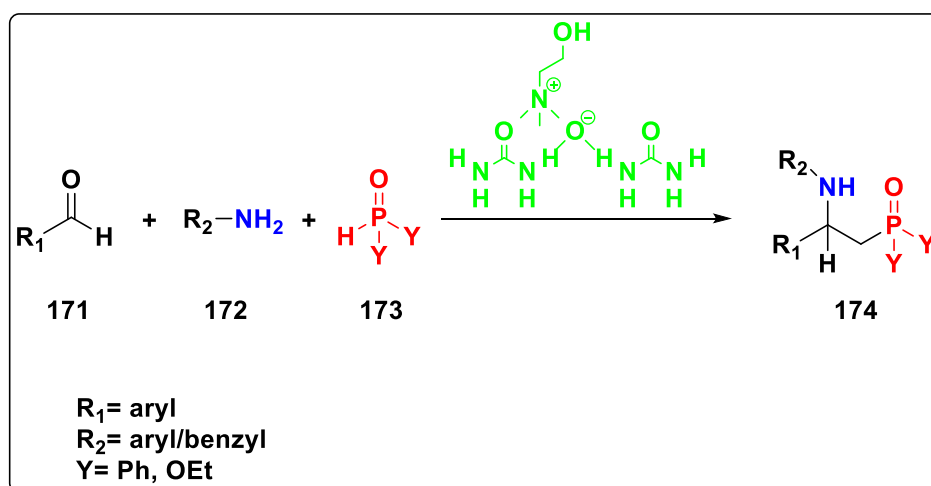


Schéma II.19 : Synthèse d'α-aminophosphonates catalysée par un solvant eutectique profond.

II.3.5 Réactivité des α-aminophosphonates

La réactivité des α-aminophosphonates est principalement exploitée dans des réactions de synthèse. Chen et al.¹⁶⁷ ont décrit la synthèse d'un α-aminophosphonate qui était efficace en tant que catalyseur chiral pour l'addition conjuguée asymétrique de cyclohexanone sur le β-nitrostyrènes sans solvant (Schéma II.20).

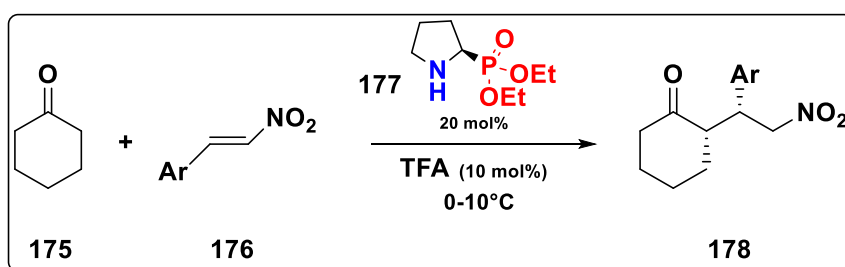


Schéma II.20 : Addition conjuguée asymétrique de cyclohexanone sur le β-nitrostyrènes sans solvant en présence d'un α-aminophosphonate.

¹⁶⁶ M. Susmita, N. Rajrani, L.S. Shiva, P. Ishita, J. Archana, K.P. Tarun, *Green Chem.*, **2023**, 25, 8266-8272

¹⁶⁷ G. Chen, Z. Wang, K. Ding, *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 163

Conclusion

En récapitulant les travaux et les recherches présentés dans ce chapitre, il est évident que le sujet des α -aminophosphonates suscite un intérêt croissant dans la communauté scientifique. Les diverses propriétés réactives de ces composés, ainsi que leur potentiel dans des applications pharmacologiques et industrielles, soulignent leur importance. Les études récentes ont non seulement élargi notre compréhension de leur chimie, mais ont également ouvert la voie à de nouvelles avenues de recherche. Alors que des défis subsistent, notamment en matière de stabilité et de biodisponibilité, l'évolution des méthodologies synthétiques et des techniques analytiques promet des avancées significatives. Dans les chapitres suivants, nous explorerons plus en détail les implications pratiques de ces recherches et les perspectives d'avenir pour l'utilisation des α -aminophosphonates dans divers domaines.

Chapitre III

Résultats et discussions

Présentation de notre étude

La chimie du phosphore joue un rôle essentiel dans le développement de composés organiques aux applications variées, notamment dans les domaines pharmaceutiques et agrochimiques. Les organophosphorés, en particulier, se distinguent par leur diversité structurelle et leurs propriétés biologiques, ce qui en fait des candidats prometteurs pour la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques. Parmi ces composés, les α -aminophosphonates ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs activités antimicrobiennes, anti-tumorales et leur potentiel en tant que molécules bioactives. Dans ce contexte, l'adoption de principes de chimie verte est devenue cruciale pour minimiser l'impact environnemental des processus de synthèse. Les méthodes vertes de synthèse visent à réduire l'utilisation de solvants nocifs, à améliorer l'efficacité énergétique et à favoriser l'utilisation de réactifs non toxiques. Cette approche durable est particulièrement pertinente dans la synthèse des α -aminophosphonates, où l'optimisation des conditions réactionnelles peut conduire à des produits plus sûrs et efficaces. Les résultats présentés dans cette étude mettent en lumière les avancées réalisées dans la synthèse des α -aminophosphonates via des méthodes respectueuses de l'environnement, tout en explorant leurs propriétés biologiques et leur potentiel d'application.

La synthèse des α -aminophosphonates est traditionnellement réalisée à des températures élevées, nécessitant l'utilisation de catalyseurs tels que : PEG-SO₃H¹⁶⁸, TiO₂¹⁶⁹, Al₂O₃¹⁷⁰ ou de solvants qui sont souvent nocifs, coûteux et toxiques¹⁷¹. Cette approche pose des défis significatifs en termes de sécurité et d'impact environnemental. En réponse à ces préoccupations, nous avons développé une nouvelle série d' α -aminophosphonates (**Schéma III.1**) en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields, qui associe amines, aldéhydes et phosphonates en « one-pot ». Cette méthode a été réalisée au moyen du liquide ionique TEAA, favorisant ainsi une approche de chimie verte en réduisant les déchets et les solvants nocifs. Notre nouvelle méthode de synthèse se distingue par son approche respectueuse de l'environnement. En adoptant des conditions vertes, simples et efficaces, nous sommes en mesure de produire des α -

¹⁶⁸ X. Wang, Z. Quan, F. Wang, M. Wang, Z. Zhang, Z. Li, *Synth. Commun.* **2006**, 36 (4), 451–456

¹⁶⁹ M. Hosseini-Sarvari, *Tetrahedron* **2008**, 64 (23), 5459–5466.

¹⁷⁰ B. Kaboudin, R. Nazari, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (46), 8211–8213

¹⁷¹ B.C. Ranu, A. Hajra, *Green Chem.* **2002**, 4 (6), 551–554.

aminophosphonates tout en minimisant les risques associés aux substances chimiques nocives. Cette innovation non seulement améliore la durabilité du processus, mais contribue également à une chimie plus responsable et éthique.

L'emploi des liquides ioniques comme catalyseur et solvant à la fois, dans la synthèse des α -aminophosphonates représente une avancée significative vers des méthodes plus durables et respectueuses de l'environnement. En combinant rapidité, efficacité et réduction des déchets, cette approche répond aux défis actuels posés par les méthodes traditionnelles.

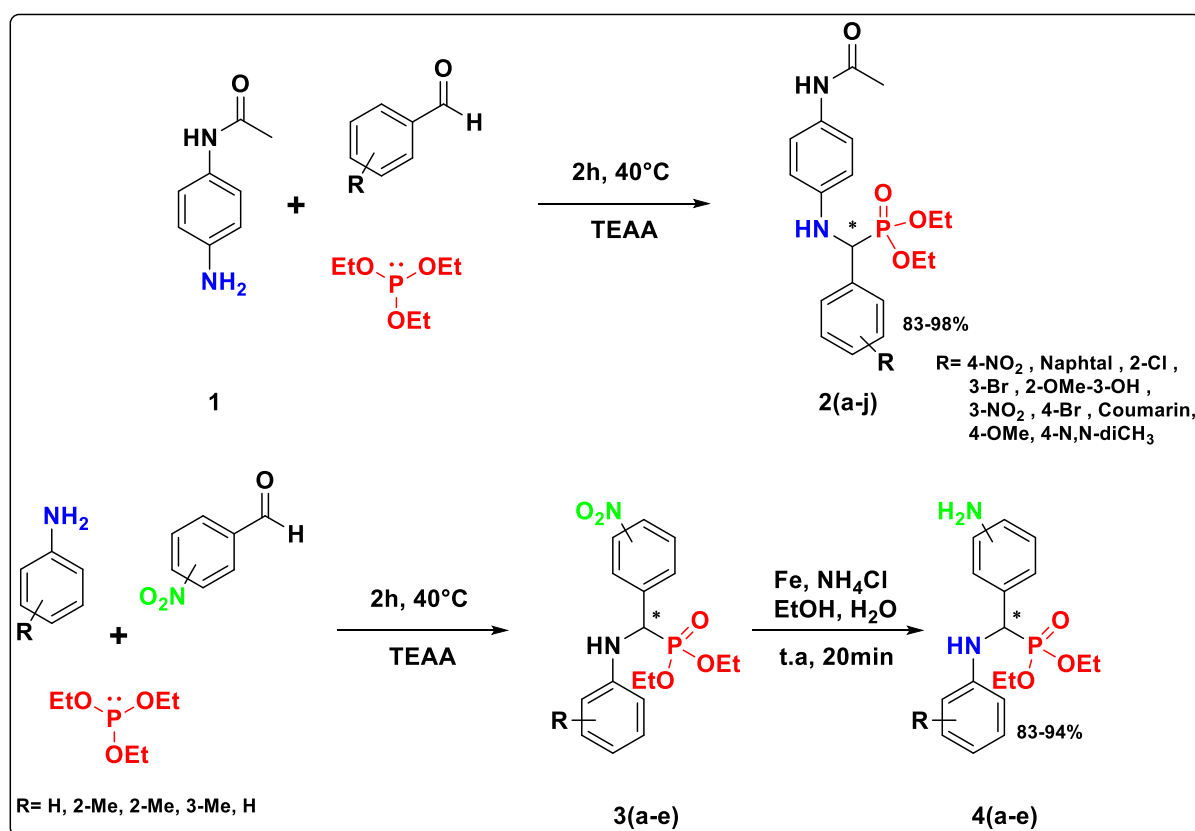


Schéma III.1 : Schéma général de la synthèse des α -aminophosphonates 2(a-j) et 4(a-e)

III.1 Préparation de nouveaux α -aminophosphonates 2(a-j) et 4(a-e)

Dans le but de préparer de nouvelles molécules bioactives selon des conditions respectueuses des principes de la chimie verte, nous avons proposé une stratégie pour la synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates.

Notre travail a été réalisé en deux parties, la première partie consiste à la préparation de notre produit de départ, et à partir de là nous avons pu aboutir à nos produits désirés.

III.1.1 Elaboration du produit de départ : le N-(4-aminophenyl)acetamide 1

La synthèse du N-(4-aminophenyl)acetamide **1** a été réalisée en deux parties selon une méthode simple. Dans un ballon de 250 mL émergé dans un bain de glace, nous avons fait réagir 5mL d'anhydride acétique (Ac_2O) avec 6 mMol du 4-nitroaniline afin d'aboutir au N-(4-nitrophenyl)acetamide. Lorsque la réaction est terminée, nous ajoutons l'eau distillée et on maintient le mélange sous agitation pendant 20 minutes à température ambiante. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20). Le produit obtenu est soumis à une réduction avec 5eq de Fe, 5eq de NH_4Cl dans de l'EtOH et de l' H_2O à reflux pendant 20 min pour avoir notre produit de départ le N-(4-aminophenyl)acetamide **1**. (Schéma III.2)

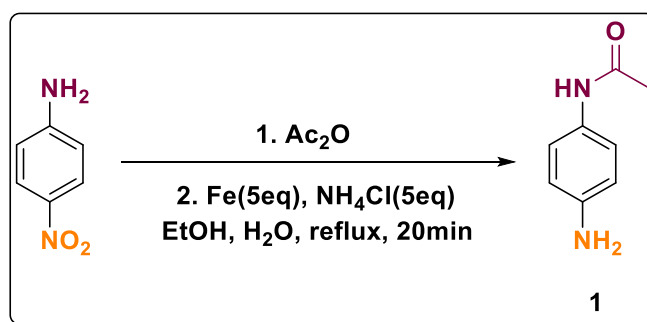


Schéma III.2 : synthèse du produit de départ N-(4-aminophenyl)acetamide 1

III.1.2 Elaboration de la série d' α -aminophosphonates 2(a-j)

Dans un ballon à fond rond, un mélange de 1mmol du N-(4-aminophenyl)acetamide, 1mmol de dérivés de benzaldéhyde et 1mMol de triéthylphosphite a été mis sous agitation magnétique à 40°C pendant 2h en absence de tout solvant et en présence du liquide ionique tri-éthyl ammonium acétate (0.1 mmol).

III.1.3 Elaboration de la série d' α -aminophosphonates 4(a-e)

Dans un ballon à fond rond, un mélange de 1eq d'aniline substitué, 1eq de benzaldéhyde substitué, et 1eq de triéthylphosphite a été laissé sous agitation magnétique à 40 °C pendant 2h en présence de liquide ionique. Après achèvement de la réaction, nous avons réduit le groupement Nitro ($-\text{NO}_2$) des produits **3(a-e)** avec 5eq de Fe et 5eq de NH_4Cl en présence d'EtOH et de H_2O à température ambiante pendant 20 minutes.

III.1.4 Mécanisme réactionnel

❖ Mécanisme réactionnel de la série de molécules 2(a-j)

Le mécanisme réactionnel que nous proposons pour cette synthèse est le suivant :

Nous avons une attaque nucléophile du groupement amine ($-NH_2$) sur le site électrophile du benzaldéhyde ($C=O$) suivi de l'élimination d'une molécule d'eau pour avoir une imine qui sera attaquée par le doublet libre de l'atome du phosphore suivi de l'élimination d'une molécule d'éthanol pour aboutir à notre α -aminophosphonates désiré. (Schéma III.3)

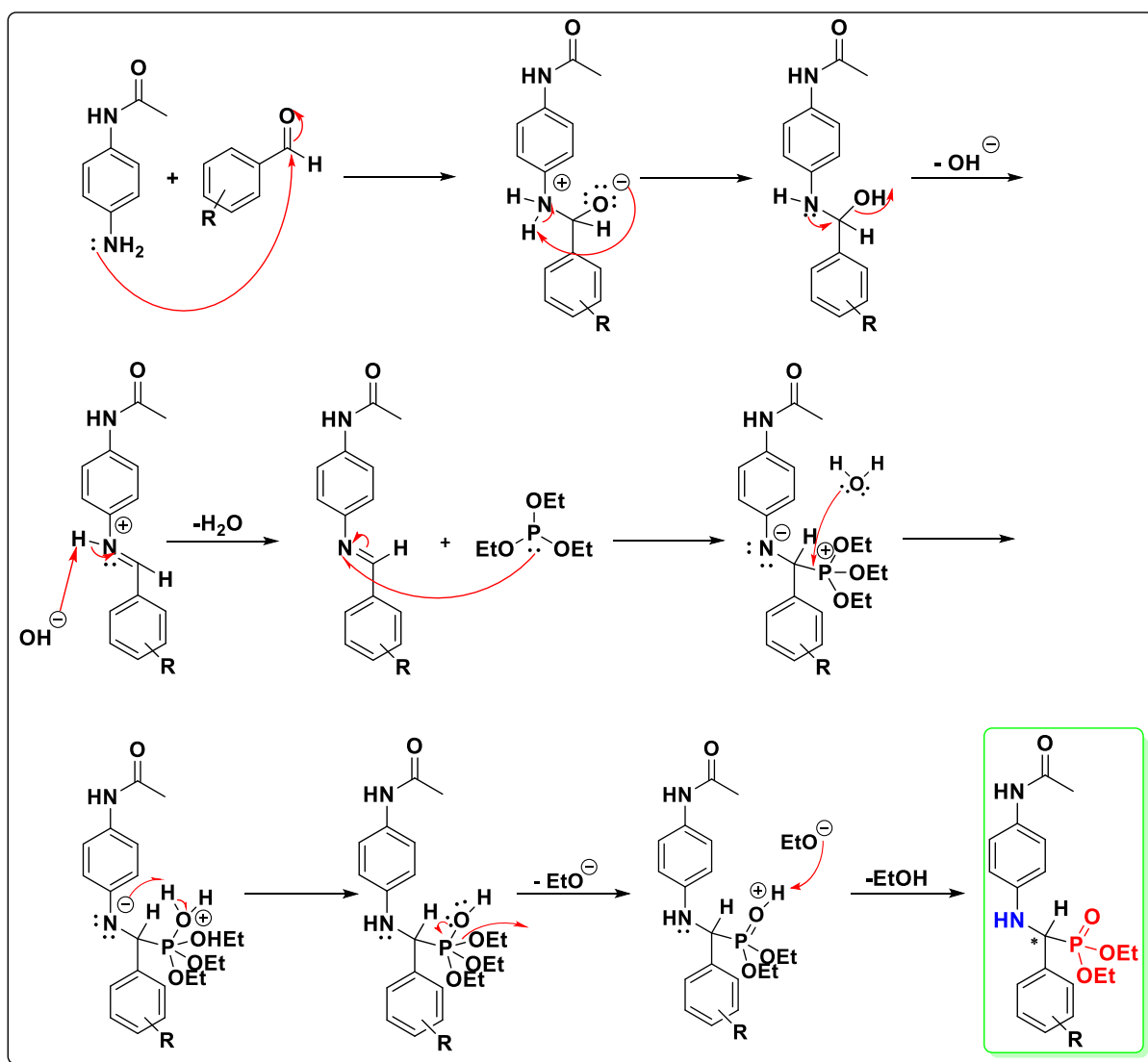


Schéma III.3 : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des molécules 2(a-j)

❖ Mécanisme réactionnel de la série de molécules 4(a-e)

Le mécanisme réactionnel que nous proposons pour cette synthèse est le suivant :

Nous avons une attaque nucléophile du groupement amine ($-NH_2$) sur le site électrophile du benzaldéhyde ($C=O$) suivi de l'élimination d'une molécule d'eau pour avoir une imine qui sera attaquée par le doublet libre de l'atome du phosphore suivi de l'élimination d'une molécule d'éthanol et d'une réaction de réduction pour aboutir à notre α -aminophosphonate désiré. (Schéma III.4)

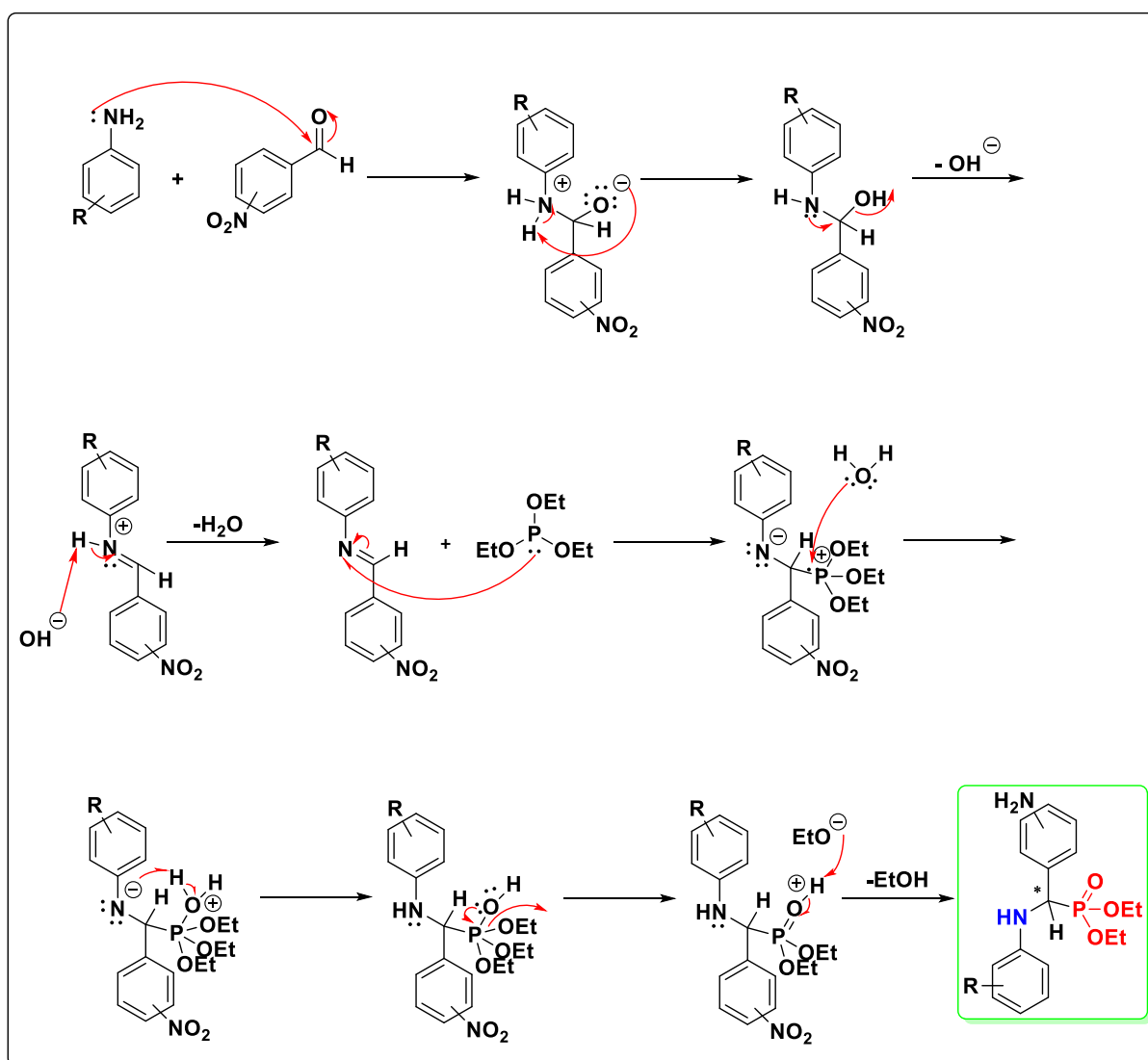
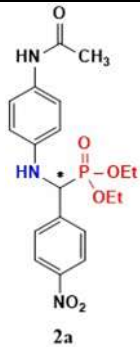
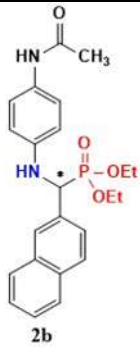




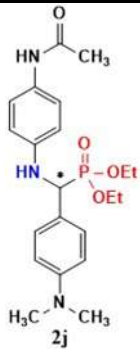
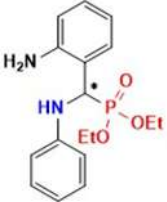
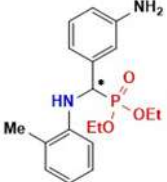
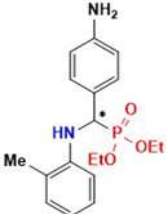

Schéma III.4 : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des molécules 4(a-e)

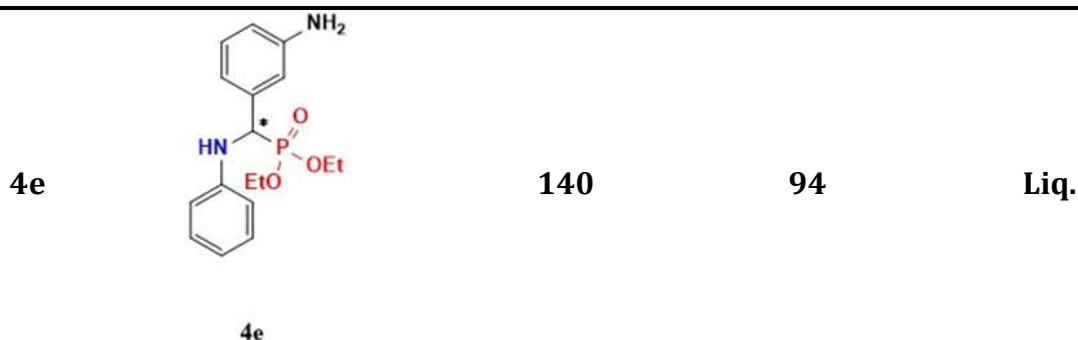
III.1.5 Tableau récapitulatif des composés synthétisés

Tableau III.1 : Tableau récapitulatif des molécules synthétisées

Entrée	Composé	Temps (min)	Rdt (%)	T _f (°C)
2a	 2a	120	96	215-218
2b	 2b	120	98	183-185
2c	 2c	120	83	196-198
2d	 2d	120	89	Liq.

2e		120	91	Liq.
2f		120	88	187-188
2g		120	91	Liq.
2h		120	94	Liq.
2i		120	98	168-171

2j	 2j	120	93	205-208
4a	 4a	140	89	Liq.
4b	 4b	140	88	Liq.
4c	 4c	140	90	Liq.
4d	 4d	140	83	Liq.



III.1.6 Caractérisation spectroscopique

Les structures des composés fraîchement synthétisés ont été confirmées par des données spectroscopiques (^1H , ^{13}C , ^{31}P) RMN et IR. L'apparition des bandes d'absorption dans les régions 3297-3186 et 1231-1221 cm^{-1} a été attribuée aux vibrations d'étirement NH et P=O respectivement. Les signaux de RMN ^{31}P de tous les composés synthétisés ont été observés dans la région 21,0 - 23,6 ppm. Dans la RMN ^1H , le P-C*H a résonné sous la forme d'un doublet dû à son couplage avec NH et le phosphore dans la région entre 5,0 et 5,5 ppm pour tous les produits. Le déplacement chimique de la RMN ^{13}C pour le P-C*H a été observé comme un doublet dans la région 52,0 - 58,1 ppm confirmant la formation des produits.

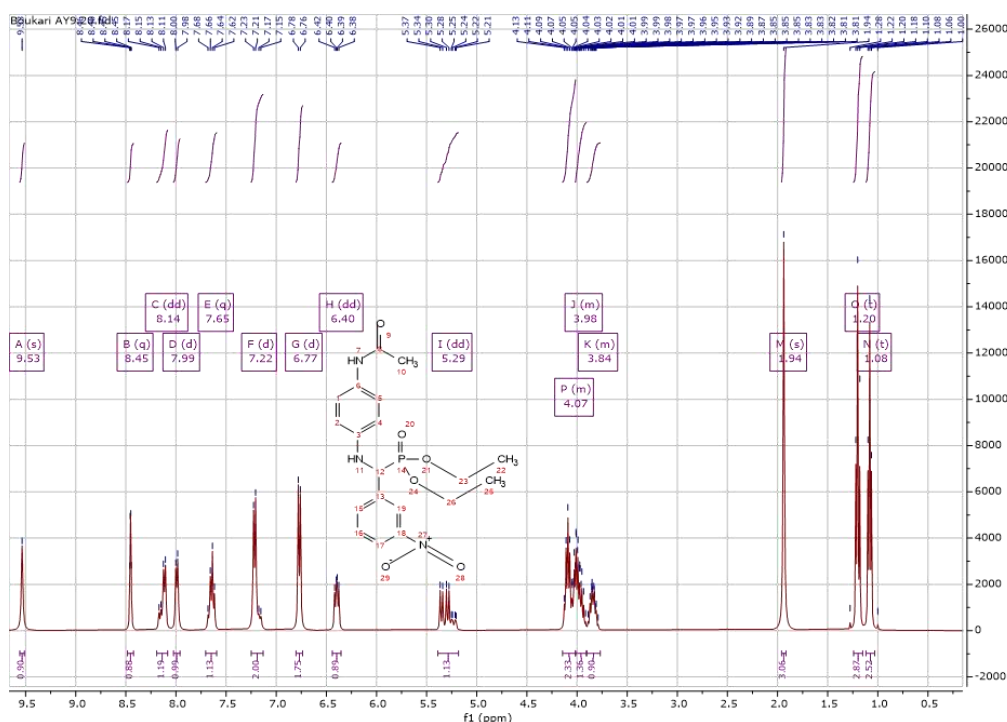
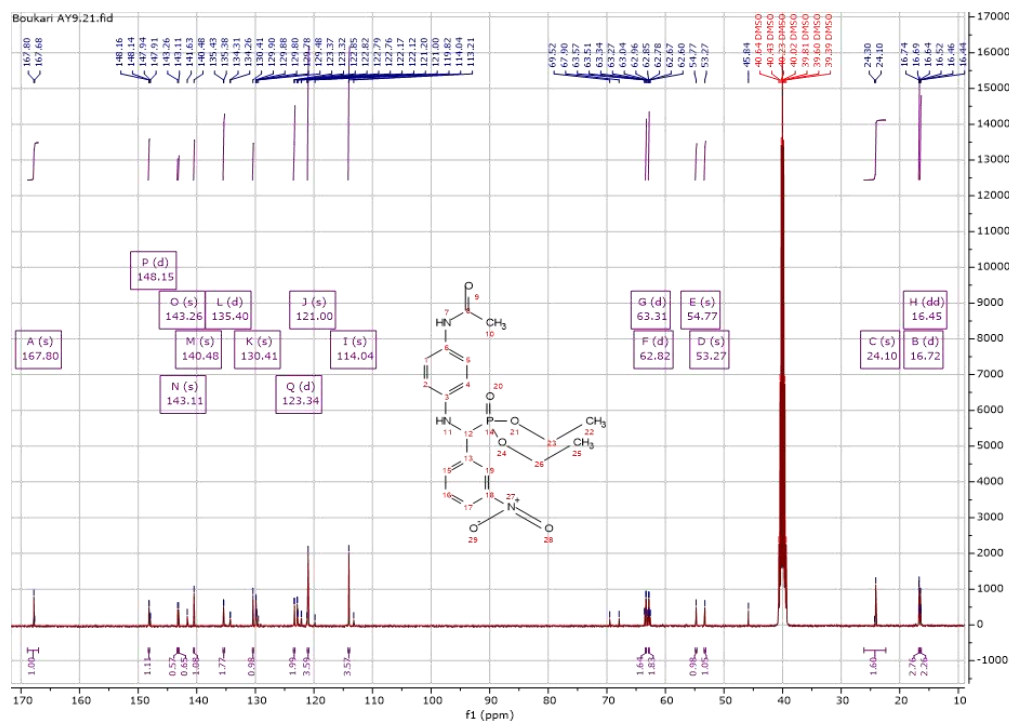
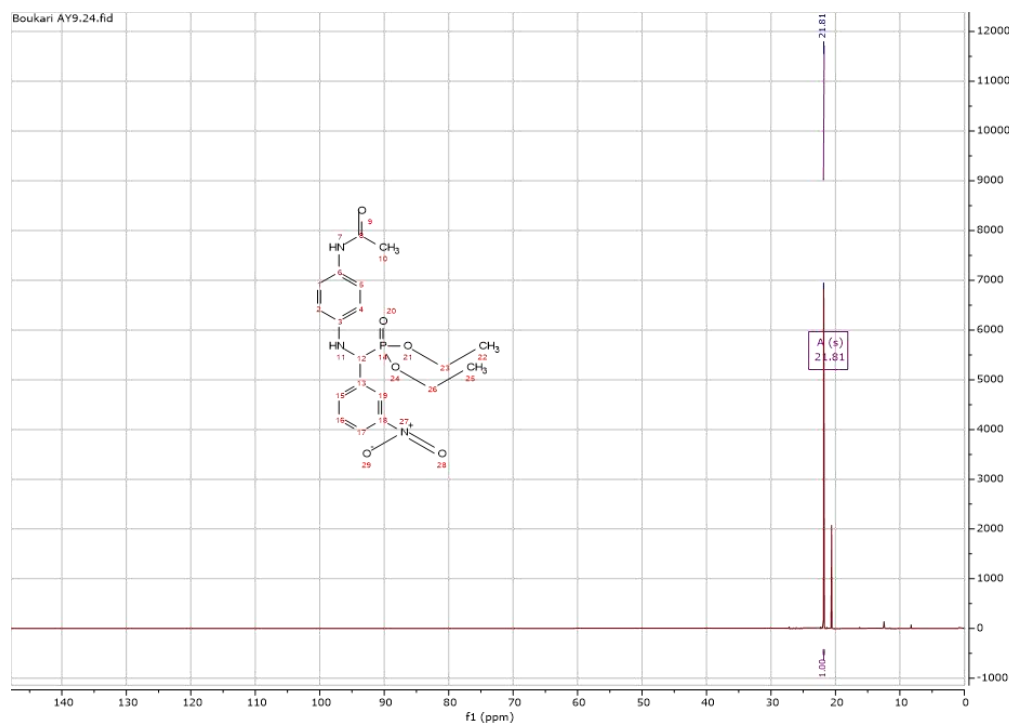


Figure III.1 : Spectre RMN ^1H du produit 2f

Figure III.2 : Spectre RMN ^{13}C du produit **2f**Figure III.3 : Spectre RMN ^{31}P du produit **2f**

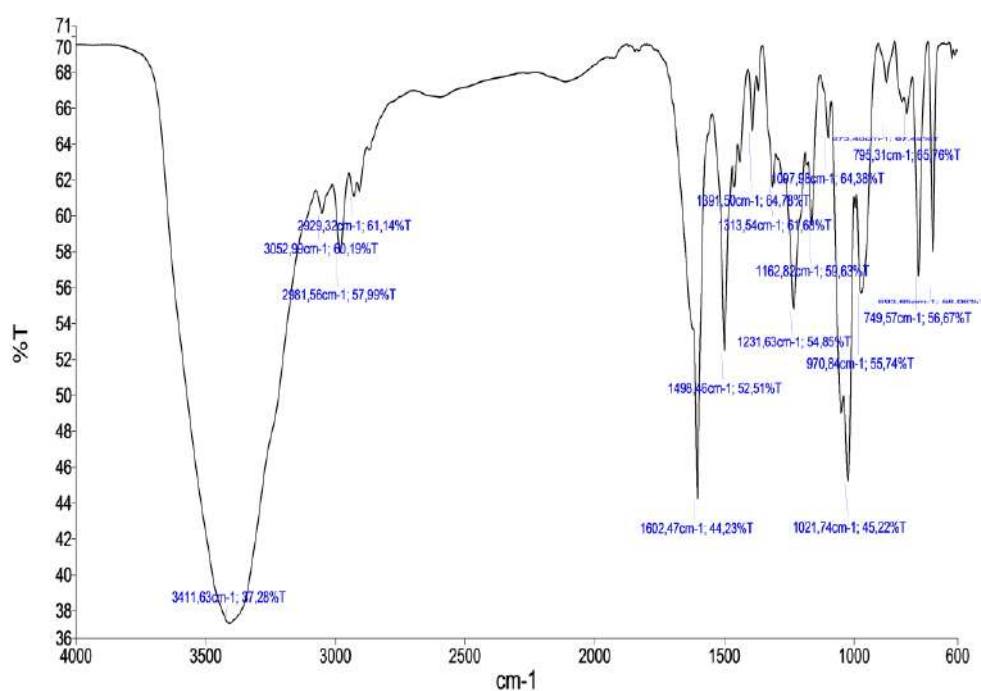


Figure III.4 : Spectre IR du produit 4e

III.1.7 Préparation du liquide ionique tri éthyle ammonium acétate (TEAA)

III.1.7.1 Généralités sur le liquide ionique TEAA

Le triéthylammonium acétate (TEAA) est un liquide ionique aux propriétés uniques qui lui permettent d'être utilisé dans une variété d'applications chimiques et industrielles. Sa faible toxicité, sa stabilité thermique et sa capacité à agir comme solvant ou catalyseur en font un choix prometteur pour des recherches futures et des développements dans des domaines tels que la chimie organique, l'électrochimie et la pharmacie.

❖ Structure et compositions :

Le TEAA est un sel formé par la combinaison d'un cation triéthylammonium ($\text{NH}((\text{CH}_3\text{CH}_2)_3)^+$) et d'un anion acétate (CH_3COO^-). Sa structure ionique lui confère des propriétés uniques, notamment une faible volatilité et une bonne solubilité dans l'eau.

❖ Propriétés physico-chimiques :

- **Forme et couleur :** il est liquide à température ambiante et est de couleur jaunâtre.

- **Point de fusion bas** : Comme beaucoup de liquides ioniques, le TEAA reste liquide à température ambiante.
- **Stabilité thermique** : Il présente une bonne stabilité thermique, ce qui le rend adapté à des applications atteignant 150°C.
- **Solvant non toxique** : Le TEAA est considéré comme moins toxique que de nombreux solvants organiques, ce qui en fait un choix attrayant pour des applications respectueuses de l'environnement.

Tableau III.2 : Propriétés générales du TEAA

Formule générale	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NHOCOCH}_3$
Masse molaire	164,24 g/mol
Point d'ébullition	164,5°C / 328,1°F
Solubilité dans l'eau	Soluble

❖ Applications du TEAA

- Applications électrochimiques : il est utilisé en électrosynthèse et stockage d'énergie
- Applications en biotechnologie et pharmacie

III.1.7.2 Préparation du liquide ionique TEAA

❖ Synthèse du liquide ionique TEAA

En se basant sur ce qui a été décrit auparavant dans la littérature,¹⁷² nous avons préparé le TEAA par la réaction entre l'acide acétique et la triéthylamine en quantité équimolaire à 80°C pendant 2h. Le liquide ionique a été récupéré avec un excellent rendement (98%) sous la forme d'un liquide jaunâtre (**Schéma III.5**).

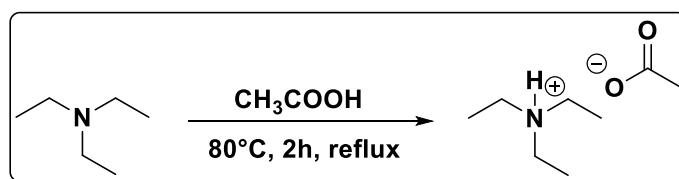


Schéma III.5 : Réaction de préparation du liquide ionique TEAA

¹⁷² [a] C. Wang, L.L. Guo, Y.H. Wang, J. Weng, L. Wu, *Green Chem.* **2006**, 8, 603, [b] J. Weng, C. Wang, H. Li, Y. Wang. *Green Chem.* **2006**, 8, 96; [c] H. Jiang, C. Wang, H. Li, Y. Wang. *Green Chem.* **2006**, 12, 1076.

❖ Données spectroscopiques du TEAA :**RMN ¹H:**

(CDCl₃): 11.00 ppm (s, 1H), 2.58 ppm (m, 6H), 1.47 ppm (s, 3H), 0.78 ppm (t, 9H).

III.1.8 Etude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des α-aminophosphonates

La montée en puissance des préoccupations environnementales a conduit à une réévaluation des méthodes utilisées et à une étude approfondie de l'influence de chaque paramètre afin d'avoir une synthèse qui répond aux principes de la chimie verte.

• Mise au point des conditions réactionnelles

Afin de synthétiser nos molécules, nous avons utilisé la réaction *one-pot* de Kabachnik-Fields qui met trois entités en jeu, à savoir un dérivé de benzaldéhyde, une amine et un triéthylphosphite.

En premier lieu, nous avons examiné la possibilité de synthétiser l'α-aminophosphonate **2a** à partir du 4-nitrobenzaldéhyde, N-(4-aminophenyl)acétamide et le triéthylphosphite en une seule étape, à température ambiante et sans aucun solvant pendant 24h, nous avons remarqué qu'aucun résultat n'a été obtenu. Plusieurs efforts ont été déployés dans le but d'améliorer les résultats et de définir les paramètres optimaux suivants : l'influence du catalyseur, du solvant, de la température et le rapport stœchiométriques des réactifs afin d'aboutir au produit désiré en un minimum de temps et avec un meilleur rendement.

• Influence du solvant et de la température

Initialement la réaction a été établie en une seule étape en mettant les trois composants ensemble, à température ambiante et sans solvant. Après 24 h de réaction, aucun résultat n'a été remarqué. Afin de voir l'influence du solvant sur la réaction, nous avons examiné la réaction précédente dans l'éthanol et dans l'acétonitrile en absence de catalyseur. Le produit s'est formé après deux heures de temps en donnant un rendement de 9% et 11% respectivement. Nous avons refait la synthèse dans le CH₂Cl₂ mais aucun rendement n'a été aperçu. Par ailleurs, quand nous avons effectué la même réaction dans le toluène nous avons obtenu un rendement de 21%.

Afin de tester l'effet énergétique, et devant le résultat obtenu lors de l'utilisation du toluène, nous avons essayé d'effectuer la réaction précédente avec des températures différentes. Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Tableau III.3 : Effet de la température sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.

Solvant	Température °C	Rendement %
Toluène	t.a	21
Toluène	50	28
Toluène	80	33
Toluène	110	41

Avec les résultats obtenus, nous avons conclu que ni le solvant ni la température n'ont une influence sur la réaction, ce qui nous a poussés à la réaliser sans solvant.

- **Influence du catalyseur et du rapport stoechiométrique**

La réaction de Kabachnik-Fields a été catalysée par diverses bases ou acides de Lewis comme $\text{TaCl}_5\text{-SiO}_2$ ¹⁷³, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ¹⁷⁴ ou encore $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ¹⁷⁵. Nous avons réalisé la réaction précédente en présence du Na_2SO_4 et avons obtenu un rendement faible de 19%. Cependant quand nous avons utilisé le TEAA (0.1 mMol), nous avons obtenu un rendement de 93%. Dans cette démarche, nous avons utilisé d'autres catalyseurs et avons obtenu différents rendements qui sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Effet des catalyseurs sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates

Catalyseur	Temps	mmol	Rendement %
/	24h	/	/
TWIN80	2h	/	7
[BMIM][BF ₄]	2h	/	12
Na_2SO_4	2h	/	19
TEAP	2h	0.1	23
TEAA	2h	0.1	93

¹⁷³ S. Chandrasekhar, S.J. Prakash, V. Jagadeshwar, C. Narsihmulu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5561.

¹⁷⁴ J.-Y. Che, X.-Y. Xu, Z.-L. Tang, Y.-C. Gu, D.-Q. Shi, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26(4), 1310-1313

¹⁷⁵ C. Qian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4125.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons essayé d'améliorer la quantité optimale du TEAA en refaisant la réaction précédente, le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

Tableau III.5 : Effet de la quantité optimale sur la réaction de synthèse des α -aminophosphonates

Catalyseur	Temps	mmol	Rendement %
TEAA	2h	0.1	93
TEAA	2h	0.2	85
TEAA	2h	0.5	81
TEAA	2h	1	74

Nous remarquons que la quantité optimale qui donne le meilleur rendement est de 0.1 mmol.

Nous avons également étudié le rapport stœchiométrique 1/1/1 éq et 1/1/2 éq du 4-nitrobenzaldéhyde, N-(4-aminophenyl)acetamide et du triéthylphosphite respectivement. Nous avons remarqué qu'aucun changement de rendement n'a été aperçu lors du premier cas et seulement une consommation partielle du triéthylphosphite lors du deuxième.

III.2 Etude théorique DFT, ADMET et Docking moléculaire

➤ Etude théorique DFT

❖ Optimisation de la géométrie

Moyennant le logiciel Gaussian 09^{176,177}, les structures de nos molécules synthétisées ont été optimisées par DFT, en utilisant la méthode B3LYP^{178,179} et la base 6-31G (d,p). La **figure III.5** représente l'optimisation géométrique des structures.

¹⁷⁶ Szafran. , A. Komasa, E. Bartoszak-Adamska, *J. Mol. Struct.* **2007**, 827, 101.

¹⁷⁷ M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J. R. *Gaussian Inc Wallingford CT*, **2009**; 34

¹⁷⁸ M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, D.J. Gordon, M.S. DeFrees, A.J. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.

¹⁷⁹ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

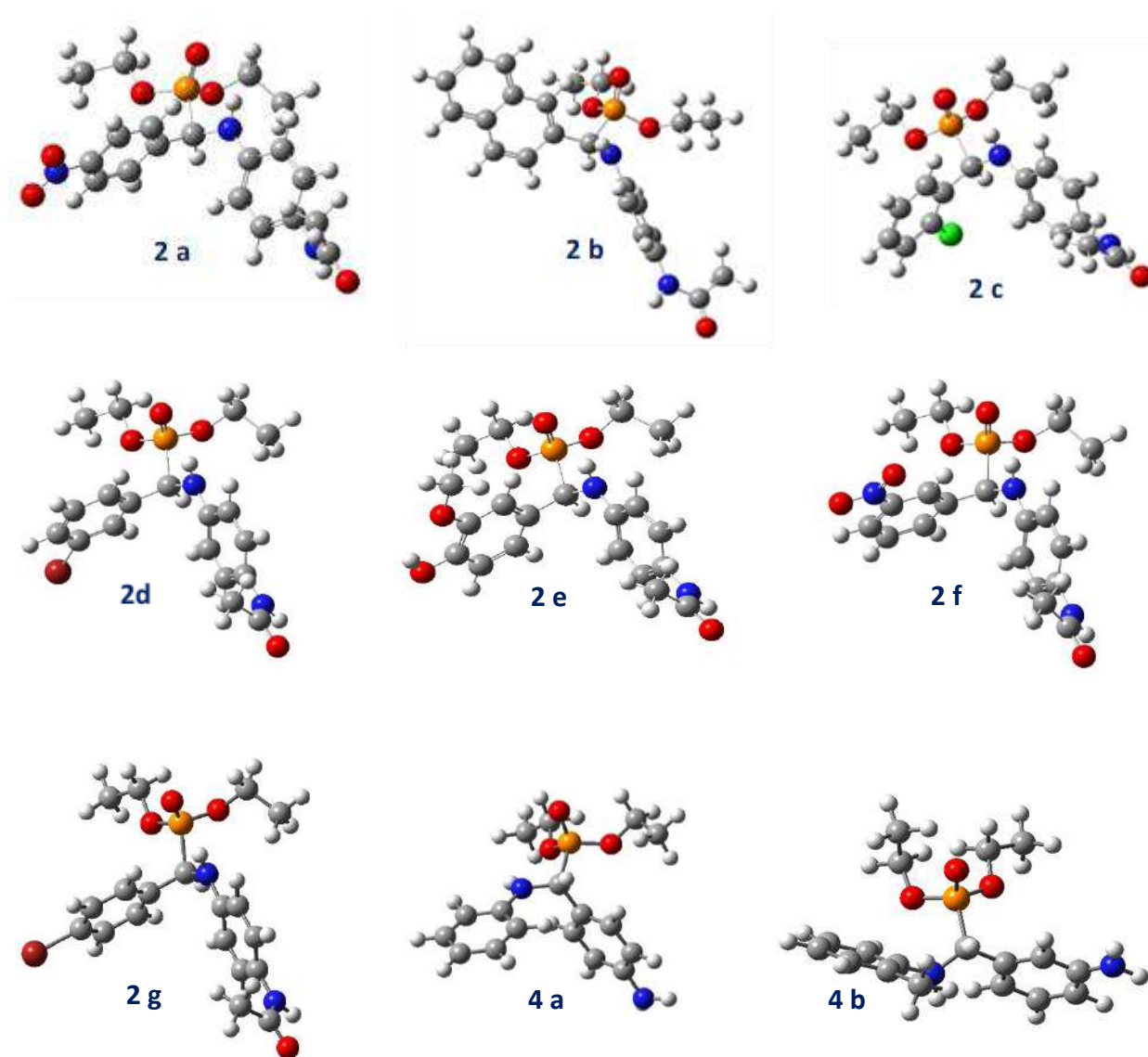


Figure III.5 : L'optimisation géométrique des structures de quelques dérivés synthétisés d' α -aminophosphonates

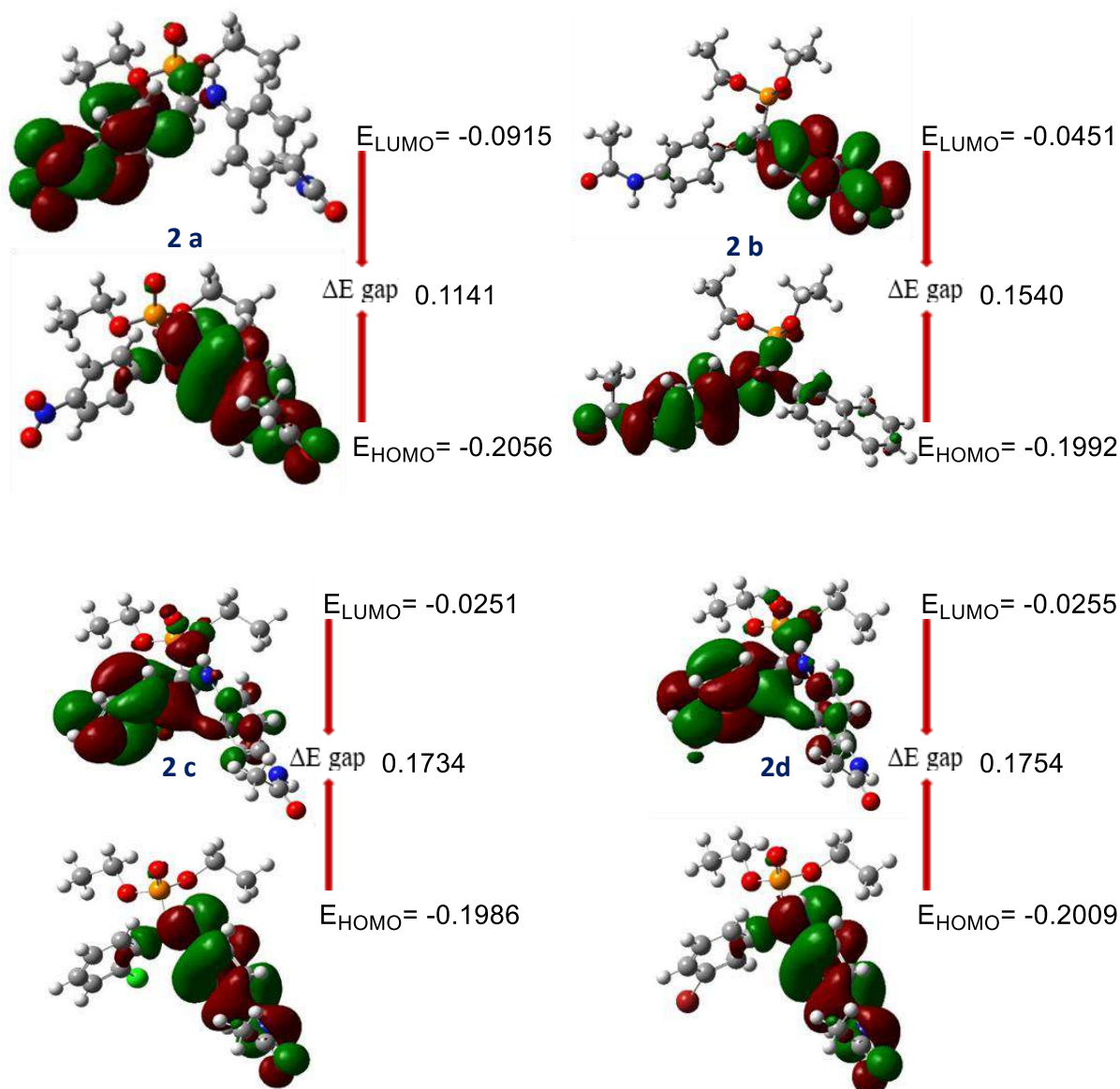
❖ Orbitales moléculaires frontières

La plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) jouent un rôle central dans la chimie théorique, en particulier dans l'analyse de la réactivité chimique des molécules. Elles fournissent des informations cruciales sur la manière dont une molécule interagit avec son environnement et réagit dans diverses réactions chimiques.¹⁸⁰ L'orbitale HOMO signifie la capacité de donner un

¹⁸⁰ A.R. Bhat, R.S. Dongre, F.A. Almalki, M. Berredjem, M. Aissaoui, R. Touzani, T. Ben Hadda, M.S. Akhter, *Bioorg Chem.* **2020**, 106, 104480

électron, tandis que celui de LUMO signifie la capacité d'accepter un électron. Ces orbitales sont fondamentales pour avoir les caractéristiques électriques d'une molécule ainsi que sa réactivité par rapport à d'autres molécules.¹⁸¹

Ces orbitales sont illustrées dans la **figure III.6**.



¹⁸¹ M.Guerfi, M. Berredjem, R. Bahadi, S. E. Djouad, A. Bouzina, M. Aissaoui, *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1236, 130327.

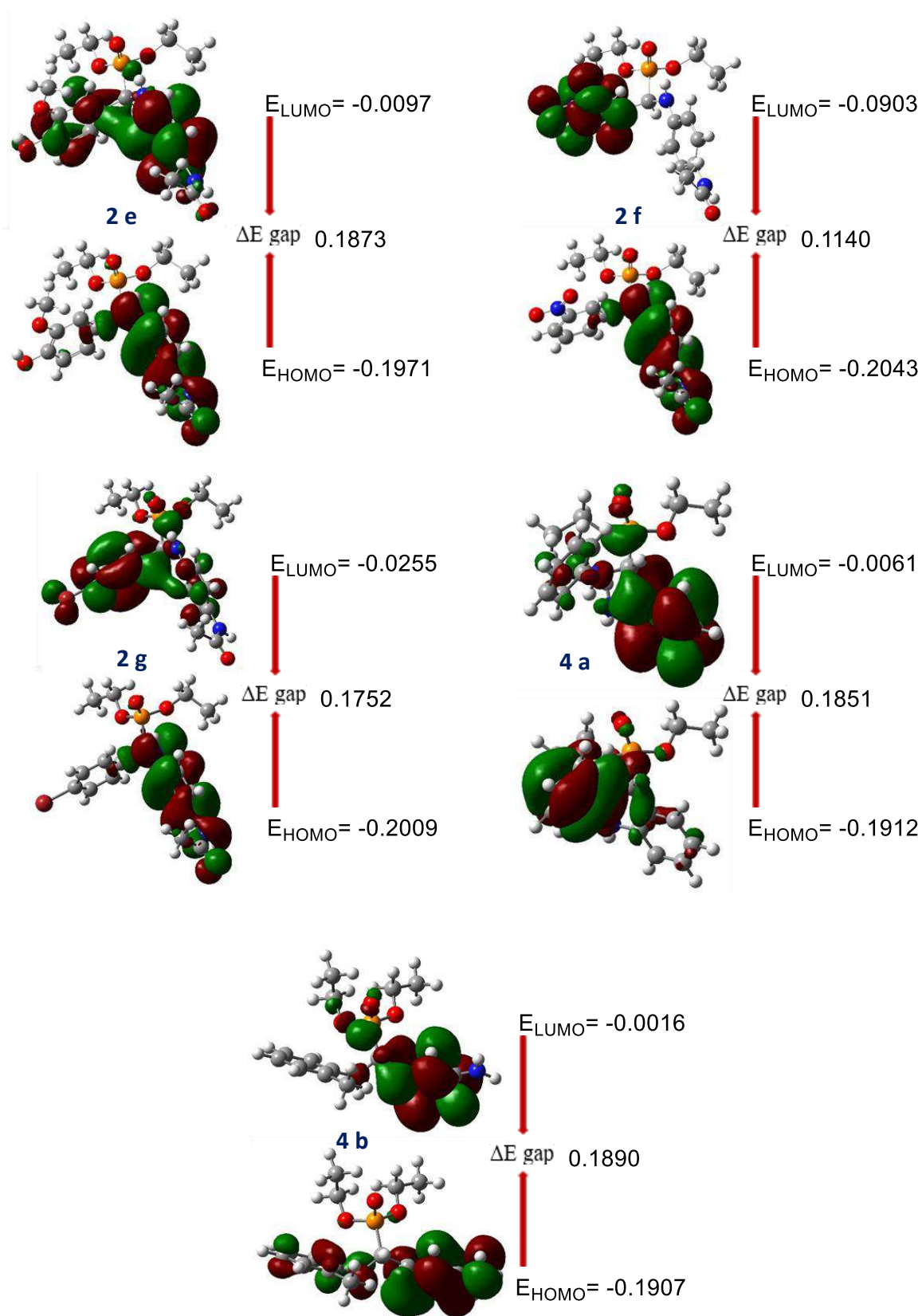


Figure III.6 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO ainsi que ΔE_{gap} de quelques dérivés synthétisés d' α -aminophosphonates.

❖ **La réactivité chimique et les descripteurs de la réactivité globale des α -aminophosphonates synthétisés**

Les énergies HOMO, LUMO et leur ΔE_{gap} (HOMO-LUMO) qui ont été calculées à l'aide de la méthode B3LYP/6-31G (d,p) ainsi que l'énergie totale, la polarisabilité linéaire (α_{TOT}) et le moment dipolaire (μ_{total}) qui ont été calculés à partir des énergies E_{HOMO} et E_{LUMO} sont résumés dans le **tableau III.6**.

Tableau III.6 : Les paramètres calculés des α -aminophosphonates synthétisés.

Descripteurs des molecules						
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{gap} (eV)	E (u.a)	MD (D)	α_{TOT} (Bhor ³)
2a	- 0.20562	- 0.09151	0.11411	- 1695.452084	7.815549	268.485761
2b	- 0.19922	- 0.04518	0.15404	- 1644.598439	4.151582	303.797932
2c	- 0.19868	- 0.02519	0.17349	- 1950.545352	5.797113	257.888205
2d	- 0.20094	- 0.02553	0.17541	- 4062.055673	5.767011	267.923079
2e	- 0.19711	- 0.00973	0.18737	-1680.700140	6.179221	269.799798
2f	- 0.20435	- 0.09032	0.11403	-1695.451532	8.494675	264.243202
2g	- 0.20093	- 0.02551	0.17542	-4062.055465	6.233161	269.434185
2h	- 0.19452	- 0.00349	0.19103	-1566.174071	6.123561	251.488817
2i	- 0.18698	-0.00003	0.18695	-1338.289186	5.539063	220.721296
2j	- 0.19721	- 0.00999	0.18722	-1605.477763	5.820696	266.563708
4a	- 0.19127	- 0.00615	0.18512	-1338.293461	4.091666	219.690471
4b	- 0.19070	- 0.00168	0.18902	-1377.462009	6.613185	229.847787
4c	- 0.18823	- 0.00373	0.18453	-1377.610890	5.322615	234.548759
4d	- 0.18912	- 0.00541	0.18371	-1377.613984	3.911854	232.834267
4e	- 0.18815	- 0.00384	0.18431	-1338.288798	4.921542	218.927095

D'après les résultats observés dans le **tableau III.6**, il est clair que les composés **2a** et **2f** sont des composés moins stables, plus lipophiles et plus réactifs en raison de leur faible valeur d'énergie de gap. La valeur la plus élevée du potentiel d'ionisation I ($I = -E_{\text{HOMO}}$) et la valeur la plus basse de l'affinité électronique A ($A = -E_{\text{LUMO}}$) révèlent que les composés **2a** et **2f** sont les composés les plus réactifs. Le composé le plus polarisable parmi tous

les composés synthétisés est le composé **2a** en raison de son moment dipolaire le plus élevé.

Le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique ont été utilisés pour décrire de nombreux descripteurs de réactivité tels que : la dureté chimique (η), la mollesse (σ) qui peut être désignée aussi par (S), le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ), l'électrophilicité (ω), la nucléophilicité (ξ) ainsi que la quantité maximale de charges électroniques (ΔN_{\max})¹⁸². Ces descripteurs sont résumés dans le **tableau III.7**.

Tableau III.7 : Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale des α -aminophosphonates synthétisés.

	Descripteurs globaux						
	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	μ (eV)	χ (eV)	ω	ξ	(ΔN_{\max})
2a	0.0570	17.5269	- 0.0570	0.15036	0.02852	35.0538	0.1920
2b	0.0770	12.4836	- 0.0770	0.12222	0.03851	25.9672	0.3551
2c	0.0867	11.5280	0.0867	0.11193	0.04337	23.0560	0.3874
2d	0.0870	11.4018	- 0.0870	0.11323	0.04352	22.9739	0.3872
2e	0.0936	10.6734	- 0.0936	0.10342	0.04684	21.3469	0.4529
2f	0.0570	17.5392	- 0.0570	0.14733	0.02850	35.0877	0.1935
2g	0.0877	11.4012	- 0.0877	0.11322	0.04385	22.8024	0.3873
2h	0.0955	10.4695	- 0.0955	0.0990	0.04770	20.0839	0.4823
2i	0.0934	10.6980	- 0.0934	0.09350	0.04673	21.3960	0.4998
2j	0.0936	10.6826	- 0.0936	0.10360	0.04680	21.3652	0.4517
4a	0.0925	10.8038	- 0.0925	0.09871	0.04632	21.5889	0.4688
4b	0.0945	10.5808	- 0.0945	0.09619	0.04725	21.1617	0.4912
4c	0.0922	10.8401	- 0.0922	0.09598	0.04612	21.6802	0.4805
4d	0.0918	10.8867	- 0.0918	0.09726	0.04592	21.7334	0.4721
4e	0.0921	10.8512	- 0.0921	0.09599	0.04607	21.7028	0.4801

Les données expérimentales montrent que la présence de groupements donneurs d'électrons présente une activité biologique plus élevée. Cela s'explique par la

¹⁸² [a] R.L. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules*. **2016**, 21, 748. [b] D.M. Jamil, A.K. Al-Okbi, S.B. Al-Baghdadi, A.A. Al-Amiery, A. Kadhim, T.S. Gaaz, A. Amir, H. Kadhum, M. Abu Bakar, *Chem. Cent. J.* **2018**, 12, 07.

diminution de l'énergie LUMO, ce qui signifie que ces composés pourraient réagir en tant qu'électrophiles. La présence de groupements attracteurs d'électrons en position para augmente la capacité de don d'électrons à la protéine cible en raison de leurs valeurs d'énergie HOMO les plus basses.

Domingo et ses collaborateurs¹⁸³ ont proposé une classification des espèces chimiques en fonction de leurs indices globaux de réactivité, en particulier l'indice d'électrophile globale (ω) et l'indice de nucléophilie (N). Ces deux indices permettent de quantifier dans quelle mesure une espèce chimique se comporte comme un électrophile ou un nucléophile. Selon cette classification tous les composés synthétisés sont des électrophiles marginaux et des nucléophiles forts.

❖ Surface de potentiel électrostatique moléculaire

La **MESP** nous permet de visualiser la distribution du potentiel électrostatique autour d'une molécule et de prédire les sites responsables aux attaques nucléophiles et électrophiles. Ce potentiel est représenté par une échelle de couleurs, s'il est positif, il sera indiqué par la couleur bleue, tandis que la couleur rouge indique un potentiel négatif.

Les groupements phosphoryle (P=O) et carbonyle (C=O) des composés synthétisés représentent les régions les plus électronégatives (région rouge) donc ils agissent comme sites électrophiles. Les hydroxyles (-OH) et amines (-NH₂) agissent comme nucléophiles vu qu'ils sont dans la région bleue (**Figure III.7**).

¹⁸³ L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, J. Phys. *Chem. A.* **2002**, 106, 6871.

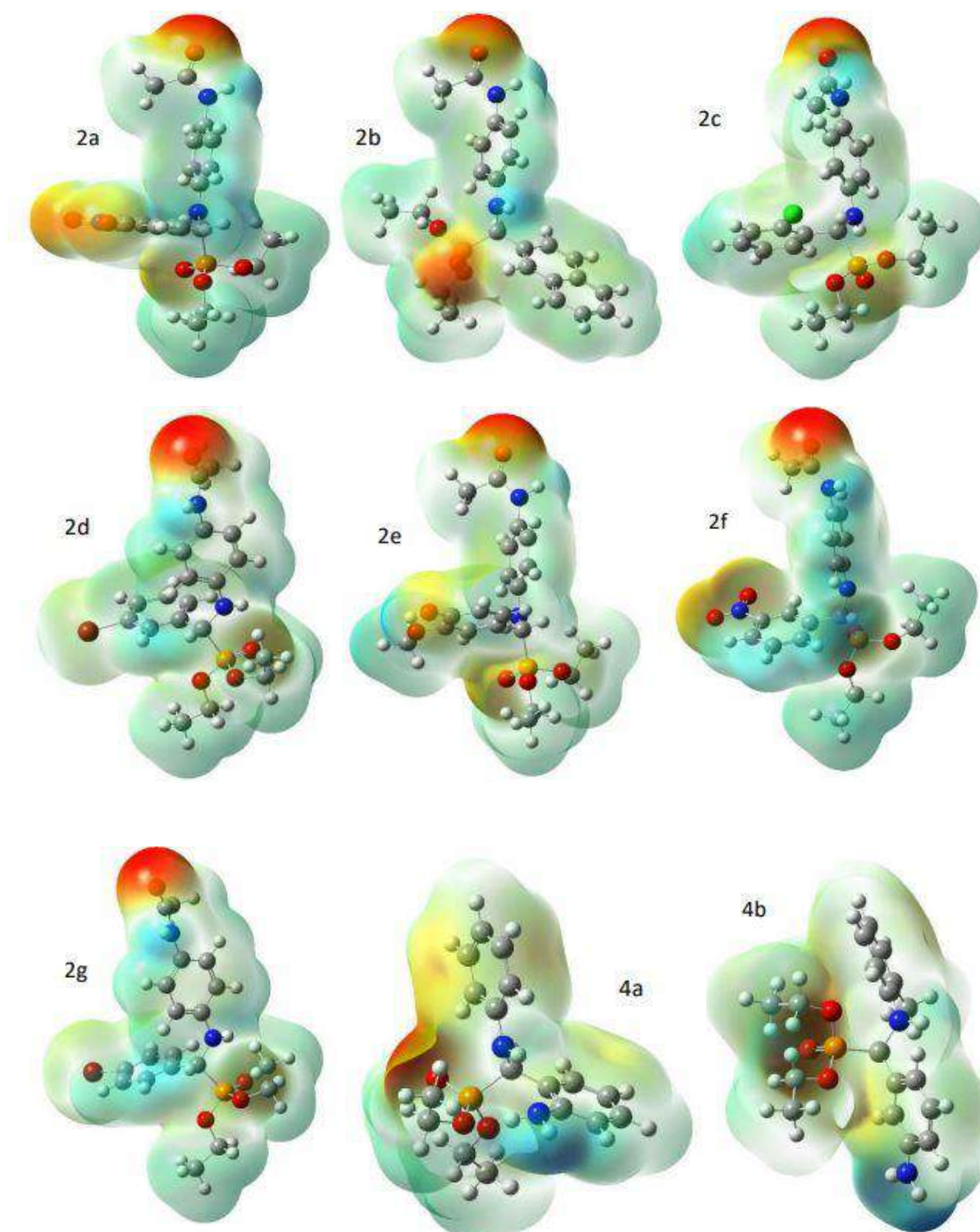


Figure III.7 : Map 3D des MESP des α -aminophosphonates synthétisés.

La stabilité des α -aminophosphonates synthétisés a été confirmée à travers le calcul des paramètres thermodynamiques suivants : l'énergie totale E_{tot} , l'enthalpie H , l'entropie S , la capacité calorifique C_v et l'enthalpie libre G . Le **tableau III.8** résume tous les calculs effectués.

Tableau III.8 : paramètres thermodynamiques

Paramètres thermodynamiques					
	E_{tot} Kcal. Mol ⁻¹	H (Kcal.mol ⁻¹)	S Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹	Cv Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹	G (Kcal.mol ⁻¹)
2a	283.926	-1694.998675	207.539	109.230	-1695.097283
2b	311.861	-1644.100513	208.358	112.406	-1644.199511
2c	275.609	-1950.105197	197.348	104.323	-1950.198964
2d	275.360	-4061.615914	202.685	104.813	-4061.712216
2e	306.345	-1680.211003	211.498	114.247	-1680.311493
2f	283.946	-1694.998090	206.935	109.145	-1695.096412
2g	275.317	-4061.615775	204.135	104.820	-4061.712766
2h	284.336	-1565.720009	195.754	105.028	-1565.813018
2i	254.712	-1337.882333	175.015	90.062	-1337.965488
2j	302.876	-1604.994156	205.827	109.710	-1605.091951
4a	255.165	-1337.885885	169.862	88.807	-1337.966592
4b	269.537	-1377.031530	135.446	77.924	-1377.095885
4c	273.410	-1377.174239	178.556	95.438	-1377.259077
4d	273.574	-1377.177072	177.117	94.826	-1377.261226
4e	254.738	-1337.881903	175.250	90.025	-1337.965170

Nous remarquons que plus l'enthalpie H diminue, plus la molécule est stable et plus l'entropie augmente plus la molécule est stable. Pour l'enthalpie libre G, plus elle est faible, plus la molécule est stable.

➤ Etude ADME/T

Dans le processus de découverte de médicaments, l'application de la prédiction théorique ADME/T qui utilise les paramètres de biodisponibilité, de réactivité, d'affinité, de stabilité métabolique et de toxicité est très importante, ça aide à identifier les médicaments potentiels dès les premières étapes. Il existe six paramètres de similarité pour les médicaments destinés à la voie orale. Ces paramètres sont fournis par le radar de biodisponibilité qui est représenté par un hexagone rose et sur chacun de ses sommets nous trouvons les paramètres suivants :

- **Saturation** : fractions de carbone en SP³ d'au moins 0,25 ;
- **Flexibilité** : pas plus de 9 liaisons rotables ;
- **Lipophilicité** : XLOGP3 entre -0,7 et +5,0 ;
- **Taille** : une masse molaire comprise entre 150 et 500 g/mol ;
- **Polarité** : TPSA entre 20 et 130 Å² ;
- **Solubilité** : log S < 6.

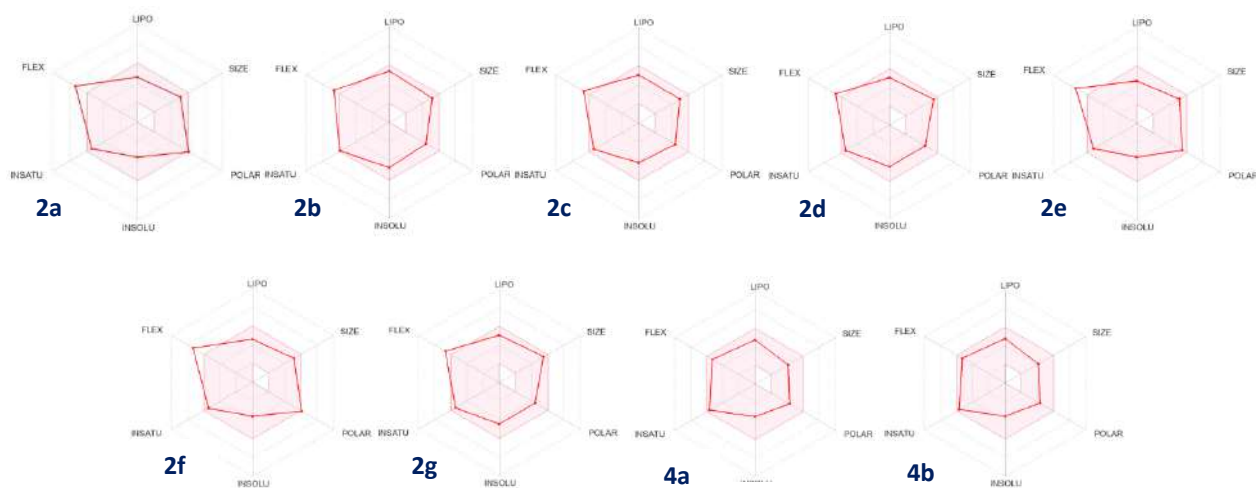


Figure III.8 : le radar de la biodisponibilité des petites molécules évaluées à l'aide de l'outil en ligne swissADME.

Le **tableau III.9** montre les résultats du test « drug-likeness » des ligands ; test de similarité avec les médicaments. Il doit répondre au 05 règles suivantes : règle de Lipinski, règle de de Ghose, règle de Viber, règle de Egan ainsi que la règle de Muegge. Ces règles dépendent généralement du poids moléculaire, du Log P, TPSA ainsi que le nombre des donneurs et d'accepteurs de H.

Tableau III.9 : les résultats du test « drug-likeness » des ligands

	Règle de Lipinski	Règle de Ghose	Règle de Veber	Règle d'Egan	Règle de Muegge
2a	Oui	Oui	Non	Non	Oui
2b	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2c	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2d	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2e	Oui	Oui	Non	Non	Oui

2f	Oui	Oui	Non	Non	Oui
2g	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2h	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
2i	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2j	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
4a	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4b	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4c	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4e	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4f	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

D'après les résultats du **tableau III.9**, nous pouvons confirmer que les molécules **2b**, **2c**, **2d**, **2g**, **2i** et **4(a-e)** peuvent être considérées comme des médicaments potentiellement efficaces.

Une analyse théorique de l'absorption, la distribution, le métabolisme et la toxicité a été réalisée pour estimer l'activité biologique des composés synthétisés avant de procéder à des vérifications in vitro et in vivo.

Comme le montre le **tableau III.10**, les résultats de Caco-2 et HIA de l'analyse estimée ont prouvé que les α -aminophosphonates sont facilement absorbés dans les intestins. L'inhibition de la glycolprotéine Pgp facilite le transport de nombreux médicaments à l'intérieur de la cellule. Sur la base de cet indice, nous constatons que le composé **2a** est très facilement absorbé.

La liaison aux protéines plasmatiques est l'une des propriétés pharmacologiques cruciales qui est essentielle pour franchir la barrière de liaison sanguine. Les résultats ont prouvé que le composé **4d** a une très bonne capacité et un test positif. De plus, l'enzyme cytochrome P450 appartient à une famille très importante d'enzymes qui catalysent les réactions du métabolisme des médicaments. Il est clair que tous les composés sont des inhibiteurs très potentiels du cytochrome P450.

Le descripteur analysé dans la partie toxicité indique que tous les α -aminophosphonates ont le test négatif.

En conclusion, la prédiction théorique ADME/T estime que le composé **2a** est un modèle réussi pour être un traitement médicamenteux potentiel.

Tableau III.10 : Résultat du test ADME/T des ligands (diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

Classe	Propriétés	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j	4d	4f
Absorption	Caco-2 perméabilité	-0.096	0.427	0.536	0.536	0.576	-0.149	0.533	0.128	0.61	0.631	0.656	0.591
	Pgp-inhibiteur	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
	Pgp-substrat	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON
	Perméabilité cutanée	-2.751	87.101	-2.915	-2.903	-2.786	-2.748	-2.923	-2.806	-2.941	-2.983	-2.753	-2.741
	Absorption intestinale Humaine (HIA)	87.392	87.101		86.368	81.781	87.578	86.415	96.127	89.252	89.044	88.697	88.065
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-0.926	-0.373	-0.66	-0.663	-1.716	-0.863	-0.673	-0.828	-0.634	-0.73	-0.262	-0.335
	VDss	0.186	0.095	-0.044	0.016	0.184	-0.175	0.012	-0.096	0.089	-0.015	0.286	0.209
Metabolisme	CYP450 2D6 Substrat	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
	CYP450 3A4 Substrat	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON
	CYP450 2C19 inhibiteur	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI
	CYP450 1A2 inhibiteur	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
	CYP450 2C9 inhibiteur	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
	CYP450 2D6 inhibiteur	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
	CYP450 3A4 inhibiteur	OUI	NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON
Toxicité	hERG (hERG Blockers)	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
	Dose maximum tolérée	0.178	0.359	0.339	0.394	0.225	-0.173	0.338	0.225	0.304	0.366	0.449	0.462
	Toxicité orale aiguë	3.329	2.545	2.536	2.606	2.4	3.289	2.551	2.537	2.585	2.568	3.067	3.035

➤ Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une technique informatique utilisée pour simuler et analyser les interactions entre deux molécules, typiquement un ligand et un récepteur (généralement une protéine).^{169,170} Cette méthode joue un rôle crucial dans la compréhension des processus biologiques et dans le développement de nouveaux médicaments. Pour cette raison, nous avons mené une étude de docking moléculaire sur nos dérivés afin d'explorer le mode d'interaction de ces molécules avec la cible biologique et de fournir une explication à l'activité antibactérienne observée. Nous avons choisis la Dihydroptéroate Synthase de *Yersinia Pestis* (YpDHPS) comme cible pour l'étude de docking moléculaire. Sa structure cristalline, ayant une résolution de 2,10 Å, a été récupérée à partir de la Protein Databank (<http://www.rcsb.org>) avec un code d'identification PDB (PDB ID : 5JQ9)¹⁷¹. La séquence protéique a été modifiée en supprimant les cofacteurs à l'aide des paramètres par défaut inclus dans le logiciel MOE. Les molécules d'eau ont été insérées dans le site actif de l'enzyme cible pour leur rôle essentiel dans la réalisation de liaison hydrogènes entre le ligand et la cible.¹⁷² Ensuite, la structure protéique a été préparée en corrigeant les liaisons manquantes qui ont été rompues par diffraction des rayons X puis les atomes d'hydrogène ont été ajoutés.

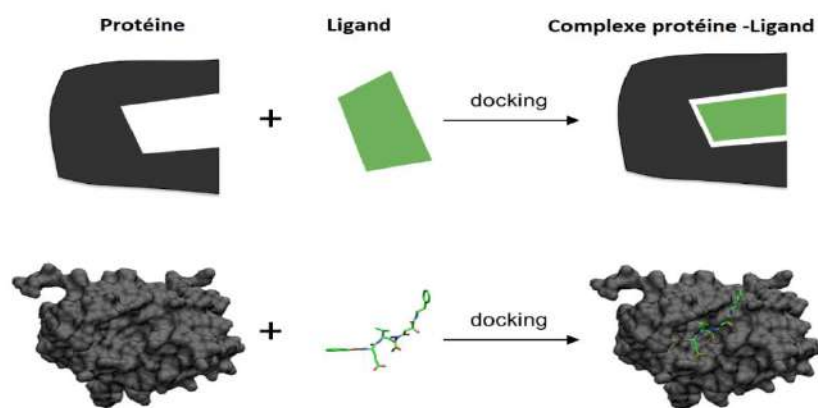


Figure III.9 : Formation du complexe protéine-ligand

¹⁶⁹ G. Klebe, *Drug Discov Today*, **2006**, 11, 580-594.

¹⁷⁰ <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>

¹⁷¹ Y. Zhao, W.R. Shadrack, M.J. Wallace, Y. Wu, E.C. Griffith, J. Qi, M.K. Yun, S.W. White, R.E. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3950.

¹⁷² H.J. Böhm, G. Schneider, Protein-ligand interactions: From molecular Recognition to Drug Design, *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Weinheim, **2005**.

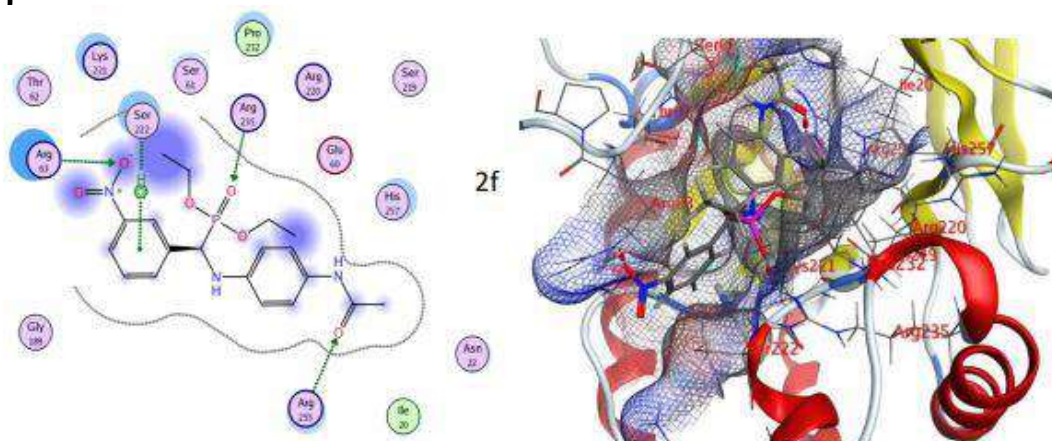
Les calculs de criblage virtuel ont été effectués en utilisant les paramètres standards par défaut du logiciel MOE (Molecular Operating Environment MOE, 2015). Le ligand co-cristallisé a subi un re-docking dans la poche du site de liaison de YpDHPS. La protéine a été maintenue dans une conformation rigide, par contre le ligand était dans une conformation flexible. Les meilleures conformations des ligands ont été analysées pour leurs interactions de liaison, elles ont été évaluées par les énergies libres de liaison (Score, Kcal/mol) et les interactions de liaison entre les atomes de ligand et les résidus du site actif.

Après ré-ancrage du ligand co-cristallisé dans la poche du site de liaison de YpDHPS, les liaisons H et les interactions hydrophobes se sont formées pour s'étendre dans le site de liaison de la pétrine et du pABA de YpDHPS.

Parmi tous les composés testés, nous remarquons que les composés **2f** et **2j** ont montré une bonne stabilité dans le site actif, chacun de ces composés a formé quatre liaisons hydrogènes. Le composé **2f** a formé trois liaisons hydrogène par l'atome d'oxygène avec Arg235, Arg255 et Arg63 et une interaction H- π avec le Ser222. Le composé **2j** a formé deux liaisons hydrogène par l'atome d'oxygène avec Arg235 et Arg255, une liaison hydrogène par l'atome d'azote avec Arg63 et une interaction H- π avec Arg63. Il est à noter que ce même composé a formé une interaction cation- π avec Arg63.

Dans le cas des composés **2a** et **2h**, chacun d'entre eux a formé trois liaisons hydrogène, deux liaisons par l'atome d'oxygène avec Arg63 et Ser222 pour le composé **2a** et avec Arg255 et Ser61 pour le composé **2h**.

Le composé **2g** a formé trois liaisons hydrogène également, deux liaisons par l'atome d'azote avec Asp96 et Thr62 et une liaison par l'atome d'oxygène avec lys221. (**Tableau III.11**)



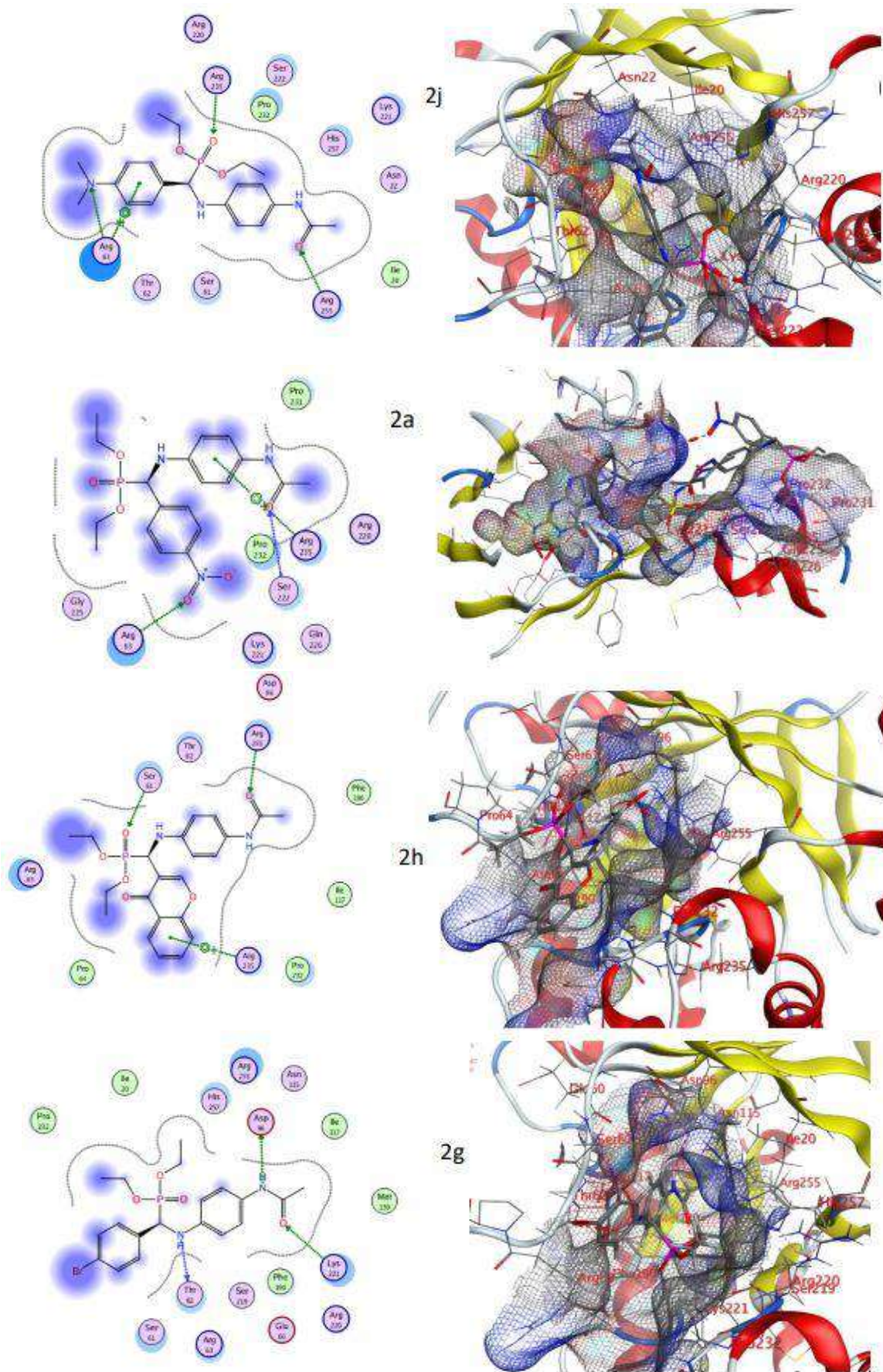


Figure III.10 : représentation 2D et 3D des meilleurs interactions entre le ligands et le récepteur.

Tableau III.11 : Résultats d'amarrage de tous les composés pour une inhibition potentielle de YpDHPS.

Entrée	S (Kcal/ mol)	Liaisons hydrogènes	Interactions hydrophobiques	interactions H- π	interactions Cation- π
A	-8.9524	Asp185, lys221, Ser222, Asn115.	Met223, Lys192, Gly189, Phe190, Phe188, Gly217, Met139, Asp96, Leu215, Ile117, Thr62.	Arg63, Arg255	/
2a	-4.4480	S222, Arg63, Arg 235	Gly225, Lys221, Gln226, Pro232, Arg220, Pro221.	/	/
2b	-6.0144	Thr62, Arg255, Arg255	Pro232, Arg235, Lys221, Ser219, His257, Arg220, Asp96, Gly60, Ser222	Arg63	Arg63
2c	-5.0913	Arg255, Arg255, His257	Arg63, Thr62, Asn22, Ser61, Glu60, Pro232, Ile20, Lys221, Arg235, Ser222, Arg220, Met223	/	/
2d	-4.8758		Arg63, Asn197, Lys197, Leu194, Glu191, Arg63, Gln 142, Asn193, Pro152, Ser222, Met223	/	/
2e	-4.6424	Arg235, Ser61, Arg235	Arg63, Pro232, Pro64, Ser222, Asn22, His257, Thr62	/	/
2f	-5.8840	Arg255, Arg235, Arg235	Thr62, Leu221, Ser61, Pro232, Arg220, Ser219, Glu60, His257, Asn22, Ile20, Gly159, Thr62	Ser222	/
2g	-5.9987	Asp96, Thr62, Lys221	Pro232, Ile20, His257, Asn115, Ile117, Met139, Phe190, Ser219, Arg220, Glu60, Arg63, Ser61, Pro232, Ile20	/	/
2h	-5.5277	Arg225, Arg225, Ser61	Pro232, Ile117, Phe190, Asp96, Thr62, Ser61, Arg63, Pro64, Pro232	/	Arg235
2i	-5.6014	/	Asn22, Ser219, His257, Lys221, Phe190, Arg255, Ser61, Ser222, Thr62, Arg220, Pro232.	Arg63	/
2j	-5.5941	Arg255, Arg255, Arg63	Thr62, Ser61, Ile20, Asn22, His257, Lys221, Pro232, Ser222, Arg220.	Arg63	Arg63

4a	-6.0396	Thr62	Ile 20, Gly 58, Glu 60, Ser 61, Arg 63, Arg 255, Ile 117, Phe 190, Lys221, Asp 96, Gly 217, Arg 220, Ser 219, His 257, Asn 22	Phe190	/
4b	-5.2915	/	Phe190, Lys221, Thr62, Ser61, Arg63, Ile20, Arg255, Arg220, Asn22, His257, Arg235, Ser222	/	/
4c	-5.9187	Glu60	Asn 22, Glu217, Ser222, Met218, His257, Asp96, Ile20, Lys221, Phe190, Thr62, Ile117, Ser219, Arg255, Ser61, Arg63, Asn 22.		
4d	-4.7644	Arg235	Arg63, Gly189, Gly221, Ser219, Pro232, Arg220.	Ser222	/
4e	-5.9637	Thr62,	Glu60, Thr62, Arg63, Lys221, Gly189, Phe190, Ser222, Phe158, Arg220, Pro232, Arg235, Ser219, His257, Asn22, Arg255, Ile20.	Ser61	/

A: ligand co-cristallisé

Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes étalés sur les résultats obtenus. Nous avons optimisé les conditions afin d'aboutir à une nouvelle série d' α -aminophosphonates de quinze composés *via* la réaction de Kabachnik-Fields en présence de liquide ionique et en absence de solvant. Nous avons identifié les structures par les méthodes spectrales usuelles RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P et IR.

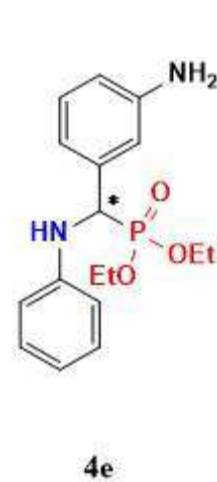
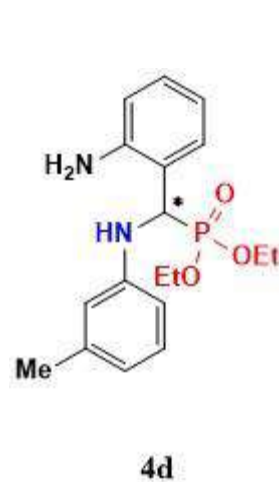
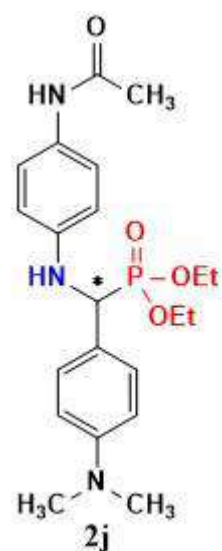
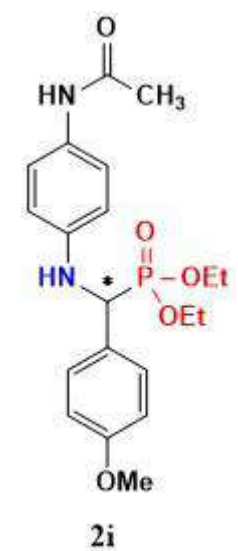
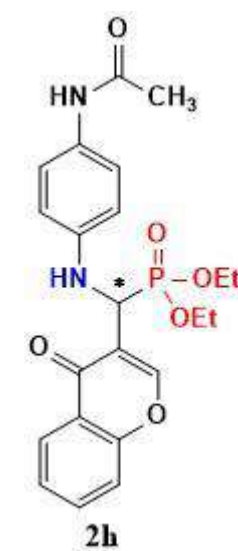
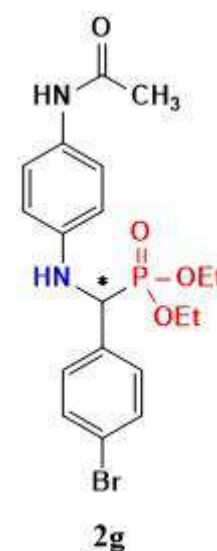
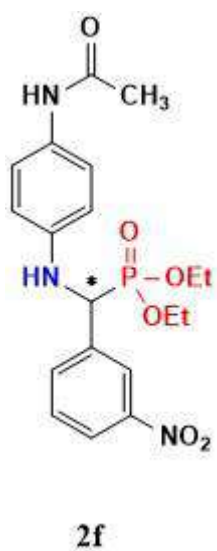
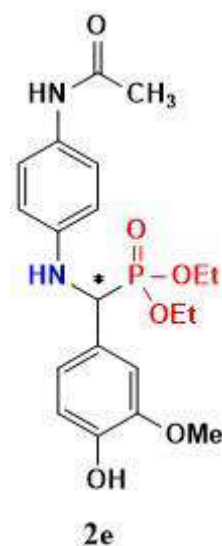
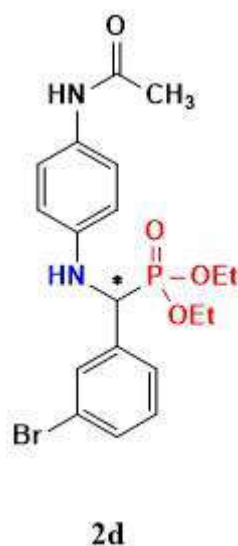
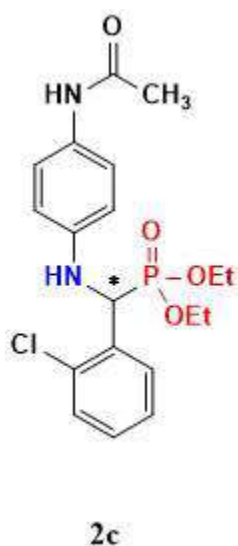
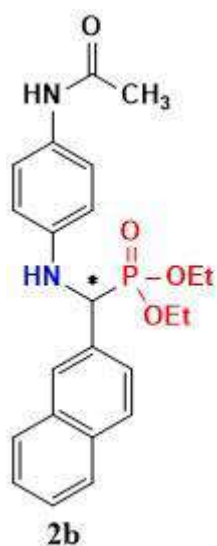
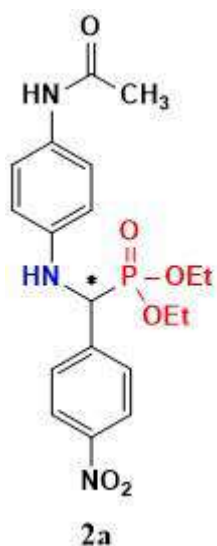
Une étude théorique (DFT, ADME et Docking moléculaire) a été réalisée sur tous nos produits dans le but d'identifier leur réactivité chimique et pharmacocinétique ainsi que de simuler leurs interactions et leurs stabilités.

Chapitre IV

Partie expérimentale et activité
biologique

Composés décrits

Structures des α -aminophosphonates synthétisés



IV.1 Notes techniques

❖ Réactifs et solvants

Les réactifs anhydres et solvants employés pour la synthèse de nos molécules sont fournis par SIGMA-ALDRICH, Merck et Fluka.

IV.2 Appareillage, techniques d'analyses, logiciels et programmes de calcul

❖ Point de fusion

L'appareil BÜCHI Melting Point B-545 a été utilisé pour déterminer tous les points de fusion. La détermination s'est faite dans des tubes capillaires ouverts.

❖ Chromatographie

L'évolution de la réaction ainsi que la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de la silice Merck 60 F₂₅₄ (250mm). La révélation des produits synthétisés a été assurée par observation sous lumière UV à (254 nm) que pour les composés ayant des chromophores puis par pulvérisation d'une solution de ninhydrine 10% dans éthanol suivi d'une vaporisation de la solution par chauffage.

❖ Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ¹H, ¹³C et ³¹P sont enregistrés sur un appareil Bruker-400 MHz, (400 MHz pour ¹H, 101 MHz pour ¹³C et 162 MHz pour ³¹P). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés par partie par million (ppm) avec le TMS comme référence et en utilisant le DMSO-d₆ comme solvant résiduel et le CDCl₃ utilisé comme référence interne pour la RMN du ¹H, ¹³C et ³¹P (¹H : 2,50ppm, ¹³C : 39ppm pour le DMSO et ¹H : 7,26ppm, ¹³C : 77 ppm pour le CDCl₃). Les constantes de couplages notées *J* sont exprimées en Hertz (Hz), La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), pd (pentuplet de doublet), m (multiplet).

❖ Infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil SCHIMADZU FT-IR 8000. Les produits ayant une poudre comme forme ont été mélangés avec du KBr et mis en

pastilles sous l'action d'une pression. Les fréquences d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} .

❖ Analyse élémentaire

Les valeurs ont été enregistrées sur un appareil EURO 3700.

❖ Logiciel ChemDraw Professional 16.0

Le logiciel ChemDraw Professional 16.0 a été utilisé pour dessiner toutes les structures moléculaires et prédire les spectres RMN.

❖ Logiciel Gaussian 09

Le Gaussian est un logiciel de calcul de chimie computationnelle.

IV.3 Procédure générale pour la préparation du Triéthyle ammonium acétate (TEAA)

En se basant sur ce qui a été décrit auparavant dans la littérature¹⁸⁹, nous avons préparé le TEAA par la réaction entre l'acide acétique et la triéthylamine en quantité équimolaire à 80°C pendant 2h. Le liquide ionique a été récupéré avec un excellent rendement (98%) sous la forme d'un liquide jaunâtre.

IV.4 Préparation de l'acétanilide et réduction

Pour synthétiser notre réactif de départ N-(4-aminophényl)acétamide **1**, nous avons d'abord procédé à la protection du groupe amine de la 4-nitroaniline puis réduit le groupe NO_2 pour obtenir le produit désiré avec un excellent rendement et un temps de réaction court.

IV.5 Préparation des α -aminophosphonates dérivés d'acétanilide 2(a-j)

Dans un ballon à fond rond, un mélange de benzaldéhyde substitué (1 mmol), d'amine (1 mmol) et de triéthylphosphite (1 mmol) a été mis sous agitation à température ambiante. Nous avons ajouté le liquide ionique TEAA (0.1 mmol) puis le mélange réactionnel a été soumis à une température de 40°C pendant 2 heures. Après achèvement de la réaction, comme indiqué par TLC, un mélange d'éther diéthylique/*n*-

¹⁸⁹ [a] C. Wang, L.L. Guo, Y.H. Wang, J. Weng, L. Wu, *Green Chem.* **2006**, 8, 603, [b] J. Weng, C. Wang, H. Li, Y. Wang. *Green Chem.* **2006**, 8, 96; [c] H. Jiang, C. Wang, H. Li, Y. Wang. *Green Chem.* **2006**, 12, 1076.

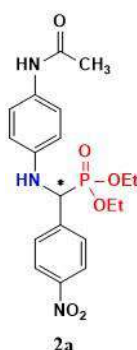
hexane (4:1) a été ajouté et laissé à refroidir à 6 °C pendant toute une nuit. Le produit souhaité a été obtenu avec de bons rendements après une simple filtration et un séchage.

IV.6 Préparation des α -aminophosphonates dérivés d'aniline substituée 4(a-e)

Dans un ballon à fond rond, un mélange de 1eq d'aniline substitué, 1eq de benzaldéhyde substitué, et 1eq de triéthylphosphite a été laissé sous agitation à 40 °C pendant 2h en présence de liquide ionique. Après achèvement de la réaction, comme indiqué par TLC, nous avons réduit le groupement Nitro (-NO₂) des produits 3(a-e) avec 5eq de Fe et 5eq de NH₄Cl en présence d'EtOH et de H₂O à température ambiante pendant 20 minutes. Nous avons suivi la progression de la réaction par CCM et obtenu notre produit final pur après recristallisation dans un mélange d'éther di-éthylique et de n-hexane (4:1).

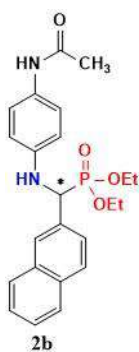
IV.7 Caractéristiques physicochimiques des α -aminophosphonates synthétisés

Diethyl (((4-acetamidophenyl)amino)(4-nitrophenyl)methyl)phosphonate 2a



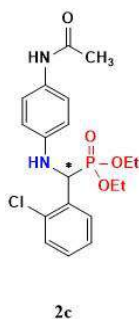
Masse molaire = 421.39 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₄N₃O₆P ; **Aspect** : poudre jaune ; **T_f** = 215 – 218 °C ; **Rdt** = 96% ; **R_f** = 0.57 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (400 MHz, DMSO)** δ = 9.49 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 25.0, 10.1 Hz, 1H), 4.07 (pd, 2H), 4.04 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 158.9, 146.5, 143.1, 139.7, 138.2, 129.5 (d, *J* = 5.5 Hz), 127.4, 122.0, 120.1, 62.8 (dd, *J* = 33.0, 6.6 Hz), 54.4 (d, *J* = 152.2 Hz), 24.4, 16.6 (dd, *J* = 23.7, 5.3 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆)** δ = 21.4 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3290 (N-H), 1229 (P=O), 1006 (P-O), 728 (P-Caliphatique). (**Analyse élémentaire calculée**: C, 54.16; H, 5.74; N, 9.97; O, 22.78; P, 7.35); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 54.18; H, 5.72; N, 9.92; O, 22.76; P, 7.60).

Diethyl (((4-acetamidophenyl)amino)(naphthalen-2-yl)methyl)phosphonate 2b



Masse molaire = 426.45 g/mol ; **Formule brute** : C₂₃H₂₇N₂O₄P ; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 183 – 185 °C ; **Rdt** = 98% ; **R_f** = 0.61 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 9.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 4H), 7.47 (dt, J = 26.8, 7.7 Hz, 3H), 7.39 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 24.9, 10.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 1H), 3.78 (ddq, J = 10.3, 8.5, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 167.7, 143.1, 140.2, 139.7, 139.6, 136.7, 129.5 (d, J = 4.9 Hz), 129.3, 127.4, 127.2, 127.0, 126.6, 122.0, 62.9, 62.6, 55.2, 53.7, 24.1, 16.7, 16.5 (d, J = 5.5 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 22.8 ppm ; **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3287 (N-H), 1226 (P=O), 1019 (P-O), 718 (P-Caliphatique). (**Analyse élémentaire calculée**: C, 64.82; H, 6.35; N, 6.60; O, 15.05; P, 7.19); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 64.78; H, 6.38; N, 6.57; O, 15.01; P, 7.26).

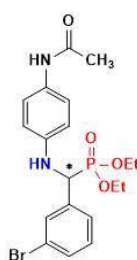
Diethyl (((4-acetamidophenyl)amino)(2-chlorophenyl)methyl)phosphonate 2c



Masse molaire = 410.83 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₄ClN₂O₄P ; **Aspect** : poudre beige ; **T_f** = 196 – 198 °C ; **Rdt** = 83% ; **R_f** = 0.59 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 8.95 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.30 (dtd, J = 9.4, 7.5, 5.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 25.0, 10.1 Hz, 1H), 4.11 (dq, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H),

3.86 (dp, $J = 10.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.68 (ddq, $J = 10.3, 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) $\delta = 168.4, 144.8, 144.7, 135.1, 133.9$ (d, $J = 7.3$ Hz), 133.7, 129.4, 127.7, 127.3, 127.1, 63.3, 62.8, 52.2, 50.6, 23.3, 16.8, 16.4 (d, $J = 5.6$ Hz) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO) $\delta = 21.5$ ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3290 (N-H), 1231 (P=O), 1026 (P-O), 739 (P-Caliphatique). (Analyse élémentaire calculée: C, 55.55; H, 5.89; Cl, 8.63; N, 6.82; O, 15.58; P, 7.54); (Analyse élémentaire trouvée: C, 55.51; H, 5.92; Cl, 8.59; N, 6.79; O, 15.50; P, 7.64).

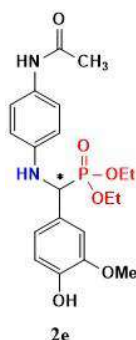
Diethyl (((4-acetamidophenyl)amino)(3-bromophenyl)methyl)phosphonate 2d



2d

Masse molaire = 455.28 g/mol ; **Formule brute** : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{P}$; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 89% ; $R_f = 0.57$ (CH_2Cl_2) ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) $\delta = 9.52$ (s, 1H), 7.74 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 3H), 6.77 – 6.59 (m, 2H), 6.20 (dd, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 25.1, 10.3$ Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.78 (ddq, $J = 10.1, 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) $\delta = 167.7, 143.3$ (d, $J = 14.9$ Hz), 140.5, 131.4 (d, $J = 5.3$ Hz), 130.6 (t, $J = 2.6$ Hz), 130.4 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.3 (d, $J = 6.5$ Hz), 127.8 (d, $J = 5.5$ Hz), 120.9, 114.0, 63.5 (d, $J = 5.8$ Hz), 63.1 (d, $J = 6.9$ Hz), 54.8, 53.3, 24.1, 16.7 (t, $J = 5.7$ Hz), 16.4 (t, $J = 6.2$ Hz) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO) $\delta = 22.7$ ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3304 (N-H), 1230 (P=O), 1025 (P-O), 749 (P-Caliphatique). (Analyse élémentaire calculée: C, 50.12; H, 5.31; Br, 17.55; N, 6.15; O, 14.06; P, 6.80); (Analyse élémentaire trouvée: C, 50.16; H, 5.28; Br, 17.51; N, 6.19; O, 14.16; P, 6.71).

Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl)phosphonate 2e



Masse molaire = 422.41 g/mol ; **Formule brute** : C₂₀H₂₇N₂O₆P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 91% ; **R_f** = 0.56 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.02 – 6.80 (m, 3H), 6.72 – 6.63 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.08 – 4.93 (dd, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 164.5, 147.6, 147.4, 147.0, 140.9, 138.8, 128.9, 127.3, 128.2, 127.3, 127.2, 63.5, 62.9, 55.5, 21.7, 16.4 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 23.8 ppm. (**Analyse élémentaire calculée**: C, 58.16; H, 6.42; N, 7.14; O, 20.39; P, 7.89); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 58.12; H, 6.38; N, 7.19; O, 20.42; P, 7.86).

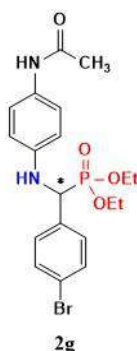
Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(3-nitrophenyl)methyl)phosphonate 2f



Masse molaire = 421.38 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₄N₃O₆P ; **Aspect** : poudre marron ; **T_f** = 187 – 188 °C ; **Rdt** = 88% ; **R_f** = 0.57 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 9.53 (s, 1H), 8.45 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 17.8, 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (dd, *J* = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 24.8, 12.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 167.8, 148.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 143.2, 143.1, 140.4, 135.4 (d, *J* = 5.2 Hz), 130.4, 123.3 (d, *J* = 5.2 Hz), 121.0, 114.0, 63.3 (d, *J* = 6.9 Hz), 62.8 (d, *J* = 6.9 Hz), 54.7, 53.2, 24.1, 16.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 16.4 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz,**

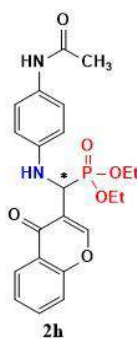
DMSO) $\delta = 21.8$ ppm. (**Analyse élémentaire calculée:** C, 56.87; H, 6.44; N, 6.63; O, 22.72; P, 7.33); (**Analyse élémentaire trouvée:** C, 56.82; H, 6.49; N, 6.73; O, 22.62; P, 7.23).

Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(4-bromophenyl)methyl)phosphonate 2g



Masse molaire = 455.28 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₄BrN₂O₄P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 91% ; **R_f** = 0.58 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** $\delta = 9.52$ (s, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 6.13 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.78 (ddq, $J = 10.3, 8.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** $\delta = 167.7, 143.4, 143.2, 137.1, 131.3$ (d, $J = 2.4$ Hz), 130.9 (d, $J = 5.5$ Hz), 130.2, 129.9 (d, $J = 5.6$ Hz), 121.0 -120.8 (m), 114.0, 63.5 (d, $J = 5.7$ Hz), 63.0 (d, $J = 7.0$ Hz), 54.9, 53.4, 24.1, 16.7 (d, $J = 5.1$ Hz), 16.6 -16.4 (m) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** $\delta = 21.5$ ppm. (**Analyse élémentaire calculée:** C, 50.12; H, 5.31; Br, 17.55; N, 6.15; O, 14.06; P, 6.80); (**Analyse élémentaire trouvée:** C, 50.16; H, 5.33; Br, 17.51; N, 6.11; O, 14.09; P, 6.84).

Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)phosphonate 2h



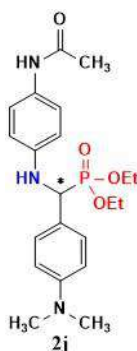
Masse molaire = 444.41 g/mol ; **Formule brute** : C₂₂H₂₅N₂O₆P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 94% ; **R_f** = 0.64 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 9.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 – 6.62 (m, 8H), 5.97 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 23.4, 10.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 175.5 (d, J = 4.2 Hz), 167.8, 156.3 (d, J = 5.5 Hz), 156.0, 134.9, 130.7, 126.3, 125.6, 123.1, 121.1 (d, J = 4.1 Hz), 113.8, 63.5 (d, J = 5.8 Hz), 62.9 (d, J = 7.1 Hz), 45.8, 44.3, 24.1, 16.7 (d, J = 5.2 Hz), 16.5 (d, J = 5.5 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 22.4 ppm. (**Analyse élémentaire calculée**: C, 54.16; H, 5.74; N, 9.97; O, 22.78; P, 7.35); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 54.21; H, 5.71; N, 9.92; O, 22.75; P, 7.45).

Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate 2i



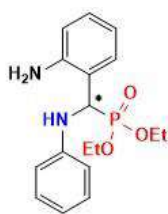
Masse molaire = 406.41 g/mol ; **Formule brute** : C₂₀H₂₇N₂O₅P ; **Aspect** : poudre beige ; **T_f** = 168 – 171 °C ; **Rdt** = 98% ; **R_f** = 0.60 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 6.56 – 6.49 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.94 (dt, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (ddd, J = 10.3, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 168.1, 143.4, 143.2, 129.2, 128.9, 128.2, 127.5 (d, J = 3.1 Hz), 122.2, 114.2, 63.2 (d, J = 3.1 Hz), 63.2 (d, J = 3.1 Hz), 56.4, 55.2, 54.9, 24.1, 16.4 (d, J = 5.8 Hz), 16.2 (d, J = 5.9 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 22.7 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3297 (N-H), 1278 (P=O), 1011 (P-O), 749 (P-Caliphatique). (**Analyse élémentaire calculée**: C, 59.46; H, 5.67; N, 6.30; O, 21.60; P, 6.97); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 59.49; H, 5.63; N, 6.34; O, 21.64; P, 6.91).

Diethyl(((4-acetamidophenyl)amino)(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phosphonate 2j



Masse molaire = 419.46 g/mol ; **Formule brute** : C₂₁H₃₀N₃O₄P ; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 205 – 208 °C ; **Rdt** = 93% ; **R_f** = 0.64 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.42 (s, 1H), 7.26 (dt, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 6.60 – 6.49 (m, 2H), 4.62 (dt, *J* = 17.1, 7.2 Hz, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.93 (dp, *J* = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 3.69 (ddt, *J* = 15.3, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 168.1, 150.2 (d, *J* = 2.5 Hz), 143.6, 143.5, 129.1, 128.6 (d, *J* = 5.8 Hz), 122.0, 114.2, 112.5 (d, *J* = 2.3 Hz), 63.1 (d, *J* = 7.0 Hz), 63.0 (d, *J* = 7.2 Hz), 56.4, 54.9, 40.4, 24.1, 16.4 (d, *J* = 5.7 Hz), 16.3 (d, *J* = 5.7 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 23.2 ppm. **IR (KBr, cm⁻¹)** : 3296 (N-H), 1220 (P=O), 10024 (P-O), 724 (P-Caliphatique). (**Analyse élémentaire calculée**: C, 60.13; H, 7.21; N, 10.02; O, 15.26; P, 7.38); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 60.11; H, 7.24; N, 10.06; O, 15.29; P, 7.31).

Diethyl((2-aminophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate 4a



4a

Masse molaire = 334.36 g/mol ; **Formule brute** : C₁₇H₂₃N₂O₃P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 89% ; **R_f** = 0.66 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.48 (s, 2H), 7.13 – 6.77 (m, 5H), 6.70 – 6.47 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 4.99 (dd, 1H), 4.02 (dd, *J* = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. (**Analyse élémentaire calculée**: C, 61.07; H, 6.93; N, 8.38; O, 14.36; P, 9.26); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 61.09; H, 6.95; N, 8.39; O, 14.32; P, 9.29).

Diethyl((3-aminophenyl)(o-tolylamino)methyl)phosphonate 4b



4b

Masse molaire = 348.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₈H₂₅N₂O₃P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 88% ; **R_f** = 0.63 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 6.74 (d, *J* = 215.6 Hz, 8H), 5.93 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 25.0, 8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.03 (dd, *J* = 20.3, 12.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s, 13H), 1.07 (s, 5H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 148.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 144.9, 144.7 (d, *J* = 11.0 Hz), 137.2 (d, *J* = 22.6 Hz), 130.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 129.1 (d, *J* = 2.6 Hz), 127.1, 122.8, 117.9, 113.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 113.6 (d, *J* = 5.4 Hz), 111.8, 63.1 (q, *J* = 8.4 Hz), 56.1 – 53.6 (m), 17.6 (d, *J* = 13.9 Hz), 16.6 (dd, *J* = 25.5, 5.7 Hz) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 23.4 ppm. (**Analyse élémentaire calculée**: C, 61.07; H, 6.93; N, 8.38; O, 14.36; P, 9.26); (**Analyse élémentaire trouvée**: C, 61.05; H, 6.97; N, 8.41; O, 14.27; P, 9.30).

Diethyl((4-aminophenyl)(o-tolylamino)methyl)phosphonate 4c

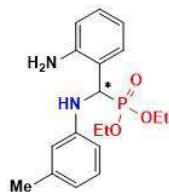


4c

Masse molaire = 348.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₈H₂₅N₂O₃P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 90% ; **R_f** = 0.62 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.78 – 6.63 (m, 8H), 5.99 (dd, *J* = 43.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 14.2, 1.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.56 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.05 (t, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 148.5 (d, *J* = 2.7 Hz), 144.9, 144.8, 144.3, 129.7, 129.0 (d, *J* = 5.6 Hz), 123.7, 117.8, 114.1 (d, *J* = 2.2 Hz), 113.8 (d, *J* = 6.4 Hz), 113.4, 112.0 (d, *J* = 2.6 Hz), 63.0, 45.9, 17.6 (d, *J* = 7.2 Hz), 16.5 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 22.7 ppm.

(Analyse élémentaire calculée: : C, 62.06; H, 7.23; N, 8.04; O, 13.78; P, 8.89); (Analyse élémentaire trouvée: C, 62.09; H, 7.26; N, 8.06; O, 13.79; P, 8.82).

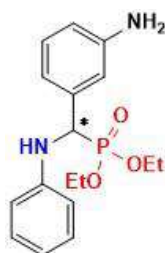
Diethyl((2-aminophenyl)(m-tolylamino)methyl)phosphonate 4d



4d

Masse molaire = 348.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₈H₂₅N₂O₃P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 83% ; **R_f** = 0.62 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.52 – 6.60 (m, 8H), 5.95 (dd, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.48 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 148.7, 147.7 (d, J = 2.3 Hz), 146.5 (d, J = 2.9 Hz), 143.7, 128.9, 126.5, 121.6, 121.0, 120.1, 115.4 (t, J = 8.9 Hz), 113.4- 113.0 (m), 111.2, 62.5 (t, J = 7.6 Hz), 45.6, 24.1, 18.0 -15.6 (m) ppm. **³¹P NMR (162 MHz, DMSO)** δ = 21.4 ppm. (Analyse élémentaire calculée: : C, 62.06; H, 7.23; N, 8.04; O, 13.78; P, 8.89); (Analyse élémentaire trouvée: C, 62.09; H, 7.26; N, 8.07; O, 13.75; P, 8.86).

Diethyl((3-aminophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate 4e



4e

Masse molaire = 334.36 g/mol ; **Formule brute** : C₁₇H₂₃N₂O₃P ; **Aspect** : huile ; **Rdt** = 94% ; **R_f** = 0.61 (CH₂Cl₂) ; **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ = 7.09 (ddd, J = 8.4, 7.5, 2.1 Hz, 3H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.75 – 6.64 (m, 2H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 4.65 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 2H), 3.94 (dp, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (ddq, J = 10.1, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 3H), 1.12 (td, J = 7.1, 0.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, DMSO)** δ = 146.6 (d, J = 2.6 Hz), 146.5, 146.4, 137.0 (d, J =

2.6 Hz), 129.4 (d, $J = 2.6$ Hz), 129.1, 118.3 (t, $J = 2.9$ Hz), 114.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 114.3 (d, $J = 5.5$ Hz), 113.8, 63.4 (d, $J = 7.0$ Hz), 56.1, 16.2 (d, $J = 5.9$ Hz) ppm. **^{31}P NMR (162 MHz, DMSO)** $\delta = 22.9$ ppm. **IR (KBr, cm^{-1}):** 3411 (N-H), 1231 (P=O), 1021 (P-O), 749 (P-Caliphatique). (**Analyse élémentaire calculée:** : C, 62.06; H, 7.23; N, 8.04; O, 13.78; P, 8.89); (**Analyse élémentaire trouvée:** C, 62.02; H, 7.21; N, 8.01; O, 13.76; P, 8.94).

IV.8 Activité biologique

L'avènement des antibiotiques au XXe siècle a marqué un tournant décisif dans l'histoire de la médecine et de la santé publique. Avant leur découverte, les infections bactériennes constituaient l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Des maladies telles que la pneumonie, la tuberculose et les infections post-chirurgicales pouvaient être fatales, et les traitements disponibles étaient souvent inefficaces.¹⁹⁰

La première étape cruciale dans l'avènement des antibiotiques a été la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming. En observant une culture de bactéries, il remarqua que le champignon *Penicillium notatum* produisait une substance qui inhibait la croissance des bactéries. Cependant, ce n'est qu'après la Seconde Guerre mondiale, avec les travaux de Howard Florey et Ernst Boris Chain, que la pénicilline fut développée en un traitement efficace, permettant une production en masse.

Cette découverte a ouvert la voie à une série d'autres antibiotiques. Dans les années 1940 et 1950, des composés tels que la streptomycine, la tétracycline et le chloramphénicol ont été isolés, offrant de nouvelles options de traitement contre des infections variées. L'impact de ces antibiotiques sur la santé publique a été révolutionnaire. Les taux de mortalité dus à des infections bactériennes ont chuté de manière spectaculaire, permettant ainsi des progrès considérables dans la chirurgie, l'obstétrique et la médecine en général. Des opérations autrefois considérées comme risquées ont pu être réalisées en toute sécurité, grâce à la possibilité de traiter efficacement les infections post-opératoires.

Cependant, l'essor des antibiotiques a également entraîné des défis. Leur utilisation généralisée et parfois inappropriée a conduit à l'émergence de souches bactériennes résistantes. La résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation majeure au

¹⁹⁰ J.L. Avorn, J.F. Barrett, P.G. Davey, S.A. McEwen, T.F. O'Brien, S.B. Levy, *Organisation Mondiale de La Santé (OMS)*. Antibiotic Resistance: Synthesis of Recommendations by Expert Policy Groups: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, **2001**.

cours des dernières décennies, menaçant de rendre certaines infections incurables et compliquant les traitements médicaux.

Ainsi, bien que l'avènement des antibiotiques ait transformé la médecine moderne et sauvé des millions de vies, il a également mis en lumière la nécessité d'une utilisation responsable et d'une recherche continue pour développer de nouveaux traitements. La lutte contre la résistance bactérienne représente un défi crucial pour les professionnels de santé et les chercheurs, soulignant l'importance de la prévention et de l'innovation dans le domaine des antibiotiques.¹⁹¹

IV.8.1 Activité antimicrobienne des α -aminophosphonates synthétisés

Les α -aminophosphonates sont connus pour leurs activités antibactériennes et antifongiques très intéressantes. Notre stratégie de conception de molécules a été basée sur la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates contenant les groupements acétanilide et amine pour les molécules **2(a-j)** et **4(a-e)** respectivement, vu l'importance de ces deux groupements dans l'activité antimicrobienne.

La synthèse des nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates a été réalisée au niveau du Laboratoire de synthèse Organique, Modélisation et Optimisation de Procédés chimiques (LOMOP) qui se trouve au département de chimie de l'université Badji Mokhtar - Annaba (UBMA).

L'activité antibactérienne ainsi que l'activité antifongique ont été réalisées au laboratoire de biochimie et de toxicologie environnementale qui se trouve au département de biochimie de l'université Badji Mokhtar – Annaba (UBMA).

L'évaluation de l'activité antimicrobienne a été réalisée par la méthode de diffusion en puits d'agar pour déterminer les diamètres d'inhibition et la méthode de microdilution pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

IV.8.1.1 Matériel biologique

L'activité antimicrobienne de tous les composés synthétisés a été testée pour l'activité antibactérienne *in vitro* en termes de valeurs de CMI contre trois souches pathogènes à Gram-positif :

¹⁹¹ S. Carle, *Pharmactuel*, La Résistance Aux Antibiotiques : Un Enjeu de Santé Publique Important ! 2009, 42

✚ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

✚ *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

✚ *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

Et pour l'activité antifongique *in vitro* contre le champignon pathogène :

✚ *Candida albicans* ATCC 10231

Ces souches appartiennent à l'institut Pasteur d'Alger.

Deux antibiotiques standards en guise de médicaments de référence ; la Pénicilline G ainsi que l'Amphotéricine B; ont été utilisés comme contrôles positifs tandis que le DMSO a été utilisé comme contrôle négatif dans cette étude.

La concentration minimale d'inhibition (CMI) des composés a été déterminée par la méthode de micro-dilution utilisant le DMSO en $\mu\text{g/mL}$. Les suspensions microbiennes ont été préparées dans du bouillon Muller-Hinton à partir d'organismes d'essai repiqués sur gélose nutritive et incubés à 37 °C entre 18 à 24 h.

IV.8.1.2 Matériel chimique

Le matériel chimique consiste en 15 molécules synthétisées d' α -aminophosphonates bien identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles.

IV.8.1.3 Détermination des zones d'inhibition

La sensibilité aux α -aminophosphonates a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide Mueller Hinton (méthode de diffusion en puits) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques.



✚ **Figure IV.1** : effet des composés **2i**, **2j**, **4a**, **4b** et **4c** sur le *Candida albicans* ATCC 10231.

❖ Préparation de l'inoculum

Les différentes espèces microbiennes sont sous-cultivées en utilisant la méthode d'ensemencement dans des boîtes de Pétri contenant du milieu Mueller-Hinton (Biolab) pour les bactéries/Sabouraud (Fluka) pour les levures, puis incubées à 37 °C pendant 24 heures. Une ou plusieurs colonies de chaque culture pure sont prélevées et transférées dans une solution saline physiologique pour préparer les suspensions de cellules microbiennes et les ajuster à une densité optique de 0,08 à 0,1, lue à 625 nm.

❖ Ensemencement, application des disques, incubation et lecture

Un inoculum a été utilisé pour ensemer de nouvelles boîtes de Pétri contenant le milieu Mueller-Hinton/Sabouraud par la technique d'écouvillonnage. Chaque suspension cellulaire a été uniformément étalée sur le milieu gélosé Mueller-Hinton (MH)/Sabouraud, contenant des puits de 6 mm de diamètre. Ensuite, 20 µl de la solution de la molécule à tester ont été déposés dans les puits.

Les contrôles expérimentaux comprenaient du diméthylsulfoxyde (DMSO) distillé stérile, un antibiotique (pénicilline G, 25 µg, Biorad) et un antifongique (amphotéricine B, 100 µg, Sigma). Après 18 à 24 heures d'incubation à 37 °C, l'activité antimicrobienne a été déterminée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition en millimètres.

Toutes les expériences ont été réalisées en trois exemplaires.

IV.8.1.4 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance visible d'une souche bactérienne. Elle est essentielle pour évaluer la sensibilité d'un micro-organisme à un traitement antibiotique et joue un rôle crucial dans le choix des médicaments pour traiter les infections.

La méthodologie standard utilisée pour les CMI est la méthode CLSI M07-A9,¹⁹² Méthodes pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens par dilution pour les micro-organismes qui se développent en aérobiose. Le CLSI a également mis au point des

¹⁹² Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically. 9th Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2012 (CLSI publication M7-A9).

méthodes spécifiques pour les levures, les champignons filamenteux et les bactéries anaérobies. Une culture d'une nuit (24 h à 37 °C) des souches testées a été préparée en ajustant la turbidité de chaque culture microbienne pour atteindre une densité optique de 0,5 norme McFarland. La méthode de dilution en bouillon a été réalisée dans des plaques à 96 puits en utilisant la souche microbienne de référence et les isolats cliniques. Les molécules ont été transférées dans des plaques stériles de 96 puits (190 μ L par puits) par dilution en série deux fois à l'aide de diméthylsulfoxyde (DMSO), puis diluées dans un bouillon de Muller Hinton (MH) (Biorad)/bouillon de Sabouraud (Difco). Les doses résultantes des molécules testées étaient comprises entre deux et 250 mg/mL, et l'inoculum de chaque souche (10 μ L) a été ajouté dans chaque puits. Plusieurs puits ont été réservés dans chaque plaque pour tester le contrôle de stérilité du milieu (pas d'inoculum ajouté) et la viabilité de l'inoculum (pas de composé ajouté). Après une incubation de 24 heures à 37 °C, la croissance bactérienne a été évaluée par la turbidité et la présence d'un culot au fond du puits. La CMI des α -aminophosphonates néosynthétisés est définie à partir de la première boîte de la gamme dépourvue de croissance bactérienne. Le test est réalisé en trois répétitions successives.

Nous avons préparé différents pourcentages de dilution des α -aminophosphonates à tester à partir des produits dilués dans le DMSO : 100%, 50%, 25% ; 12,5%, 6,25%.

IV.8.1.5 Interprétation des résultats

❖ Détermination des zones d'inhibition des composés synthétisés

Tableau IV.1 : Moyennes des diamètres des zones d'inhibition (mm) des souches vis-à-vis de la série des α -aminophosphonates synthétisés.

Composés	Diamètres des zones d'inhibition (mm) ^a			
	Bactéries			Champignon
	ATCC 25923	ATCC 29213	ATCC 29212	ATCC 10231
2a	15.00 ± 01.40	11.50 ± 04.90	17.00 ± 01.40	19.00 ± 01.40
2b	14.00 ± 01.40	12.50 ± 02.10	16.00 ± 01.40	14.50 ± 02.10
2c	10.50 ± 00.70	09.00 ± 01.40	11.50 ± 00.70	11.50 ± 00.70
2d	12.00 ± 00.00	09.50 ± 02.10	15.00 ± 00.00	15.50 ± 02.10
2e	19.00 ± 10.40	16.50 ± 02.10	13.50 ± 00.70	22.50 ± 00.70
2f	12.00 ± 01.40	12.00 ± 01.40	11.00 ± 01.40	11.50 ± 00.70
2g	10.00 ± 02.80	13.50 ± 02.10	10.00 ± 00.00	20.50 ± 00.70
2h	24.50 ± 02.10	12.50 ± 02.10	11.50 ± 02.10	17.00 ± 01.40
2i	11.50 ± 00.70	10.50 ± 00.70	12.50 ± 00.70	16.00 ± 01.40
2j	11.50 ± 00.70	11.50 ± 00.70	11.50 ± 00.70	22.00 ± 02.80
4a	11.50 ± 00.70	11.00 ± 01.40	12.00 ± 00.00	17.00 ± 01.40
4b	12.00 ± 01.40	13.00 ± 01.40	15.50 ± 00.70	25.00 ± 01.40
4c	26.00 ± 01.40	12.50 ± 02.10	11.50 ± 02.10	30.50 ± 03.50
4e	11.00 ± 01.40	11.50 ± 02.10	16.00 ± 02.80	19.50 ± 04.90
DMSO ^b	-	-	-	-
Standard	11.50	10.00	12.50	15.50

^a) L'activité antimicrobienne a été mesuré à une concentration de 100 μ g/mL.
^b) Le DMSO a été ajouté aux différents organismes comme contrôle et n'a montré aucune zone d'inhibition.
Abbreviations: (-): aucune inhibition

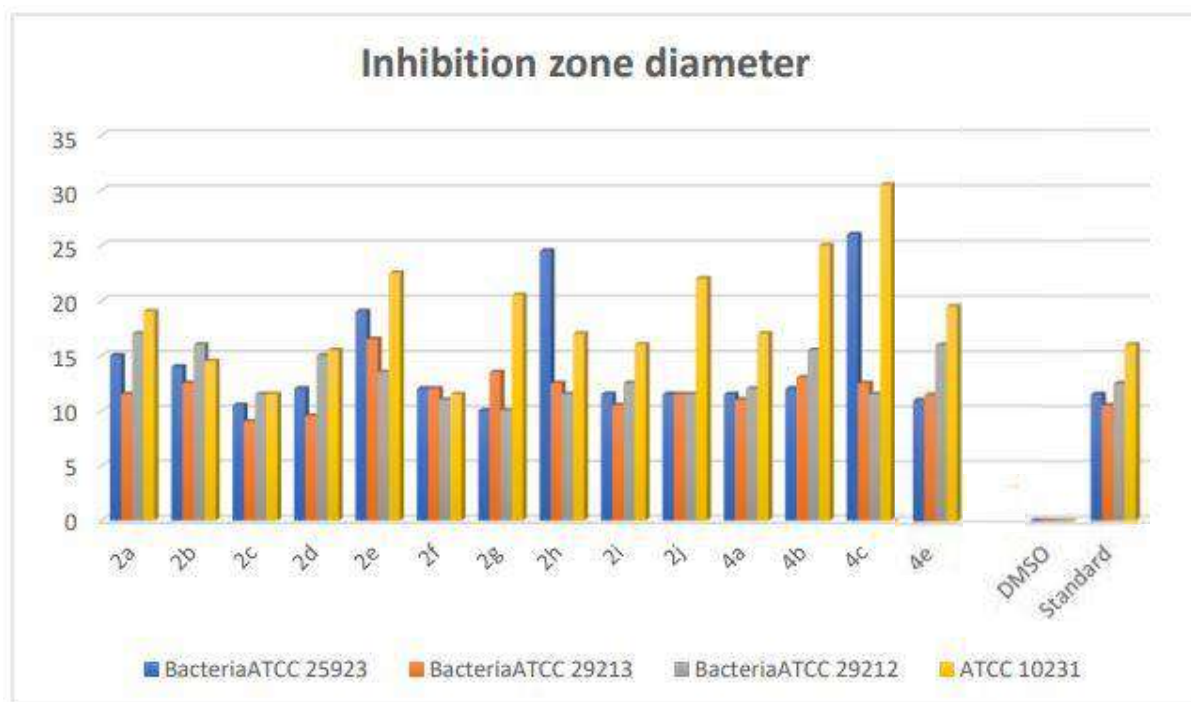


Figure IV.2 : Diamètres des zones d’inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des α -aminophosphonates.

Les nouvelles molécules ont montré une bonne activité antibactérienne vis-à-vis de la totalité des souches testées (**Tableau IV.01**).

La souche bactérienne *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 a pratiquement les diamètres les plus élevés avec les molécules synthétisées par rapport aux deux autres souches. Les moyennes des zones d’inhibition varient entre 11.50 ± 02.10 et 30.50 ± 03.50 mm pour la molécule **4c**.

❖ Détermination de la CMI

Les résultats de la détermination des CMI des quinze dérivés des α -aminophosphonates vis-à-vis des souches de référence sont représentés dans le **Tableau IV.02**.

Tableau IV.2 : CMI des quinze dérivés vis-à-vis des souches testées.

Composés	Concentrations minimales inhibitrices (CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$))			
	ATCC 25923	ATCC 29213	ATCC 29212	ATCC 10231
2a	12.5	12.5	12.5	12.5
2b	12.5	12.5	12.5	12.5
2c	12.5	12.5	12.5	12.5
2d	12.5	12.5	12.5	12.5

2e	12.5	12.5	12.5	12.5
2f	12.5	12.5	12.5	12.5
2g	12.5	12.5	12.5	12.5
2h	12.5	12.5	12.5	12.5
2i	6.25	6.25	6.25	6.25
2j	6.25	6.25	6.25	6.25
4a	12.5	12.5	12.5	12.5
4b	12.5	12.5	12.5	12.5
4c	12.5	12.5	12.5	12.5
4e	6.25	6.25	6.25	6.25
DMSO	-	-	-	-
Standard ^a				

a) Les antibiotiques standards étaient la *Penicillin G* (CMI = 25 µg/mL) et l'*amphotericin B* pour les champignons (CMI = 15 µg/mL).

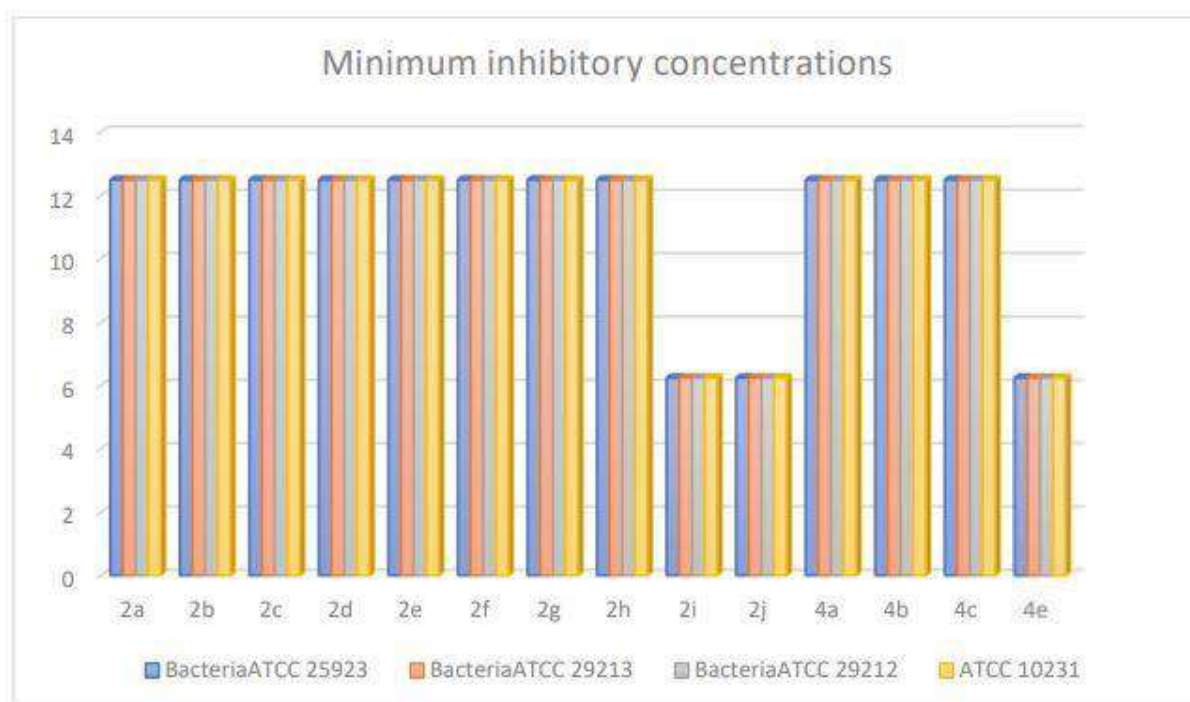


Figure IV.3: Résultats des CMI vis-à-vis des souches bactériennes et du champignon.

Ces résultats ont montré que pratiquement toutes les souches ont été sensibles aux dérivés synthétisés. La CMI varie de 6.25 à 12.5 µg/mL. Les composés 2i, 2j ainsi que 4e semblent être plus actifs que les autres composés contre toutes les souches testées.

Les activités antibactériennes et antifongiques des α -aminophosphonates synthétisés ont été testées in vitro et les résultats obtenus ont montré un effet remarquable.

Partie 02 :

Synthèse d' α -aminophosphonates en
présence du NaDES

Chapitre I

Aperçu bibliographique sur les DES et
NaDES

Introduction

Avec l'augmentation des préoccupations environnementales et des impacts écologiques des activités industrielles, il est devenu primordial de repenser les méthodes utilisées pour ces pratiques. Dans le domaine de la chimie organique, la synthèse des composés à activité biologique joue un rôle important dans la production de substances utilisées dans différents domaines tels que la pharmacie, l'industrie chimique ou encore l'agriculture. Il est devenu, ainsi, aujourd'hui, important d'utiliser des conditions respectueuses de l'environnement telles que l'emploi de solvants à base naturelle.

Traditionnellement, les synthèses organiques sont réalisées avec des procédés énergivores et dans des solvants parfois dangereux, toxiques, persistants dans l'environnement et difficiles à éliminer. Ces effets méphitiques ont conduit à une prise de conscience croissante au sein de la communauté scientifique et industrielle, quant à la nécessité de réduire l'empreinte écologique de ces processus.

Pour répondre à ces enjeux, la communauté scientifique et industrielle se tourne de plus en plus vers l'utilisation de solvants naturels et biosourcés dans les synthèses organiques¹⁹³. Ces solvants sont issus de ressources renouvelables comme les algues, les plantes ou encore les huiles essentielles. Parmi les exemples que nous pouvons trouver : les gamma-valérolactones, les solvants dérivés du limonène ou encore des solvants à base de méthanol et d'éthanol d'origine biologique.

Contrairement aux solvants synthétiques, les solvants naturels présentent plusieurs avantages :

- **Biodégradabilité** : en comparant les solvants naturels qui sont souvent plus facilement biodégradable, les solvants synthétiques peuvent persister dans la nature et polluer les eaux ainsi que les sols.
- **Durabilité écologique** : en utilisant des ressources locales et renouvelables, l'impact global du processus de synthèse est réduit, ce qui permet d'aligner la production chimique sur des objectifs de durabilité.

¹⁹³ (a) Y. L. Gu *Green Chem.*, **2012**, 14, 2091–2128 RSC. (b) M. C. Bubalo, S. Vidović, I. R. Redovniković and S. Jokić, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2015**, 90(9), 1631-1639

- **Renouvelabilité** : Les solvants naturels proviennent de matières premières renouvelables, donc leur production ne repose pas sur l'extraction de ressources fossiles, d'où une réduction de leur empreinte carbone.
- **Moindre toxicité** : les solvants naturels sont moins toxiques pour l'environnement et l'homme d'où la minimisation de l'impact environnemental et la réduction des risques pour les travailleurs.
- **Moindre coût** : la production des solvants naturels est moins dépendante des fluctuations des marchés des matières premières fossiles, ce qui les rend moins coûteux que leurs homologues synthétiques.

Dans cette optique, les DES (Deep Eutectic Solvents) et NaDES (Natural Deep Eutectic Solvents) ; des solvants écologiques et naturels ; émergent comme des solutions prometteuses.

I.1. Les Deep Eutectic Solvents (DES)

I.1.1. Généralités, historique et introduction sur les DES

Le terme « Deep Eutectic Solvent » a été introduit pour la première fois en 2003 par Abbott et al.¹⁹⁴, avec l'idée de préparer des mélanges liquides à température ambiante, en utilisant des composés solides à point de fusion élevé comme matière première. Depuis ce travail fondateur, l'intérêt pour ce type de solvant a considérablement augmenté tant au niveau industriel qu'universitaire, comme le démontre le nombre de publications sur ce sujet au cours des deux dernières décennies.

Lorsqu'ils sont apparus dans la littérature, les DES ont été considérés comme une nouvelle classe de liquides ioniques, en raison de leurs caractéristiques et propriétés similaires. Cependant, les LIs classiques et les DES représentent deux types de solvants différents¹⁹⁵. Un DES est en fait une combinaison de deux ou plusieurs composants solides qui, par la formation de liaisons hydrogène, créent un mélange eutectique, défini comme un mélange de substances ayant un point de fusion inférieur à celui des composants individuels ; en revanche, les LIs classiques sont des composés entièrement composés d'ions. Dans la

¹⁹⁴ A.P. Abbot, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, R.K. V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **2003**, 70–71.

¹⁹⁵ J. Plotka-Wasyłka, M. de la Guardia, V. Andruch, M. Vilková, *Microchem. J.* **2020**, 159, 105539.

plupart des cas, les DES sont obtenus en mélangeant un accepteur de liaison hydrogène (HBA), généralement des sels d'ammonium, de phosphonium ou d'acides aminés naturels, avec un donneur de liaison hydrogène (HBD) tels que des sucres, des polyols, des urées ou des acides carboxyliques naturels ; par conséquent, toutes les matières premières peuvent être dérivées de sources renouvelables^{196,197,198}.

Les DES présentent des propriétés intéressantes telles qu'une stabilité thermique élevée, une faible pression de vapeur, une très faible toxicité, une faible volatilité et une biodégradabilité élevée ce qui les rend des candidats prometteurs pour le remplacement de quelques 600 composés organiques volatils existants, largement utilisés dans le domaine de la recherche et dans l'industrie¹⁹⁹. Ces solvants sont faciles à préparer, avec une économie atomique complète, présentant une adaptabilité de leurs propriétés physicochimiques (**Figure I.1**). Par conséquent, les DES sont appropriés pour une utilisation en chimie organique, en biocatalyse, en chimie pharmaceutique et sciences médicales, en métallurgie, en électrodéposition ainsi qu'en synthèse de nanomatériaux démontrant ainsi une grande polyvalence.

¹⁹⁶ A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R.L. Reis, A.R.C. Duarte, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, 2, 1063–1071.

¹⁹⁷ Y. Liu, J.B. Friesen, J.B. McAlpine, D.C. Lankin, S.N. Chen, G.F. Pauli, *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 679–690.

¹⁹⁸ D.J.G.P. van Osch, C.H.J.T. Dietz, J. van Spronsen, M.C. Kroon, F. Gallucci, M. van Sint Annaland, R. Tuinier, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, 7, 2933–2942.

¹⁹⁹ P. Pollet, E.A. Davey, E.E. Ureña-Benavides, C.A. Eckert, C.L. Liotta, *GreenChem.* **2014**, 16, 1034–1055.



Figure I.1 : Caractéristiques des DES.

La majorité des DES qui ont été préparés et étudiés jusqu'à présent sont traditionnellement classés comme suit :

- ✓ **Type I** : qui combine un sel d'ammonium quaternaire et un chlorure métallique ;
- ✓ **Type II** : constitué d'un sel d'ammonium quaternaire et d'un hydrate de chlorure métallique ;
- ✓ **Type III** : constitué d'un sel d'ammonium quaternaire et d'un HBD (généralement un composant moléculaire organique tel qu'un amide, un acide carboxylique ou un polyol) ;
- ✓ **Type IV** : constitué d'un hydrate de chlorure métallique et d'HBD²⁰⁰ ;
- ✓ **Type V** : qui est une classe relativement nouvelle composée uniquement d'HBA (accepteur de liaison d'hydrogène) et de HBD (donneur de liaison d'hydrogène) moléculaires non ioniques²⁰¹ (**Figure I.2**).

²⁰⁰ A.P. Abbott, J.C. Barron, K.S. Ryder, D. Wilson, *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 6495–6501

²⁰¹ D.O. Abranches, M.A. Martins, L.P. Silva, N. Schaeffer, S.P. Pinho, J.A. Coutinho, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 10253–10256.

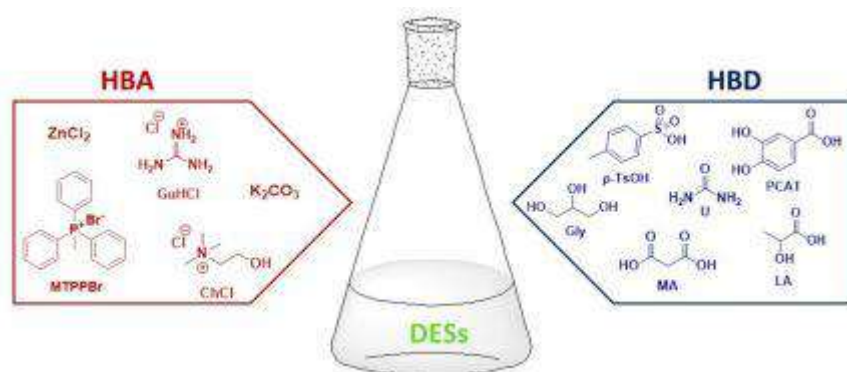


Figure I.2 : Quelques HBA et HBD utilisés dans la préparation des DES.

Les DES sont généralement faciles à préparer et la méthode de préparation est généralement déterminée par les préférences personnelles, l'équipement disponible et la capacité à minimiser la teneur en eau. La méthode de préparation la plus couramment utilisée consiste à chauffer et à mélanger les constituants du DES ensemble jusqu'à ce qu'un liquide homogène soit obtenu. Le schéma I.1 présente la méthode de préparation du DES ChCl/urée.

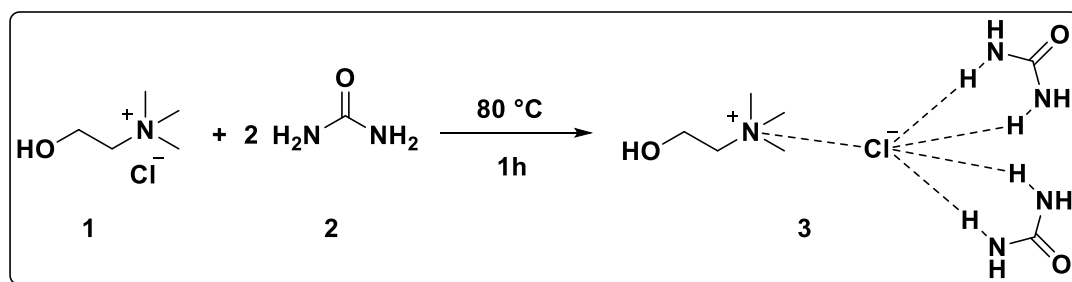


Schéma I.1 : Préparation du DES ChCl/urée.

I.1.2. Quelques utilisations des DES

Les DES ont de nombreuses applications potentielles et les recherches en cours se chevauchent dans de nombreux domaines.

I.1.2.1. Biocatalyse et chimie organique

La biocatalyse est une branche de la chimie organique qui utilise des biocatalyseurs pour faciliter les réactions telles que les réactions d'époxydations, de transestérifications ou la formation de liaisons C-C. Elle intègre l'étude des systèmes naturels où cela se produit, ainsi que les efforts visant à découvrir de nouvelles réactions que la biocatalyse pourrait

faciliter. Ce processus est généralement réalisé en solution aqueuse et, en tant que tel, la sélection minutieuse du catalyseur et du solvant est primordiale, car ils doivent travailler en coopération pour générer des produits utiles.

Les DES possèdent plusieurs caractéristiques clés qui démontrent un grand potentiel pour faciliter de nouvelles voies biocatalytiques^{202,203,204,205}

En synthèse organique, plusieurs travaux ont été réalisés en utilisant les DES comme solvant.

- **Réaction d'addition**

La réaction d'addition de Michael est l'une des méthodes les plus importantes pour former une liaison C-C, une liaison C-N ou encore une liaison C-S²⁰⁶. En 2014, Azizi et al.²⁰⁷ ont décrit un protocole pour la formation de la liaison C-S *via* la réaction *one-pot* entre un halogénure d'alkyles, la thiourée et une oléfine déficientes en électrons en utilisant le DES ChCl/urée comme solvant et comme catalyseur (**Schéma I.2**).



Schéma I.2 : addition thia-Michael dans ChCl/urée.

L'addition de Grignard et d'organolithiens aux cétones est l'une des méthodologies les plus polyvalentes et les plus fondamentales pour générer de nouvelles liaisons C-C permettant l'accès aux alcools tertiaires. En 2014, García-Álvarez et al.²⁰⁸ ont réalisé cette addition en utilisant les DES ChCl/glycerol et ChCl/H₂O comme milieu de réaction écologique et bio-renouvelable (**Schéma I.3**).

²⁰² A. Zhu, T. Jiang, B. Han, J. Zhang, Y. Xie, X. Ma, *Green Chem.* **2007**, 9, 169–172.

²⁰³ S. Zein El Abedin, F. Endres, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1106–1113.

²⁰⁴ Z.M. Jiang, L.J. Wang, Z. Gao, B. Zhuang, Q. Yin, E.H. Liu, *Microchem. J.* **2019**, 145, 345–353.

²⁰⁵ Q. Zhang, Q. Li, D. Liu, X. Zhang, X. Lang, *J. Mol. Liq.* **2018**, 249, 1097–1106.

²⁰⁶ (a) Z.F. Li, H.L. Hou, A.G. Ying and S.L. Xu, *Chin. J. Org. Chem.*, **2014**, 34, 1074 –1091. (b) C. Huang, Y.Q. Yin, J.H. Guo, J. Wang, B.M. Fan, L.J. Yang, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 10188 –10195.

²⁰⁷ N. Azizi, Z. Yadollahy, A. Rahimzadeh-Oskooee, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1722 –1725

²⁰⁸ C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A.R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 5969 –5973

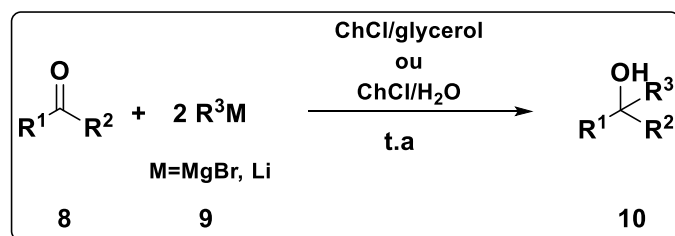


Schéma I.3 : addition de Grignard réalisée dans un deep eutectic solvent.

- **Réaction de cyclisation**

La réaction de Biginelli est une réaction classique de formation de cycle pour la synthèse des dérivés de dihydropyrimidinones (DHPM). En 2011, Gore et al.²⁰⁹ ont synthétisé le mélange acide L-(+)-tartrique avec DMU comme un nouveau solvant alternatif pour la réaction de Biginelli (**Schéma I.4**).

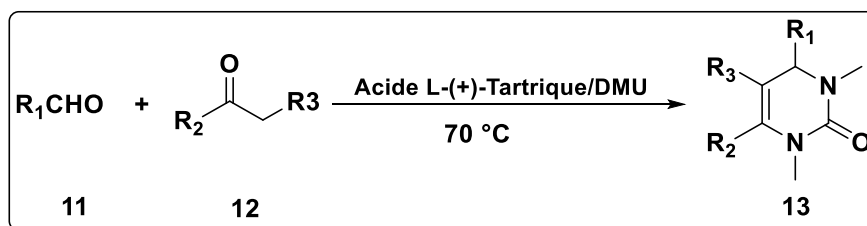


Schéma I.4 : Réaction de Biginelli dans l'acide L-(+)-tartrique/DMU.

Vu l'importante application des oxazoles autant qu'antibactériens, antifongiques, antituberculeux et anti-inflammatoires, Singh et al.²¹⁰ ont rapporté, en 2013, la synthèse de nouveaux composés dérivés de ces derniers par une combinaison efficace entre le DES ChCl/urée et la méthode de l'ultrason (**Schéma I.5**).

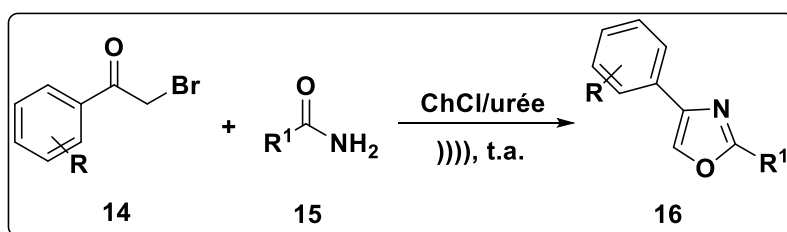


Schéma I.5 : Synthèse des oxazoles par combinaison de DES et ultrason.

²⁰⁹ S. Gore , S. Baskaran, B. König , *Green Chem.*, **2011**, 13 , 1009 —1013.

²¹⁰ B.S. Singh , H.R. Lobo , D.V. Pinjari , K.J. Jarag , A.B. Pandit and G.S. Shankarling , *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, 20 , 287 —293.

• Réaction multicomposants :

Les réactions multicomposants (MCR) sont devenues une stratégie de synthèse puissante et précieuse pour la construction de molécules structurellement complexes avec un minimum d'étapes de réaction. Elles ont un large éventail d'applications en chimie synthétique, combinatoire et médicinale²¹¹. Disale et al.²¹² ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates réalisée avec la méthode de Kabachnik-Fields. Cette réaction one-pot qui a mis en jeu un aldéhyde aromatique, une aniline et un diéthylphosphite a été réalisée à température ambiante en utilisant 15 mol% de $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$ (Schéma I.6).

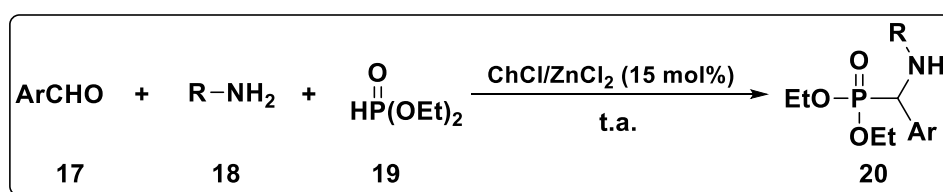


Schéma I.6 : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$.

• Réaction de condensation

Le $\text{ChCl}/\text{urée}$ a également été décrit comme catalyseur et milieu réactionnel par Pawar et al.²¹³ en 2011 dans la réaction de Perkin des aldéhydes avec des anhydrides pour la synthèse de l'acide cinnamique et de ses dérivés (Schéma I.7).

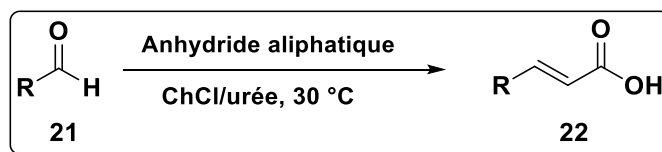


Schéma I.7 : Utilisation du $\text{ChCl}/\text{urée}$ dans la réaction de Perkin.

Les DES ont également été utilisés dans d'autres réactions chimiques comme les réactions d'oxydation²¹⁴ et les réactions de réduction²¹⁵.

²¹¹ (a) C. de Graaff, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3969 —4009. (b) Y.L. Gu, *Green Chem.*, **2012**, 14, 2091 —2128. (c) H.G.O. Alvim, E.N. da Silva, B.A.D. Neto, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 54282 —54299. (d) R.Y. Guo, Z.M. An, L.P. Mo, S.T. Yang, H.X. Liu, S.X. Wang, Z.H. Zhang, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9931 —9938.
²¹² S.T. Disale, S.R. Kale, S.S. Kahandal, T.G. Srinivasan, R.V. Jayaram, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2277 —2279
²¹³ P.M. Pawar, K.J. Jarag, G. S. Shankarling, *Green Chem.*, **2011**, 13, 2130 —2134.
²¹⁴ N. Azizi, M. Khajeh, M. Alipour, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2014**, 53, 15561 —15565.
²¹⁵ N. Azizi, E. Batebi, S. Bagherpour, H. Ghafari, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 2289 —2293

I.1.2.2. Métallurgie et électrodéposition

Les applications métallurgiques furent parmi les premiers sujets qui ont suscité l'intérêt pour les DES en tant que classe de solvants^{216,217} lorsqu'il a été découvert que les métaux et les sels métalliques présentaient des solubilités et des conductivités électriques élevées dans les DES, ce qui en faisait des candidats prometteurs pour l'extraction/le recyclage des métaux en solution²¹⁸.

I.1.2.3. Technologie des batteries

En raison de l'omniprésence des batteries rechargeables dans les ordinateurs et les smartphones, il existe une demande importante de stratégies et de matériaux pour améliorer les technologies de stockage et de conversion d'énergie, y compris la fonctionnalité et la sécurité. Étant donné que les électrolytes actuels utilisés dans les batteries lithium-ion (LIB) ont entraîné plusieurs pannes de batteries très médiatisées, la possibilité d'un substitut résistant aux flammes qui ne fait aucun compromis dans d'autres domaines est certainement attrayante. Ainsi, les DES sont considérés comme des électrolytes potentiels pour les LIB en raison de leur inflammabilité supprimée et de leur conductivité élevée²¹⁹. Boisset et al.²²⁰ ont démontré que pour les différents DES qu'ils ont testés, de larges fenêtres de stabilité électrochimique et des caractéristiques favorables pour les LIB ont été obtenues. Une cellule de test qu'ils ont construite (utilisant un DES à base de LiNO_3 comme électrolyte et une cathode LiFePO_4 (LFP)) a démontré une capacité allant jusqu'à 160 mA h g^{-1} avec une efficacité de 99 %, même avec de l'eau résiduelle présente.

I.1.3. Propriétés des DES

I.1.3.1. Point de fusion

Les recherches sur les DES se sont principalement concentrées sur la définition du point de fusion des systèmes eutectiques, qui est connu depuis de nombreuses années comme une qualité cruciale dans la préparation de solvants eutectiques profonds. Les solvants

²¹⁶ A.P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, *J. Am. Chem.Soc.* **2004**, 126, 9142–9147.

²¹⁷ R. Bernasconi, G. Panzeri, A. Accogli, F. Liberale, L. Nobili, L. Magagnin, *InTechOpen*, **2017**, pp, 235–261.

²¹⁸ A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, K.J. McKenzie, S.U. Obi, *J. Chem. Eng. Data* **2006**, 51, 1280–1282.

²¹⁹ S. Ruggeri, F. Poletti, C. Zanardi, L. Pigani, B. Zanfrognini, E. Corsi, N. Dossi, M. Salomaki, H. Kivela, J. Lukkari, F. Terzi, F. *Electrochim. Acta* **2019**, 295, 124–129.

²²⁰ A. Boisset, S. Menne, J. Jacquemin, A. Balducci, M. Anouti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 20054–20063.

eutectiques profonds ayant des points de fusion inférieurs à 50 °C sont largement explorés par les scientifiques en raison de leurs caractéristiques sûres, peu coûteuses et faciles à utiliser dans les applications industrielles, et ils sont appelés mélanges à basse température de transition²²¹.

I.1.3.2. Biodégradabilité

La biodégradabilité du solvant eutectique profond a été évaluée pour la première fois dans un rapport en utilisant des mélanges DES préparés par du chlorure de choline avec du glycérol, du glucose et de l'acide oxalique dans un rapport molaire de 1:1, 1:2 et 2:1, par le biais d'un test de biodégradabilité aérobie. Radošević et al.²²² ont révélé qu'après un test de période standard (28 jours), la biodégradabilité de tous les échantillons DES dépassait 60 %, les niveaux de biodégradation les plus élevés étant signalés pour le glycérol, le glucose et l'acide oxalique à 96 %, 84 % et 68 %, respectivement.

I.1.3.3. Pression de vapeur

Les DES ont une pression de vapeur très faible, ce qui les rend peu inflammable et donc plus sûrs à manipuler que les solvants organiques usuels.

I.1.3.4. Stabilité thermique

Les DES présentent une bonne stabilité thermique et peuvent résister à des températures très élevées allant jusqu'à 270 °C.

I.2. Les Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES)

I.2.1. Généralités, historique et introduction sur les NaDES

Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES) sont définis comme des mélanges de certains rapports molaires de composés naturels tels que les sucres, les acides organiques, les acides aminés, les alcools et les bases organiques qui se trouvent de manière abondante dans les organismes.

²²¹ N. Rodriguez Rodriguez, L. Machiels, K. Binnemans, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2019**, 7 (4): 3940–3948.

²²² K. Radošević, M. Cvjetko Bubalo, V. Gaurina Srček, D. Grgas, T.L. Dragičević, I.R. Redovniković, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2015**, 112: 46–53.

Ce concept a été utilisé pour la première fois par Choi et al.²²³ qui ont donné l'hypothèse de l'existence d'un troisième milieu liquide dans les organismes vivants en dehors de l'eau et des lipides.

Jusqu'à présent, différents chercheurs ont proposé plus de 150 combinaisons NaDES^{224, 225, 226, 227}. Les sucres, les alcools de sucre, les polyalcools, les acides et bases organiques et les acides aminés se sont révélés être de bons candidats pour les NaDES. L'origine naturelle des composants, principalement des métabolites primaires végétaux, qui sont prélevés quotidiennement dans les légumes ou les fruits, confère aux NaDES un avantage considérable sur les liquides ioniques (IL) et les solvants eutectiques profonds (DES), car ils sont nettement moins toxiques et plus respectueux de l'environnement.

I.2.2. Préparation des NaDES

Les NaDES se distinguent par leur composition à partir de précurseurs d'origine naturelle, ils dépendent principalement des interactions intermoléculaires entre leurs composants, un HBD et un HBA, pour former un mélange eutectique avec un point de fusion finale bien inférieure à celui des composants individuels²²⁸. L'interaction entre ces composés principalement par le biais de liaisons hydrogène intermoléculaires, ainsi que d'autres interactions intermoléculaires comme les forces de van der Waals et électrostatiques, donnent lieu à une structure supramoléculaire (**Figure I.3**).

I.2.3. Utilisation des NaDES en chimie organique

I.2.3.1. En synthèse organique

Récemment, Thiery et al.²²⁹ ont rapporté une combinaison entre deux techniques vertes pour la synthèse de Suzuki-Miyaura, il s'agit de la mécano-chimie moyennant des billes de broyage et les NaDES (**Schéma I.8**). Les auteurs ont utilisé le NaDES ChCl/éthylène glycol et avaient obtenu le produit avec un rendement de 77%.

²²³ Y.H. Choi, J. Van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I.W.C.E. Arends, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, *Plant Physiol.* **2011**, 156, 1701e1705.

²²⁴ Y. Dai, J. Van Spronsen, G.-J. Witkamp, R. Verpoorte, Y.H. Choi, *Anal. Chim. Acta.* **2013**, 766, 61e68.

²²⁵ H.-R. Jhong, D.S.-H. Wong, C.-C. Wan, Y.-Y. Wang, T.-C. Wei, *Electrochem. Commun.* **2009**, 11, 20.

²²⁶ V.M. Paradiso, A. Clemente, C. Summo, A. Pasqualone, F. Caponio, *Food Chem.* **2016**, 212, 43e47.

²²⁷ C. Bakirtzi, K. Triantafyllidou, D.P. Makris, *J. App. Res. Med. Aromat. Plants.* **2016**, 3, 120e127.

²²⁸ G. Grillo, E. Calcio Gaudino, R. Rosa, C. Leonelli, A. Timonina, S. Grygiškis, S. Tabasso, G. Cravotto, *Molecules* **2021**, 26(4), 798.

²²⁹ E. Thiery, P.-O. Delaye, J. Thibonnet, L. Boudesocque-Delaye, *EurJOC*, **2023**, 26(37), e202300727.

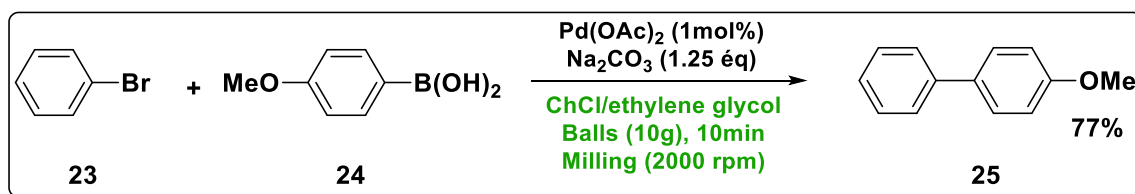


Schéma I.8 : Synthèse de Suzuki-Miyaura par mécano-chimie et en présence de NaDES.

I.2.3.2. Dans l'extraction des phytonutriments

Les NaDES, alternatives vertes aux solvants traditionnels, ont largement été utilisés dans l'extraction de phytonutriments comme les polysaccharides, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines, les acides phénoliques, les huiles volatiles, les quinones et d'autres composants actifs dérivants des sources naturelles.

Khezeli et al.²³⁰ ont décrit une méthode de micro-extraction liquide-liquide assistée par ultrason et basée sur les NaDES pour l'extraction de plusieurs acides : acide cinnamique, acide caféique et acide férulique à partir de l'huile de cannelle. Ils ont utilisé ChCl/éthylène glycol (1:2) comme NaDES et l'ultrason a été utilisé pour accélérer le processus d'extraction, la séparation a été faite par centrifugation.

I.2.4. Propriétés physicochimiques des NaDES

Une caractéristique importante des NADES est la structure supramoléculaire créée par la liaison hydrogène entre le HBA et le HBD. Dans le cas du DES/NaDES formé par un sel d'ammonium quaternaire tel que ChCl comme HBA et un HBD (par exemple : alcools ou sucres), la formation des liaisons hydrogène entre ces deux composés conduit à la délocalisation de la charge de l'anion (chlorure) dans le sel et à la réduction des forces ioniques entre celui-ci et le cation dans le sel (**Figure I.3**). Cette rupture de la structure cristalline conduit à la formation d'une nouvelle suprastructure maintenue principalement par des liaisons hydrogène qui sont plus faibles, moins structurées et moins dense que la précédente, ce qui entraîne une baisse du point de fusion. Le nombre de liaisons hydrogène et la force des interactions intermoléculaires auront un impact sur les propriétés physicochimiques des NaDES. Ainsi, le type et la composition des NaDES aura un effet sur ces propriétés²³¹.

²³⁰ T. Khezeli, A. Daneshfar, R. Sahraei, *Talanta*, **2016**, 150, 577–585.

²³¹ T. Jurić, D. Uka, B.B. Holló, B. Jović, B. Kordić, B.M. Popović, *Journal of Molecular Liquids*, **2021**, 331, 116968.

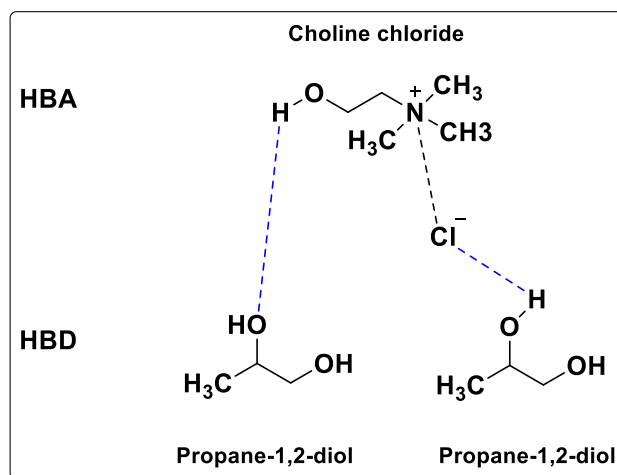


Figure I.3 : Les liaisons hydrogène entre les constituants du NaDES.

I.2.4.1. Viscosité

Les NaDES sont connus pour leur importante viscosité et elle est fortement influencée par la nature et la proportion des composants utilisés. Par exemple, les mélanges contenant des acides carboxyliques ou des sucres peuvent présenter des variations significatives en termes de viscosité en fonction de leur concentration et de leur interaction par liaisons hydrogène. Cette viscosité peut être influencée aussi par la température, elle diminue avec l'augmentation de cette dernière.

I.2.4.2. pH

Le HBD dans les NADES peut influencer le pH de la solution et donc avoir un impact significatif sur leur comportement et leurs performances. Hou et al.²³² ont appliqué et comparé des DES à base de choline et d'acide lactique à la délignification de la paille de riz et ils ont découvert que la délignification la plus efficace était obtenue avec des polyols ChCl et des DES d'amides d'acide lactique, qui avaient un pH plus basique.

I.2.4.3. Biodégradabilité

Huang et al.²³³ ont évalué la biodégradabilité des NADES dérivés de ChCl et de glycérol combinés à des alcools, des sucres ou des acides aminés. Ils ont montré que la biodégradabilité de tous les NADES testés était > 70 % après 28 jours, ils les ont donc classés comme « facilement biodégradables ».

²³² X.-D. Hou, A.-L. Li, K.-P. Lin, Y.-Y. Wang, Z.-Y. Kuang, S.-L. Cao, *Bioresource Technology*, **2018**, 249, 261-267.

²³³ Y. Huang, F. Feng, J. Jiang, Y. Qiao, T. Wu, J. Voglmeir, Z.-G. Chen, *Food Chemistry*, **2017**, 221, 1400-1405.

I.2.4.4. La tension superficielle

La tension superficielle ou tension de surface des NaDES est élevée, en raison des forces intermoléculaires²³⁴. Durant leur recherche, Garcia et al.²³⁵ ont découvert que la forte tension superficielle est due au groupement hydroxyle (-OH) du cation pour sa capacité de liaison hydrogène. Hayyan et al.²³⁶ ont conclu que la tension superficielle des NaDES à base de glucose est plus élevée que celle des NaDES à base d'acide carboxylique. Al-Omar et al.²³⁷ ont conclu que si on augmentait la fraction molaire du HBA, la tension superficielle des NaDES diminuait en raison de la réduction de l'interaction intermoléculaire.

I.2.4.5. La solubilité

Les NaDES sont connus pour leur bonne solubilité notamment des produits naturels, des oxydes métalliques, des médicaments et même du dioxyde de carbone^{238,239, 240}. Cette solubilité peut être régulée en modifiant le ratio molaire, les composants, la teneur en eau et la température^{241, 242}. Après leurs recherches, Dai et al.²⁴³ ont pu conclure que la solubilité dépend fortement de la température et de la polarité du soluté.

Avec ses propriétés, il en existe beaucoup d'autres qui peuvent influencer sur la qualité du NaDES comme : le point de fusion, la polarité, la cytotoxicité et l'impact environnemental.

Conclusion

La chimie verte met l'accent sur le fait que le solvant utilisé doit être sûr, vert, non toxique, facilement disponible et recyclable. Les DES et NaDES présentent ces mêmes avantages en plus de leur biodégradabilité élevée, leur faible toxicité, leur non-combustibilité, leur préparation simple, leurs propriétés physicochimiques ajustables par HBA et HBD, leur stabilité thermique élevée et leur biocompatibilité. Leur utilisation en conjonction avec

²³⁴ A. Satlewal, R. Agrawal, S. Bhagia, J. Sangoro, A.J. Ragauskas, *Biotechnol. Adv.* **2018**, 36, 2032–2050.

²³⁵ G. García, S. Aparicio, R. Ullah, M. Atilhan, M. *Energy Fuel*, **2015**, 29, 2616–2644.

²³⁶ A. Hayyan, F.S. Mjalli, I.M. AlNashief, Y.M. Al-Wahaibi, T. Al-Wahaibi, M.A. Hashim, M. A. *J. Mol. Liq.* **2013**, 178, 137–141.

²³⁷ M.K. Alomar, M. Hayyan, M.A. Alsaadi, S. Akib, A. Hayyan, M.A. Hashim, M. A. *J. Mol. Liq.* **2016**, 215, 98–103.

²³⁸ Y. Xie, H. Dong, S. Zhang, X. Lu, X. Ji, X. *Green Energy Environ.* **2016**, 1, 195–200.

²³⁹ I.M. Aroso, J.C. Silva, F. Mano, A.S.D. Ferreira, M. Dionísio, I. Sá-Nogueira, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2016**, 98, 57–66.

²⁴⁰ A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R.L. Reis, A.R.C. Duarte, *ACS Sustain. Chem.* **2014**, Eng. 2, 1063–1071.

²⁴¹ P. Cysewski, T. Jeliński, *Int. J. Pharm.* **2019**, 570:118682.

²⁴² T. Jeliński, M. Przybyłek, P. Cysewski, P. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2019**, 45, 1120–1129.

²⁴³ Y. Dai, G.J. Witkamp, R. Verpoorte, Y.H. *Choi, Food Chem.* **2015**, 187, 14–19.

Partie 02 Chapitre I: Aperçu bibliographique sur les DES et NaDES

les principes de la chimie verte permet non seulement d'optimiser les procédés chimiques mais aussi d'atténuer leur impact environnemental. En adoptant ces pratiques, la chimie d'une manière générale et la synthèse organique plus précisément peuvent progresser vers un avenir plus durable tout en continuant à innover et à répondre aux besoins croissants de la société moderne.

Chapitre II

Résultats et discussions

Présentation de notre étude

Les synthèses organiques sont souvent réalisées avec des solvants chimiques synthétiques, jugés parfois dangereux, avec des procédés énergivores. Ces pratiques peuvent entraîner une pollution importante, tant par les produits chimiques eux-mêmes que par les émissions de gaz à effet de serre générées lors de leur utilisation et de leur élimination, à l'échelle industrielle. De plus, de nombreux solvants conventionnels sont toxiques, persistants dans l'environnement et difficiles à éliminer. Ces effets délétères ont conduit à une prise de conscience croissante au sein de la communauté scientifique et industrielle quant à la nécessité de réduire la nocivité de ces processus.

L'importance croissante de la chimie verte et l'utilisation des solvants naturels dans les synthèses organiques sont devenues des priorités majeures pour minimiser l'impact environnemental négatif des processus chimiques.

La synthèse des α -aminophosphonates dans des solvants eutectiques profonds naturels (NaDES) représente une avancée significative dans le cadre de la chimie verte. Ces méthodes offrent des alternatives durables et efficaces pour la préparation de ces composés bioactifs, souvent utilisés dans des applications pharmaceutiques et agrochimiques.

Les NaDES sont des mélanges de deux ou plusieurs composants qui forment un solvant liquide à température ambiante, généralement composés de sels naturels et de molécules organiques. L'utilisation de NaDES pour la synthèse des α -aminophosphonates présente plusieurs avantages :

- **Conditions Écologiques** : la synthèse est réalisée dans des conditions respectueuses de l'environnement, réduisant l'utilisation de solvants organiques nocifs.
- **Rendements Élevés** : des études montrent que les dérivés d' α -aminophosphonates peuvent être obtenus avec de bons rendements en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields. Cette méthode permet d'atteindre des produits en peu de temps sans nécessiter d'étapes de purification complexes après la réaction.

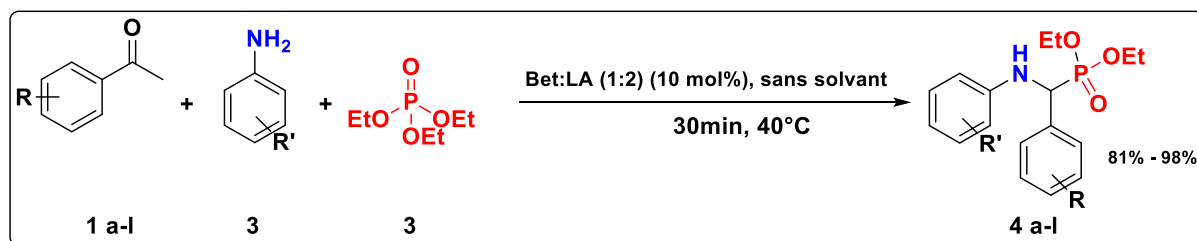


Schéma II.1 : Schéma général de la synthèse des α -aminophosphonates (**4a-l**)

II.1. Optimisation des conditions de réaction

Afin d'étendre l'utilisation des solvants eutectiques naturels profonds (NaDES), nous avons étudié leur efficacité et leurs limites sur la synthèse de dérivés d' α -aminophosphonate via la réaction multicomposants de Kabachnik-Fields. Pour cela, l'effet de différents paramètres a été examiné, tels que la nature et les ratios molaires du mélange HBA:HBD, les effets catalytiques de la quantité de NaDES et du temps de réaction. Tout d'abord, nous avons étudié le mélange de bétaïne comme HBA et de divers composés organiques naturels comme HBD avec différents rapports molaires pour la préparation de (NaDES), qui ont été obtenus selon une méthode simple précédemment rapportée²⁴⁴ et ceci par agitation et chauffage à 80°C pendant 2 heures, puis évaporation de l'eau. Les propriétés de NaDES sont répertoriées dans le **tableau II.1** qui est conforme à ceux de la littérature.

Tableau II.1 : propriétés physico-chimiques des différents NaDES synthétisés

Entrée	HBA	HBD	NADES	Ratio molaire	Etat physique
1	Betaine	Acide	Bet:OA	(1 :1)	Poudre
2		Oxalique		(1 :1.5)	Poudre
3				(1 :2)	Liquide
4	Betaine	Acide	Bet: LA	(1 :1)	Poudre
5		Lactique		(1 :1.5)	Liquide
6				(1 :2)	Liquide
7				(1 :2.5)	Liquide
8	Betaine	Glycérol	Bet:Gly	(1:1)	Poudre
9				(1:2)	Poudre
10				(1:3)	Liquide
11				(1:4)	Liquide
12	Betaine	Acide	Bet: TA	(1:1)	Poudre
13		tartrique		(1:2)	Poudre

²⁴⁴ I.M. Aroso, A. Paiva, L.R. Reis, R.C.A. Duarte, *Molecular Liquids*, **2017**, 241, 654–661.

14	Betaine	Acide	Bet: CA	(1:1)	Poudre
15		Citrique		(1:2)	Liquide
16				(1:3)	Liquide
17	Betaine	Urée	Bet:Urée	(1:1)	Poudre
18				(1:2)	liquide
19				(1:3)	liquide
20	Betaine	Acide	Bet: SA	(1:1)	Poudre
21		succinique		(1:2)	liquide

D'après le **tableau II.1**, l'état physique de la majorité des NaDES obtenu, dépend des ratios molaires du donneur de liaison hydrogène utilisé. Si les ratios molaires du mélange sont proches entre eux, l'état physique obtenu est une poudre (**Tableau II.1**, entrées : 1, 2, 4, 8, 9, 12, 13, 14, 17 et 20). S'il y a une différence allant de 2 à 3, l'état physique est un liquide, formant une phase homogène (**Tableau II.1**, entrées : 3, 5, 6, 7, 10, 11, 15, 16, 18, 19 et 21).

La synthèse des α -aminophosphonates a été réalisée par condensation de trois composants *via* la réaction one-pot de Kabachnik-Fields, en utilisant du NaDES et sans solvant. Pour cela, la condensation du benzaldéhyde (1 mmol), de l'aniline (1 mmol) et du triéthylphosphite (1 mmol) a été choisie comme réaction modèle. Nous avons d'abord examiné la réaction à blanc sans catalyseur, puis nous avons testé sept NaDES synthétisés tels que Bet:OA, Bet:LA, Bet:Gly, Bet:CA, Bet:Urea, Bet:TA et Bet:SA. Tous ces catalyseurs ont été appliqués à (20 mol%), dans des conditions sans solvant à température ambiante. Afin de déterminer le meilleur NaDES en fonction du meilleur ratio molaire entre la bétaine et divers HBD (acide oxalique, acide lactique, glycérol, acide tartrique, acide citrique, urée et acide succinique), nous avons examiné plusieurs ratios molaires avec différents temps de réaction (**Tableau II.2**).

Tableau II.2 : optimisation des conditions de synthèse des α -aminophosphonates utilisant le NaDES comme catalyseur avec différents ratios molaires de (Bet:HBD).

Entrée	NaDESS (Bet:HBD)	Temps	Rdt (%) ^c
1 ^a	Aucun	24 h	Traces
2 ^b	Bet:OA (1:1)	30 min	68
3	Bet :LA (1:1)	30 min	89
4	Bet : LA (1:1.5)	30 min	95

5	Bet : LA (1:2)	30 min	96^d, 72
6	Bet : LA (1:2.5)	30 min	74
7	Bet :Gly (1:1)	4 h	52
8	Bet : TA (1:1)	30 min	75
9	Bet : CA (1:1)	30 min	83
10	Bet : CA (1:2)	30 min	86
11	Bet : CA (1:2.5)	30 min	66
12	Bet : Urea (1:1)	5 h	45
13	Bet : SA (1:1)	1 h	79

^a Conditions réactionnelles : benzaldéhyde (1mmol), aniline (1mmol), triethylphosphite (1 mmol), sans catalyseur.

^b Conditions réactionnelles : benzaldehyde (1mmol), aniline (1mmol), triethylphosphite (1mmol), sans solvant, avec (20 mol%) de catalyseur, dans les temps de réaction appropriés, à 40°C.

^c Rendement du produit pur après recristallisation dans le diethyl ether/n-hexane (9:1)

^d Rendement obtenu à 40°C.

Dans le cas de l'utilisation de NaDES (Bet:HBDs) avec un ratio molaire (1:1), les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant des NaDES contenant des HBD de type acide organique (Bet:LA et Bet:CA) donnant l' α -aminophosphonate avec d'excellents rendements chimiques (89% et 83%) (**Tableau II.2**, entrées 3 et 9) respectivement en 30 minutes, en comparaison avec l'utilisation de (Bet:OA, Bet:TA et Bet:SA) (**Tableau II.2**, entrées 2, 8 et 13) qui ont conduit dans les mêmes conditions aux produits désirés avec des rendements chimiques respectifs (68%, 75% et 79%) (**Tableau II.2**, entrées 2, 8 et 13). Cependant, l'utilisation de (Bet:Gly et Bet:Urée) donne l' α -aminophosphonate avec des rendements modérés respectifs (52% et 45%) de 4 à 5 heures (**Tableau II.2**, entrées 7 et 12).

Le ratio molaire est largement reconnu comme l'un des paramètres clés pour évaluer la fiabilité du NaDES. Sur la base des résultats obtenus, nous avons sélectionné les deux systèmes (Bet:LA et Bet:CA) comme de bons systèmes pour évaluer les effets du rapport molaire sur la réaction multicomposants. Nous avons noté qu'en augmentant les ratios molaires du (Bet:LA) à (1:1,5 et 1:2) (**Tableau II.2**, entrées 4 et 5), les rendements ont été fortement augmentés donnant le produit souhaité avec des rendements chimiques

respectifs de (95 et 96 %). De plus, la conduite de la réaction à température ambiante avec (Bet:LA) (1:2) (20 mol%) a donné 72 % du produit souhaité. Ce résultat peut être attribué à la relation proportionnelle entre la température et la viscosité du NaDES (**Tableau II.2**, entrée 5). Cependant, l'utilisation du rapport molaire (1:2,5) diminue le rendement chimique jusqu'à 74 % (**Tableau II.2**, entrée 6).

Pour le (Bet:CA), le meilleur résultat a été obtenu avec le ratio molaire de (1:2) donnant le produit avec un rendement de 86 %, comparé au rapport molaire (1:2,5) conduisant à un rendement de 66 % (**Tableau II.2**, entrées 10 contre 11). Les meilleurs résultats enregistrés ont été trouvés en utilisant (Bet:LA) (1:2) avec (20 mol%) à 40°C en 30 min donnant l' α -aminophosphonate avec un rendement chimique de 96 %. Différentes quantités catalytiques de Bet:LA (1:2) ont été étudiées afin de déterminer la meilleure proportion. Les résultats illustrés dans **la figure II.1** montrent que la diminution de la quantité catalytique de Bet:LA (1:2) de 20 à 15 mol % conduit à une même vitesse de réaction donnant le produit avec un rendement chimique de 96 % à 40 °C en 30 minutes. Il est à noter que le meilleur rendement chimique de **4g** a été obtenu en utilisant 10 mol % avec un rendement de 98 %. Cependant, la diminution de la quantité catalytique à 5 mol % dans les mêmes conditions conduit à une diminution considérable, aboutissant à un rendement de 87 %.

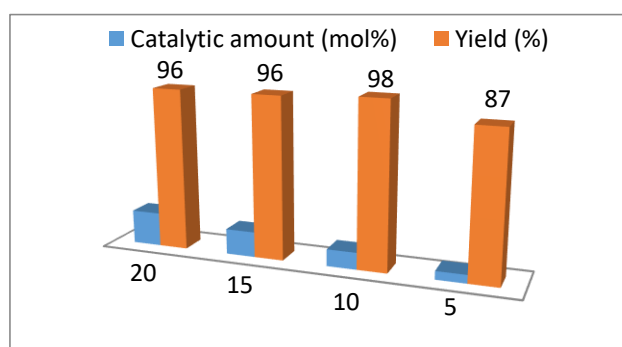


Figure II.1 : Histogramme représentant l'effet de la quantité catalytique du NaDES sur la synthèse des α -aminophosphonates

Pour valider les conditions optimales de ce nouveau catalyseur NaDES (Bet:LA) (1:2), nous les avons appliqués sur un ensemble de benzaldéhyde et d'aniline substitués avec des donneurs et des attracteurs d'électrons à 40°C en 30 minutes. Les résultats ont montré l'efficacité du NaDES utilisé comme catalyseur vert dans les réactions one-pot de Kabachnik–Fields pour la synthèse d' α -aminophosphonates.

II.2. Préparation de nouveaux α -aminophosphonates 4(a-l)

Dans un ballon à fond rond et en absence de solvant, un mélange de dérivés du benzaldéhyde (1mmol), dérivés de l'aniline (1mmol), du triéthylphosphite (1mmol) et 10 mol% de NaDES (Bet:LA/1:2) a été mis sous agitation pendant 30 min à 40 °C.

II.3. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel que nous proposons pour cette synthèse est le suivant :

Sur la base de la catalyse chimique largement acceptée au sujet de la réaction de Kabachnik-Fields un mécanisme proposé pour la synthèse d' α -aminophosphonates catalysée par NaDES (Bet:LA) est illustré dans le **schéma II.2**. Dans un premier temps, on suppose que le NaDES (Bet:LA) coordonne l'atome d'oxygène du benzaldéhyde par liaison hydrogène, facilitant l'attaque nucléophile de l'aniline pour former une imine avec élimination simultanée de l'eau. Par la suite, le catalyseur se coordonne à nouveau avec l'atome d'azote de l'imine, suivi d'une attaque nucléophile du triéthylphosphite pour donner le produit attendu

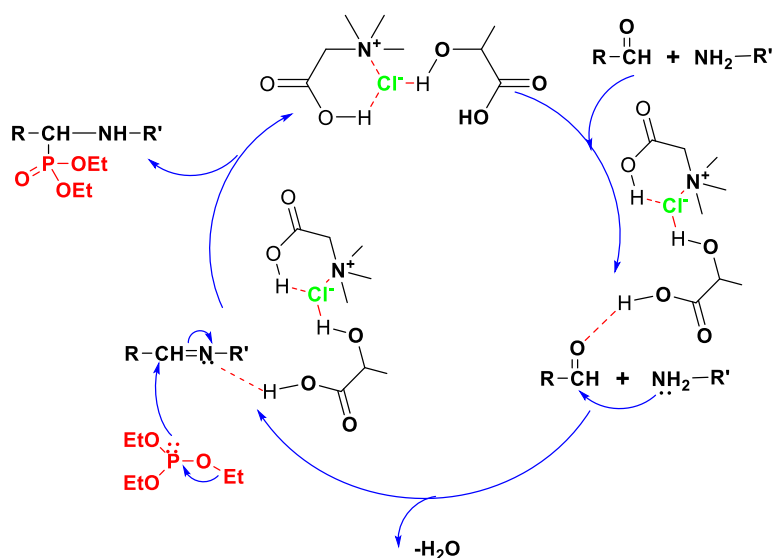

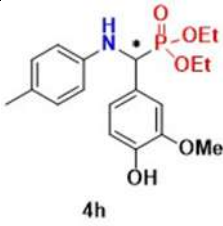
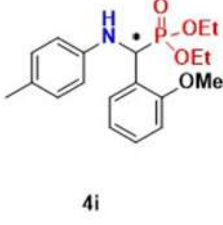
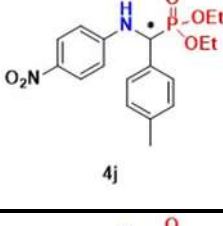
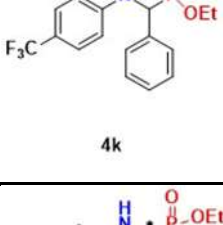
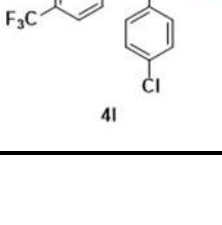


Schéma II.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des produits 4(a-l).

II.4. Tableau récapitulatif des composés synthétisés

Tableau II.3 : Tableau récapitulatif des molécules synthétisées :

Entrée	Composé	Temps (min)	Rdt (%)	T _f (°C)
4a	 4a	30	98	86.9
4b	 4b	30	85	87.1
4c	 4c	30	91	89.9
4d	 4d	30	89	99.3
4e	 4e	30	92	115.4
4f	 4f	30	94	154.2

4g		30	98	100.8
4h		30	93	140.0
4i		30	89	101.1
4j		30	92	113.0
4k		30	86	139.6
4l		30	84	110.8

D'après le **tableau II.3**, nous observons que l'utilisation de Bet:LA (1:2) comme catalyseur joue en faveur de l'hydrophosphination et peut favoriser les réactions multicomposants. Tous les rendements chimiques indiqués dans le **tableau II.3** ont été obtenus après lavage à l'eau sans recristallisation. L'utilisation du benzaldéhyde, du 4-chlorobenzaldéhyde et du 4-nitrobenzaldéhyde avec de l'aniline conduit respectivement aux produits **4a**, **4b** et **4c** avec des rendements respectifs de 98, 85 et 91 % t. Dans le cas de l'utilisation de la

toluidine avec la série des aldéhydes aromatiques, on obtient les produits **4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h** et **4i** avec de meilleurs résultats allant de 89 % à 98 %, ceci en raison de la toluidine qui est un donneur d'électrons.

L'utilisation de la 4-nitroaniline avec du tolylbenzaldéhyde donne le produit souhaité **4j** avec 92 %. L'utilisation de 4-trifluorométhananiline avec le benzaldéhyde et du 4-chlorobenzaldéhyde donne les α -aminophosphonates **4k** et **4l** avec des rendements chimiques respectifs de 86 % et 84 %.

II.5. Caractérisations spectroscopiques

Les structures des composés fraîchement synthétisés ont été confirmées par les données spectroscopiques (^1H , ^{13}C , ^{31}P) RMN. Les signaux de RMN ^{31}P de tous les composés synthétisés ont été observés dans la région 20,94 - 23,46 ppm. Dans la RMN ^1H , le P-C*H a résonné comme un doublet dû à son couplage avec NH et le phosphore dans la région entre 5,0 et 6,5 ppm pour tous les produits. Le déplacement chimique de la RMN ^{13}C pour le P-C*H a été observé comme un doublet dans la région 54,4 - 57,3 ppm confirmant la formation des produits.

Les échantillons Bet:LA (1 :1) ont été soumis à la RMN (^1H et ^{13}C) pour comprendre les propriétés structurales, la formation de liaisons hydrogène Bet:LA a été confirmée par la disparition du signal protonique correspondant à l'hydrogène de l'acide.

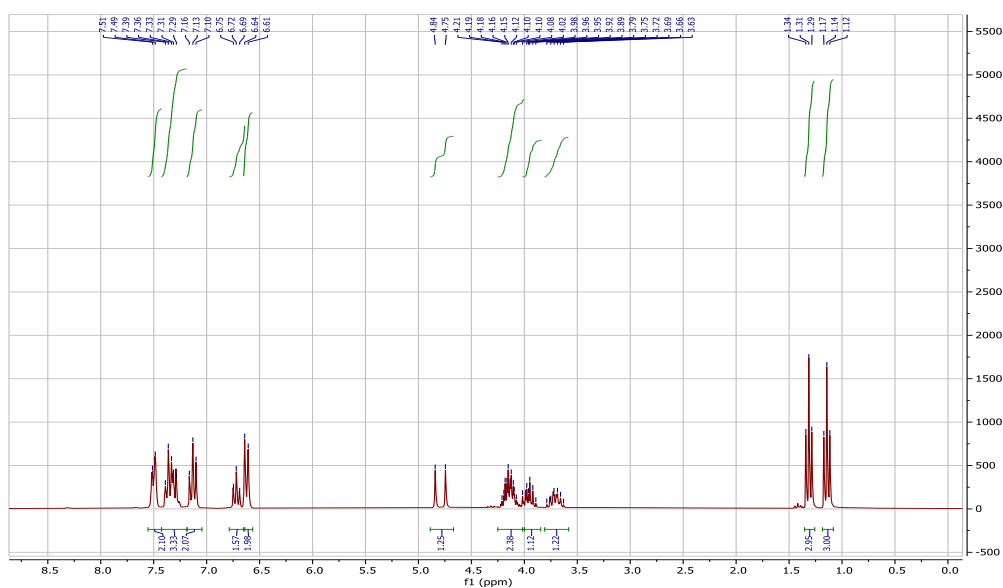


Figure II.2 : Spectre RMN ^1H du produit **4a**.

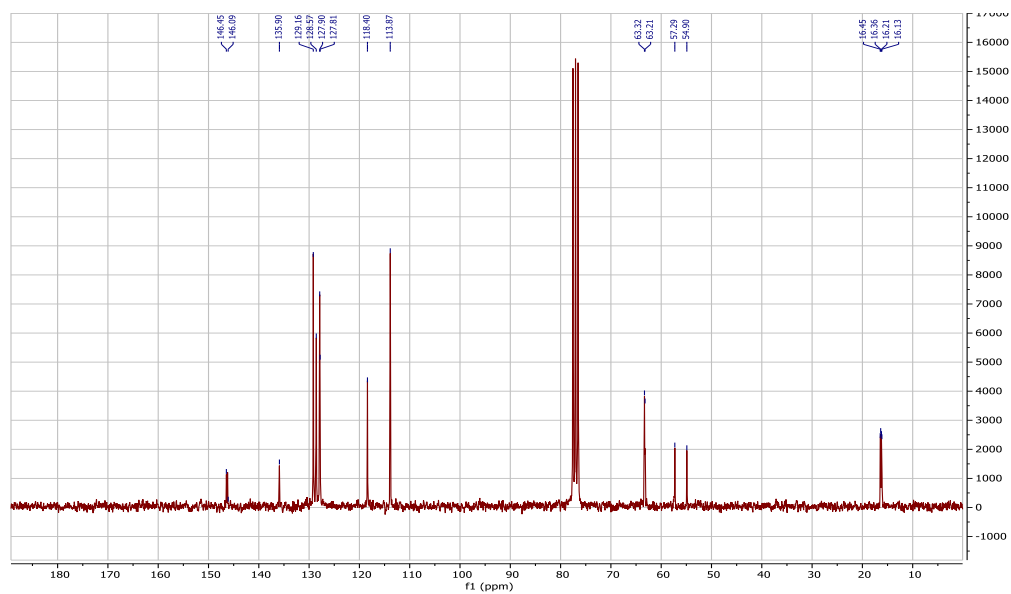


Figure II.3 : Spectre RMN ^{13}C du produit 4a.

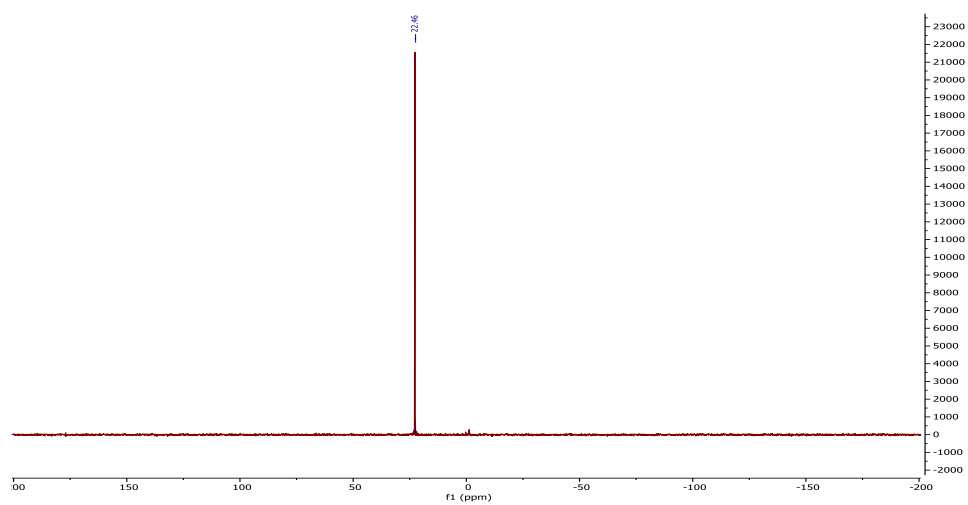


Figure II.4 : Spectre RMN ^{31}P du produit 4a.

Tableau II.4 : évaluation à l'échelle multi-grammes de (Bet:LA) (1:2) pour la synthèse du produit **4g**

	Poids (g)	Rdt (%)	Poids (g)	Rdt (%)	Poids (g)	Rdt (%)
Cycle 1	0.5	95	1	92	2	90.5
Cycle 2		93.06		89		89
Cycle 3		92.2		87.9		86
Cycle 4		91.5		86		84

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé et décrit une nouvelle méthode verte et efficace pour la synthèse des dérivés d' α -aminophosphonates *via* une réaction one-pot de Kabachnik-Fields à partir de dérivés de benzaldéhyde, de dérivés d'aniline et de la triéthylphosphite sans solvant et en utilisant un solvant eutectique naturel profond (Bet:LA). Nous avons pu identifier les structures par les méthodes spectrales usuelles.

Chapitre III

Partie expérimentale

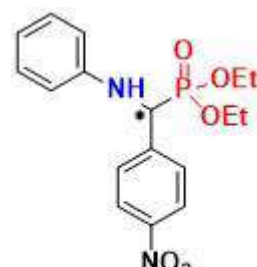
Composés décrits

Structures des α -aminophosphonates synthétisés

4a



4b



4c



4d



4e



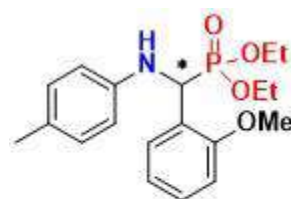
4f



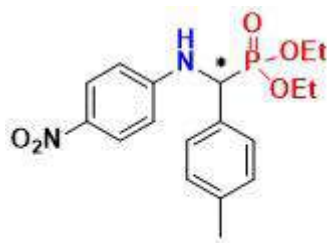
4g



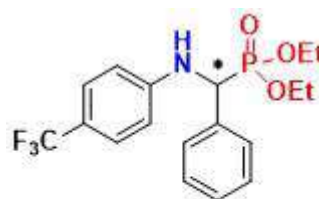
4h



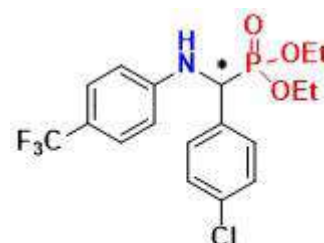
4i



4j



4k



4l

III.1 Notes techniques

❖ Réactifs et solvants

Les réactifs anhydres et solvants employés pour la synthèse de nos molécules sont fournis par SIGMA-ALDRICH sans aucune purification.

III.2 Appareillage, techniques d'analyses et logiciels utilisés

❖ Point de fusion

L'appareil BÜCHI Melting Point B-545 a été utilisé pour déterminer tous les points de fusion. La détermination s'est faite dans des tubes capillaires ouverts.

❖ Chromatographie

L'évolution de la réaction ainsi que la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de la silice Merck 60 F₂₅₄ (250mm). La révélation des produits synthétisés a été assurée par observation sous lumière UV à (254 nm) que pour les composés ayant des chromophores puis par pulvérisation d'une solution de ninhydrine 10% dans éthanol suivi d'une vaporisation de la solution par chauffage.

❖ Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ¹H, ¹³C et ³¹P sont enregistrés sur un appareil Bruker-400 MHz, (250 et 300 MHz pour ¹H, 63 et 75 MHz pour ¹³C et 101 et 162 MHz pour ³¹P). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés par partie par million (ppm) avec le TMS comme référence et en utilisant le DMSO-d₆ comme solvant résiduel et le CDCl₃ utilisé comme référence interne pour la RMN du ¹H, ¹³C et ³¹P (¹H : 2,50ppm, ¹³C : 39ppm pour le DMSO et ¹H : 7,26ppm, ¹³C : 77 ppm pour le CDCl₃). Les constantes de couplages notées *J* sont exprimées en Hertz (Hz), La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), pd (pentuplet de doublet), m (multiplet).

❖ Logiciel ChemDraw Professional 16.0

Le logiciel ChemDraw Professional 16.0 a été utilisé pour dessiner toutes les structures moléculaires et prédire les spectres RMN.

III.3 Procédure générale pour la préparation du NaDES

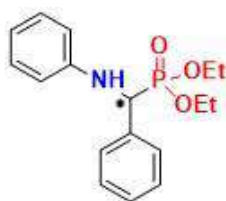
Nous avons mis sous agitation un mélange de bétaine (HBA) et d'acide lactique (HBD) à 80°C pendant 2h, puis nous avons évaporé pour avoir notre NaDES.

III.4 Préparation des α -aminophosphonates

Au mélange réactionnel contenant du benzaldéhyde (1 mmol), de l'aniline (1 mmol) et du triéthylphosphite (1 mmol), on a ajouté du NaDES (Bet:LA/1:2) (10 mol%), puis on a agité le tout pendant 30 minutes à 40°C. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM. A la fin de la réaction, un mélange d'éther diéthylique/n-hexane (9:1) a été ajouté et le produit désiré a été obtenu avec de bons rendements après une simple filtration et un séchage.

III.5 Caractéristiques physico-chimiques des α -aminophosphonates synthétisés

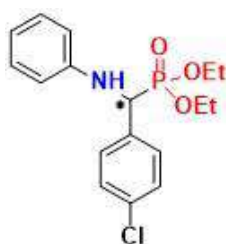
Diethyl(phenyl(phenylamino)methyl)phosphonate 4a



4a

Masse molaire = 319.31 g/mol ; **Formule brute** : $C_{17}H_{22}NO_3P$; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 86.9 °C ; **Rdt** = 98% ; **R_f** = 0.54 (CH_2Cl_2) ; **¹H NMR (250 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.56 – 7.22 (m, 5H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.80 – 6.57 (m, 3H), 5.06 – 4.60 (m, 1H), 4.26 – 3.86 (m, 3H), 3.71 (td, J = 15.6, 8.3 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, $CDCl_3$)** δ = 146.45, 146.09, 135.90, 129.16, 128.57, 127.90, 127.81, 118.40, 113.87, 63.32, 63.21, 57.29, 54.90, 16.45, 16.36, 16.21, 16.13 ppm. **³¹P NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ = 22.46 ppm.

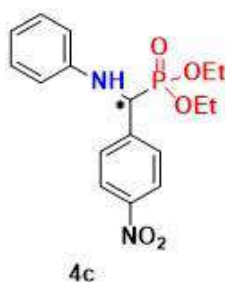
Diethyl((4-chlorophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate 4b



4b

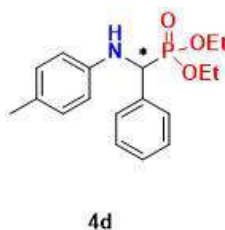
Masse molaire = 353.76 g/mol ; **Formule brute** : $C_{17}H_{21}ClNO_3P$; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 87.1 °C ; **Rdt** = 85% ; **R_f** = 0.51 (CH_2Cl_2) ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.13 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.69 – 6.56 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 1.32-1.28 (t, 3H), 1.20 – 1.16 (t, 3H) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ = 146.01, 134.58, 134.52, 133.78, 129.96, 129.94, 129.90, 118.98, 114.19, 64.50, 64.49, 56.04, 54.71, 30.50, 16.08, 16.03 ppm. **³¹P NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 22.66 ppm.

Diethyl((4-nitrophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate 4c



Masse molaire = 364.32 g/mol ; **Formule brute** : $C_{17}H_{21}N_2O_5P$; **Aspect** : poudre jaune ; **T_f** = 89.9 °C ; **Rdt** = 81% ; **R_f** = 0.55 (CH_2Cl_2) ; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ = 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.81 – 6.67 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.09 – 4.70 (m, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 3H), 4.12 – 3.76 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ = 147.49, 145.74, 145.38, 144.02, 129.34, 128.67, 128.59, 123.75, 119.10, 113.79, 63.79, 63.68, 63.52, 63.41, 57.20, 54.84, 16.43, 16.34, 16.26, 16.17 ppm. **³¹P NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 21.31 ppm.

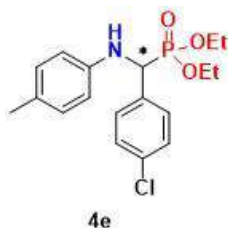
Diethyl(phenyl(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4d



Masse molaire = 333.35 g/mol ; **Formule brute** : $C_{18}H_{24}NO_3P$; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 99.3 °C ; **Rdt** = 89% ; **R_f** = 0.53 (CH_2Cl_2) ; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ = 7.49 – 7.27 (m, 5H), 6.94 – 6.92 (d, 2H), 6.55 – 6.52 (d, 2H), 4.76 (dd, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)** δ = 144.05, 143.84,

135.99, 129.67, 128.96, 127.98, 127.81, 127.62, 113.97, 63.35, 63.26, 63.21, 57.30, 55.30, 20.36, 16.48, 16.40, 16.20 ppm. ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 21.48 ppm.

Diethyl((4-chlorophenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4e



Masse molaire = 367.79 g/mol ; **Formule brute** : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3\text{P}$; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 115.4 °C ; **Rdt** = 92% ; **R_f** = 0.57 (CH_2Cl_2) ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 – 7.25 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.55 – 6.44 (m, 2H), 4.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.26 – 3.91 (m, 3H), 3.90 – 3.71 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 – 1.13 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 143.75, 143.55, 134.73, 134.69, 133.66, 133.61, 129.73, 129.18, 129.11, 128.79, 128.75, 127.93, 113.96, 63.48, 63.39, 63.32, 63.23, 56.78, 54.79, 20.37, 16.49, 16.41, 16.31, 16.23 ppm. ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 22.69 ppm.

Diethyl((4-nitrophenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4f



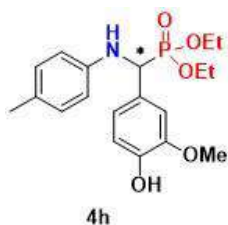
Masse molaire = 378.35 g/mol ; **Formule brute** : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; **Aspect** : poudre jaune ; **T_f** = 154.2 °C ; **Rdt** = 94% ; **R_f** = 0.53 (CH_2Cl_2) ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 – 4.67 (m, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 3H), 4.11 – 3.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 147.58, 144.68, 144.21, 143.35, 143.15, 129.86, 128.68, 128.62, 128.44, 123.74, 113.93, 63.81, 63.71, 63.48, 63.39, 57.25, 55.19, 16.47, 16.39, 16.30, 16.23 ppm. ^{31}P NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 20.94 ppm.

Diethyl((4-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4g



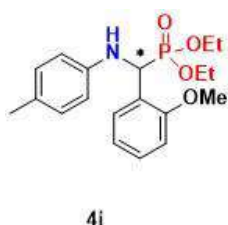
Masse molaire = 363.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₆NO₄P ; **Aspect** : aiguilles jaunâtres ; **T_f** = 100.8 °C ; **Rdt** = 98% ; **R_f** = 0.52 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 4H), 6.54 – 6.47 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 23.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.95 (dp, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 5 MHz, CDCl₃) δ 159.30, 159.27, 144.14, 143.99, 129.65, 128.99, 128.93, 127.91, 127.88, 127.58, 114.06, 114.04, 63.23, 63.17, 63.16, 63.11, 56.48, 55.22, 54.97, 20.34, 16.47, 16.42, 16.29, 16.23 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ = 23.03 ppm.

Diethyl((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4h



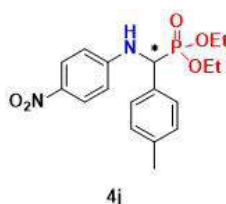
Masse molaire = 379.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₆NO₅P ; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 140.0 °C ; **Rdt** = 93% ; **R_f** = 0.54 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 6.99 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 3H), 6.85 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 22.3 Hz, 2H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.95 (dtd, *J* = 10.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.72 (ddq, *J* = 10.1, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 146.91, 145.52, 145.45, 144.23, 144.08, 129.65, 127.73, 127.66, 121.06, 120.99, 114.49, 114.44, 114.41, 114.07, 110.30, 110.22, 63.27, 63.20, 56.95, 55.98, 55.44, 20.35, 16.48, 16.42, 16.30, 16.25 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ = 23.46 ppm.

Diethyl((2-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate 4i



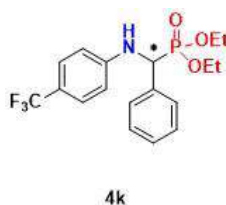
Masse molaire = 363.37 g/mol ; **Formule brute** : C₁₉H₂₆NO₄P ; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 101.1 °C ; **Rdt** = 89% ; **R_f** = 0.51 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 6.99 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 3H), 6.85 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.56 – 6.47 (m, 2H), 4.74 – 4.45 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (ddq, *J* = 10.1, 8.2, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 146.87, 145.53, 144.23, 144.08, 129.65, 127.66, 121.06, 120.99, 114.49, 114.06, 110.31, 77.36, 77.04, 76.72, 63.26, 63.20, 56.95, 55.98, 55.44, 20.35, 16.48, 16.42, 16.30, 16.25 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ = 22.99 ppm.

Diethyl (((4-nitrophenyl)amino)(*p*-tolyl)methyl)phosphonate 4j



Masse molaire = 378.35 g/mol ; **Formule brute** : C₁₈H₂₃N₂O₅P ; **Aspect** : poudre jaune ; **T_f** = 113.0 °C ; **Rdt** = 92% ; **R_f** = 0.50 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.04 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.17 – 7.15 (dd, 2H), 7.21 – 7.18 (d, 2H), 6.33 – 6.30 (d, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.80 (dd, *J* = 23.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 151.93, 151.86, 139.19, 138.25, 131.38, 129.74, 127.64, 126.05, 112.31, 63.83, 63.75, 63.35, 63.26, 56.17, 54.49, 21.13, 16.45, 16.39, 16.22, 16.15 ppm. **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ = 21.08 ppm.

Diethyl(phenyl((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)methyl)phosphonate 4k



Masse molaire = 387.32 g/mol ; **Formule brute** : C₁₈H₂₁F₃NO₃P ; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 139.6 °C ; **Rdt** = 86% ; **R_f** = 0.53 (CH₂Cl₂) ; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.53 – 7.24 (m, 8H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.30 – 5.18 (m, 1H), 4.87 – 4.70 (m, 1H), 4.26 – 4.03 (m, 2H), 3.94 (dp, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (ddq, *J* = 10.1, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 1.32 (t, *J*

= 7.1 Hz, 2H), 1.18 – 1.05 (td, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 149.00, 148.81, 135.15, 135.11, 128.78, 128.75, 128.25, 128.21, 127.78, 127.71, 126.55, 126.50, 122.92, 120.19, 119.75, 119.32, 113.03, 63.62, 63.53, 63.32, 63.23, 56.65, 54.65, 16.46, 16.38, 16.21, 16.13 ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ = 22.54 ppm.

Diethyl ((4-chlorophenyl)((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)methyl)phosphonate

4l



Masse molaire = 421.77 g/mol ; **Formule brute** : $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{P}$; **Aspect** : poudre blanche ; **T_f** = 110.8 °C ; **Rdt** = 84% ; **R_f** = 0.55 (CH_2Cl_2) ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.47 – 7.25 (m, 5H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 1H), 4.26 – 3.90 (m, 3H), 3.86 – 3.67 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 148.61 ($J_{\text{C-F}}$ = 14.2 Hz), 134.08 (J = 3.9 Hz), 133.78, 129.05 (d, J = 5.4 Hz), 128.98, 126.60 (J = 3.7 Hz, 120.54, 120.11, 113.06, 77.45, 63.57, 63.52, 63.42, 56.13, 54.13, 30.94, 16.47, 16.39, 16.28, 16.21 ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ = 21.87 ppm.

Conclusion générale
&
Perspectives

CONCLUSION GENERALE

Le développement de molécules dans des conditions douces représente un défi majeur dans le domaine de la chimie moderne, notamment en raison de l'importance croissante d'une approche respectueuse de l'environnement.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la recherche et la synthèse de nouveaux composés à intérêt biologique à base d' α -aminophosphonates. Ce travail a permis d'explorer en profondeur les α -aminophosphonates tout en mettant la lumière sur leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques.

L'objectif principal de cette thèse a été atteint. En effet, deux séries de molécules ont été synthétisées, et soumises à l'évaluation biologique et aux tests théoriques. Ça nous a permis de démontrer l'efficacité et la pertinence des α -aminophosphonates et de leur importance.

- ✓ La première série est composée de 15 nouveaux produits d' α -aminophosphonates **2(a-j)** et **4(a-e)**. Les molécules **2(a-j)** ont été synthétisées en impliquant les dérivés de benzaldéhyde, le N-(4-aminophenyl) acétamide et le triethylphosphite tandis que pour les molécules **4(a-e)**, nous avons impliqué les dérivés de benzaldéhydes, anilines substituées ainsi que le triethylphosphite. Nous avons appliqué la réaction à trois composants de Kabachnik-Fields en l'absence de solvant et en présence du liquide ionique triéthyl acétate d'ammonium (TEAA) comme catalyseur.
- ✓ L'activité biologique des molécules synthétisées a été démontrée *via* l'étude *in vitro* des activités antibactérienne et antifongique vis-à-vis de trois bactéries pathogènes à Gram-positif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) et d'un champignon (*Candida albicans* ATCC 10231). Deux antibiotiques standards en guise de médicaments de référence ; la Pénicilline G ainsi que l'Amphotéricine B ; ont été utilisés comme contrôles positifs pour comparer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les résultats obtenus montrent que la plupart des produits synthétisés ont des propriétés inhibitrices intéressantes contre la majorité des souches bactériennes et fongiques testées et que l'inhibition de la croissance

dépend des caractéristiques des souches bactériennes et de la concentration des molécules testées.

- ✓ Une étude théorique par docking moléculaire et DFT a été réalisée. Nous avons utilisé la méthode DFT pour comprendre les propriétés et la réactivité chimique de nouveaux α -aminophosphonates synthétisés. Les calculs de docking moléculaire ont été effectués pour prédire l'activité biologique et étudier les interactions avec la cible biologique. Les prédictions de la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et les propriétés physicochimiques des dérivés synthétisés ont été évalués par le serveur Swiss ADME.
- ✓ D'un autre côté, nous avons également décrit l'optimisation de la synthèse d'une autre série de 12 α -aminophosphonates **4(a-l)** en impliquant divers aldéhydes aromatiques, diverses anilines et la triéthylphosphite et en ajoutant le NaDES (Bet:LA/1:2) (10 mol%) en tant que catalyseur. La synthèse a été effectuée par une voie simple et respectueuse de l'environnement. Les molécules ont été obtenues avec d'excellents rendements.
- ✓ Toutes les structures des nouvelles molécules synthétisées ont été confirmées par la RMN du ^1H , ^{13}C et ^{31}P ainsi que l'IR. Les résultats obtenus par l'analyse élémentaire sont en concordance avec ceux de la spectroscopie.

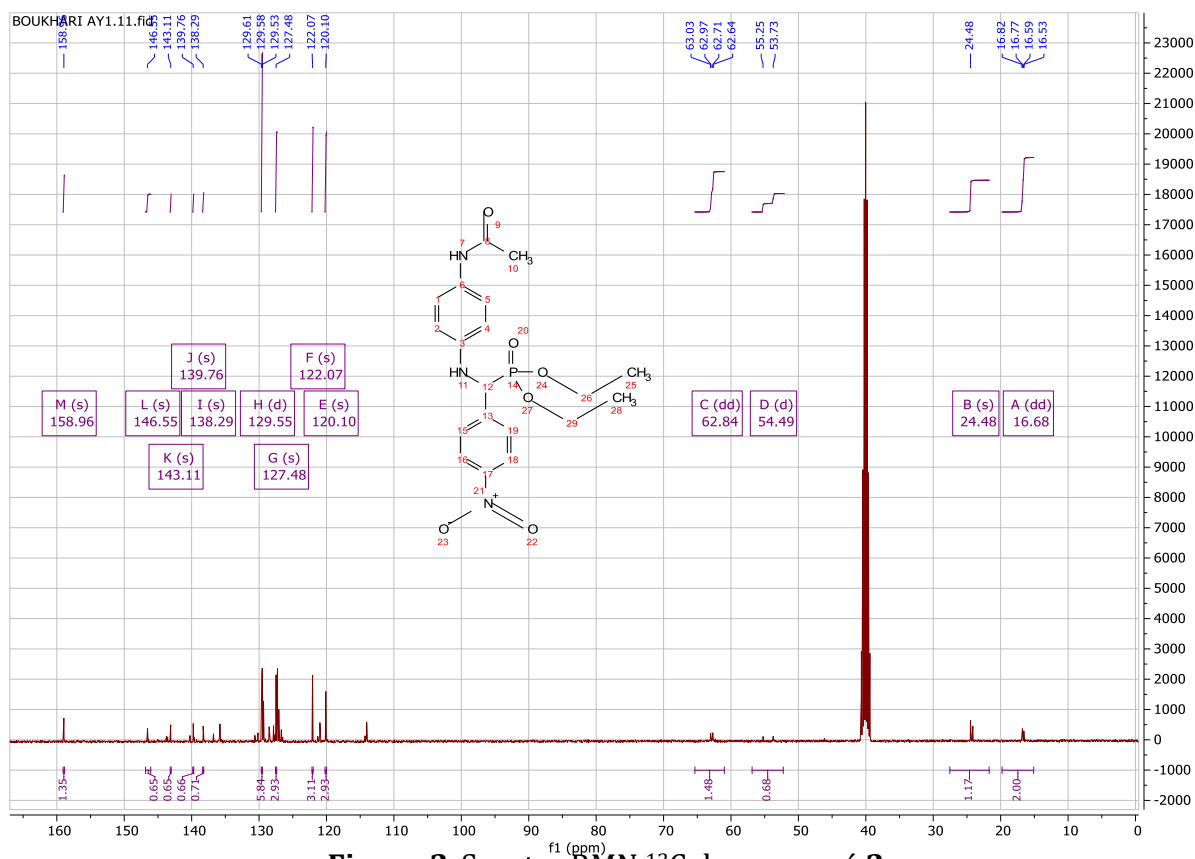
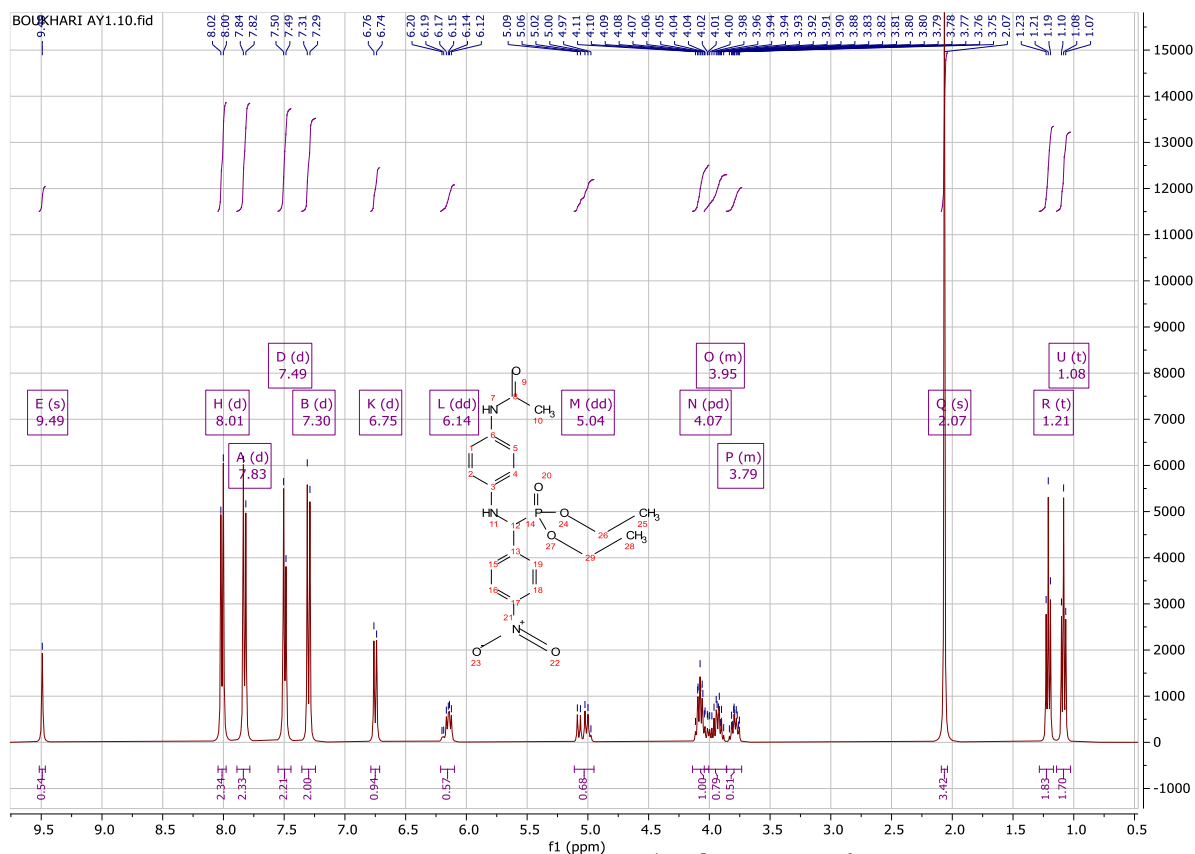
PERSPECTIVES

À la lumière des résultats obtenus, il est essentiel d'explorer les implications futures de cette recherche :

- ❖ Synthèse des complexes des molécules synthétisées avec les différents métaux, en particulier les métaux lourds, les lanthanides ainsi que les actinides et étudier leurs applications dans les domaines de traitement des eaux et de la protection de l'environnement *via* leurs pouvoirs chélateurs et leur efficacité inhibitrice contre la corrosion des métaux.
- ❖ Etude de l'activité anticytotoxique sur des cellules cancéreuses de tous les nouveaux composés synthétisés.
- ❖ Evaluation de l'activité anti-Alzheimer et antioxydante *in vitro* de toutes les molécules synthétisées.
- ❖ La promotion des DES et des NaDES et envisager leur utilisation dans d'autres synthèses connues.
- ❖ Le développement de nouvelles approches qui peuvent satisfaire à un maximum de principes de la chimie verte pour la synthèse de nouvelles molécules ayant des activités biologiques et pharmaceutiques.
- ❖ Tester d'autres activités biologiques potentielles de nos molécules synthétisées.

Annexe

Partie 01 - Spectres de la série 2(a-j) et 4(a-e)



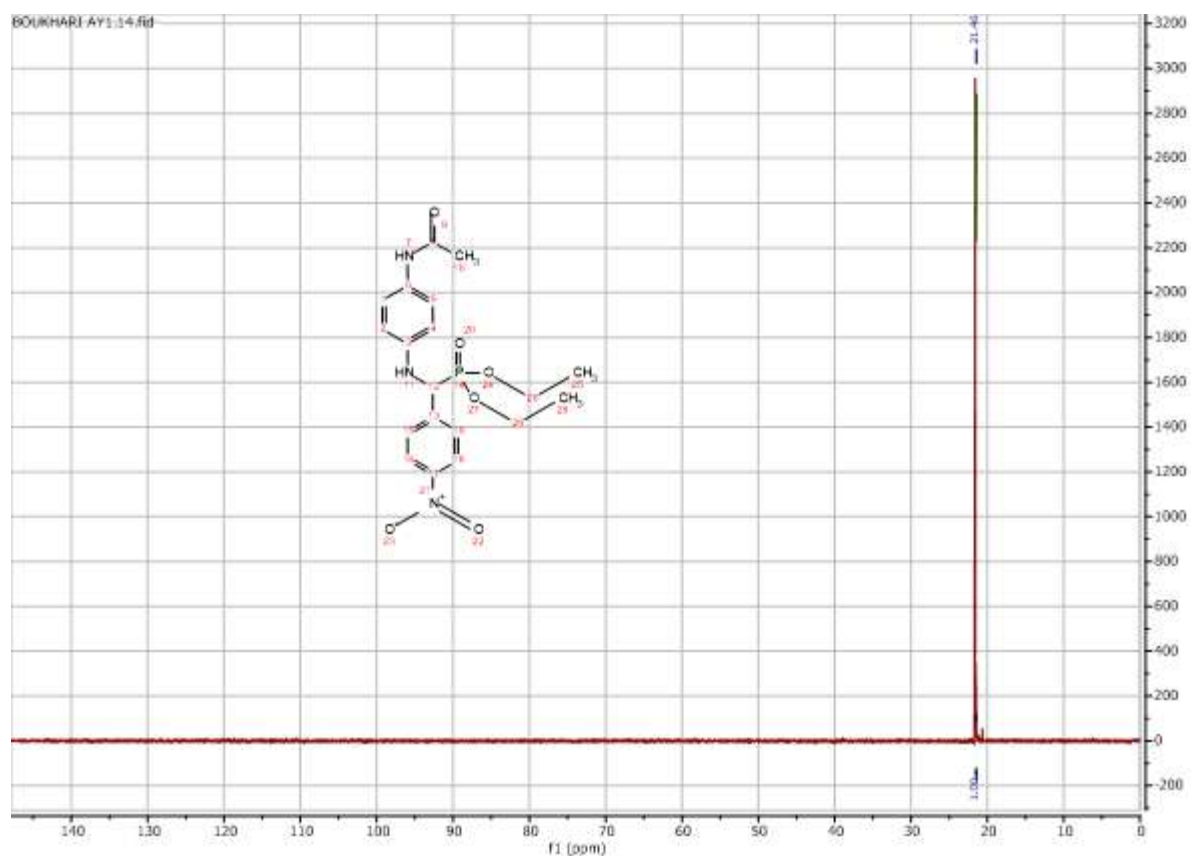


Figure 3. Spectre RMN ^{31}P du composé **2a**

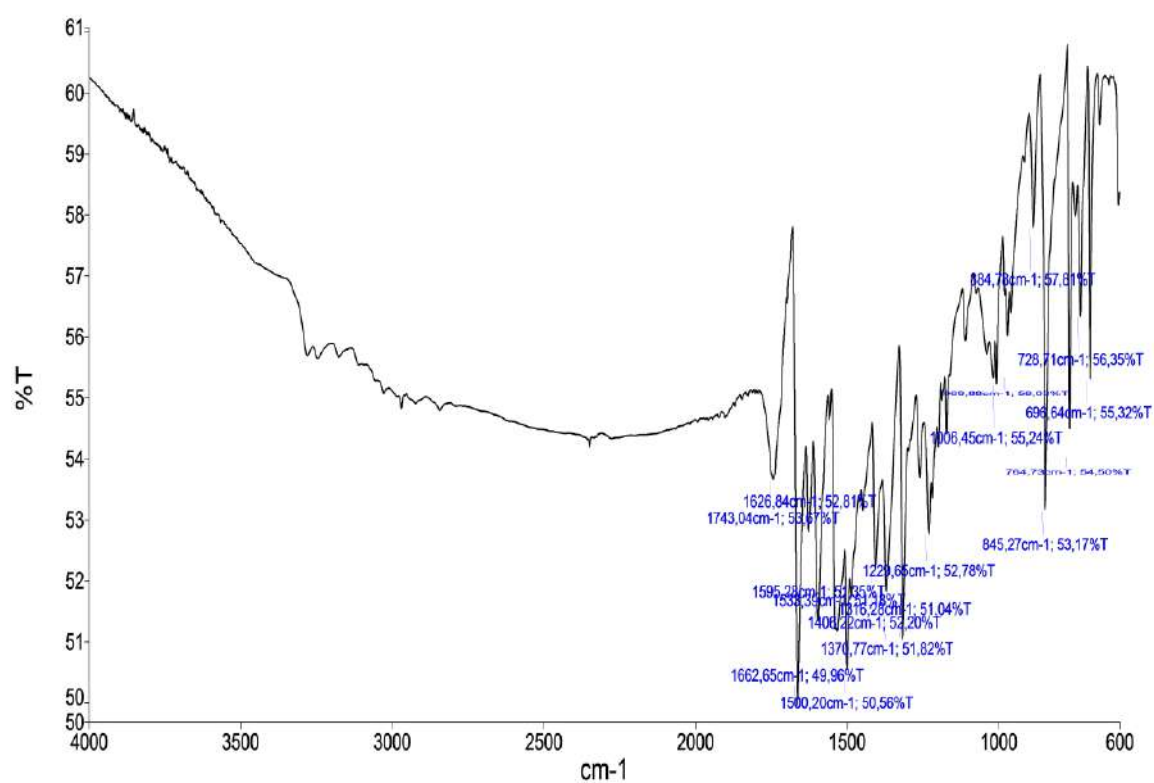


Figure 4. Spectre IR du composé **2a**

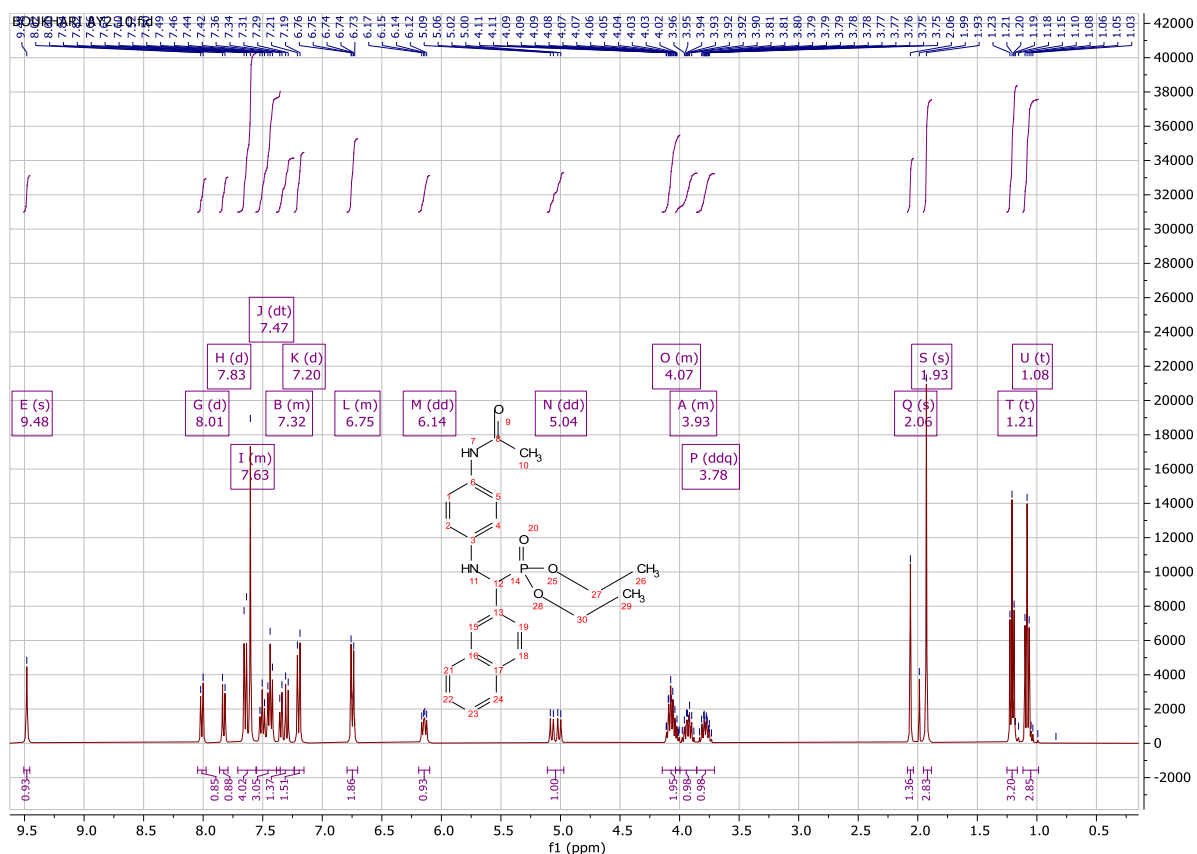


Figure 5. Spectre RMN ^1H du composé 2b

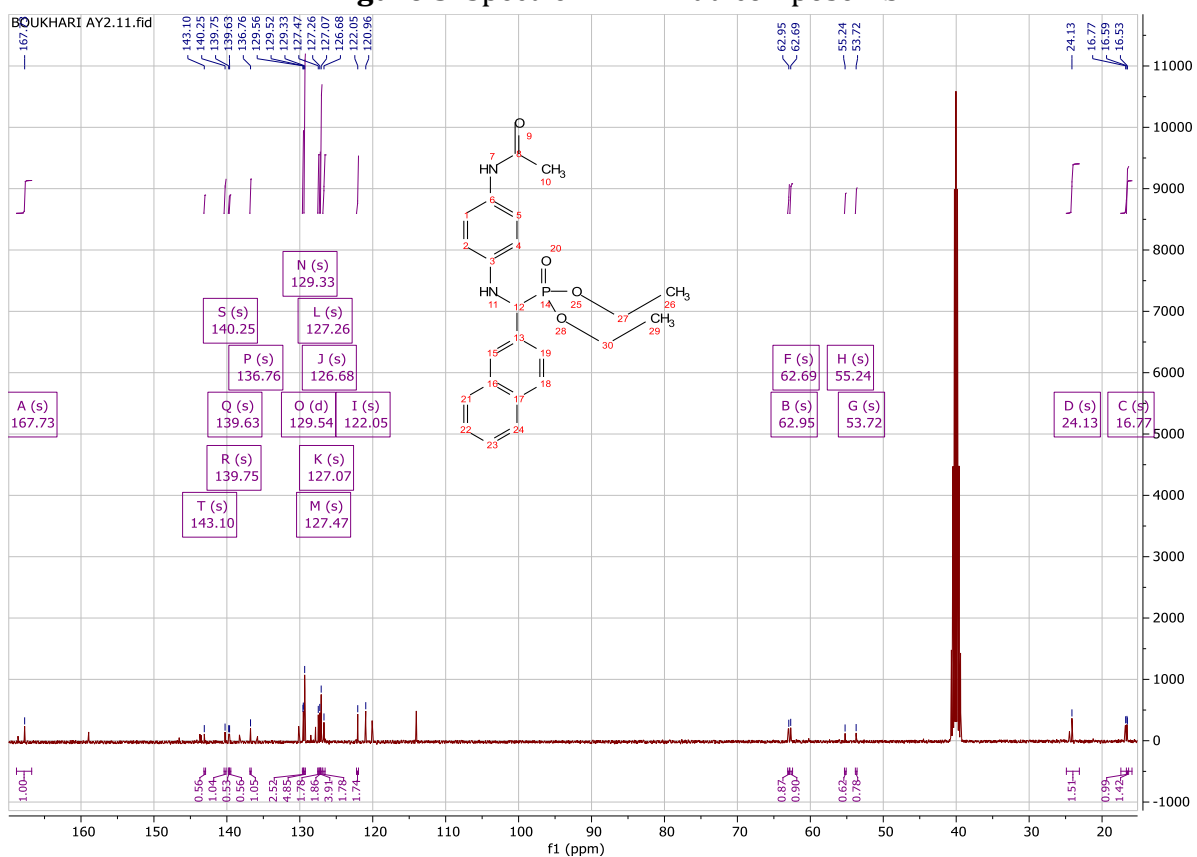


Figure 6. Spectre RMN ^{13}C du composé 2b

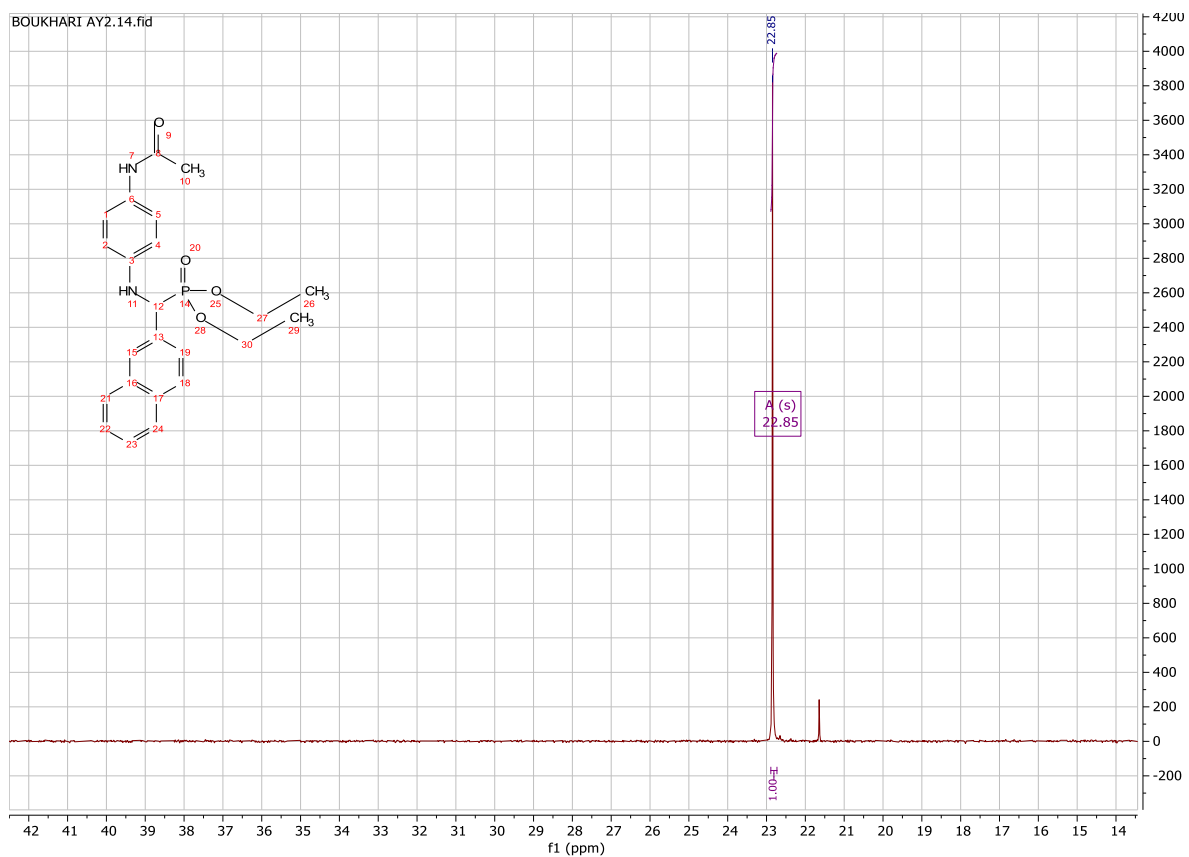
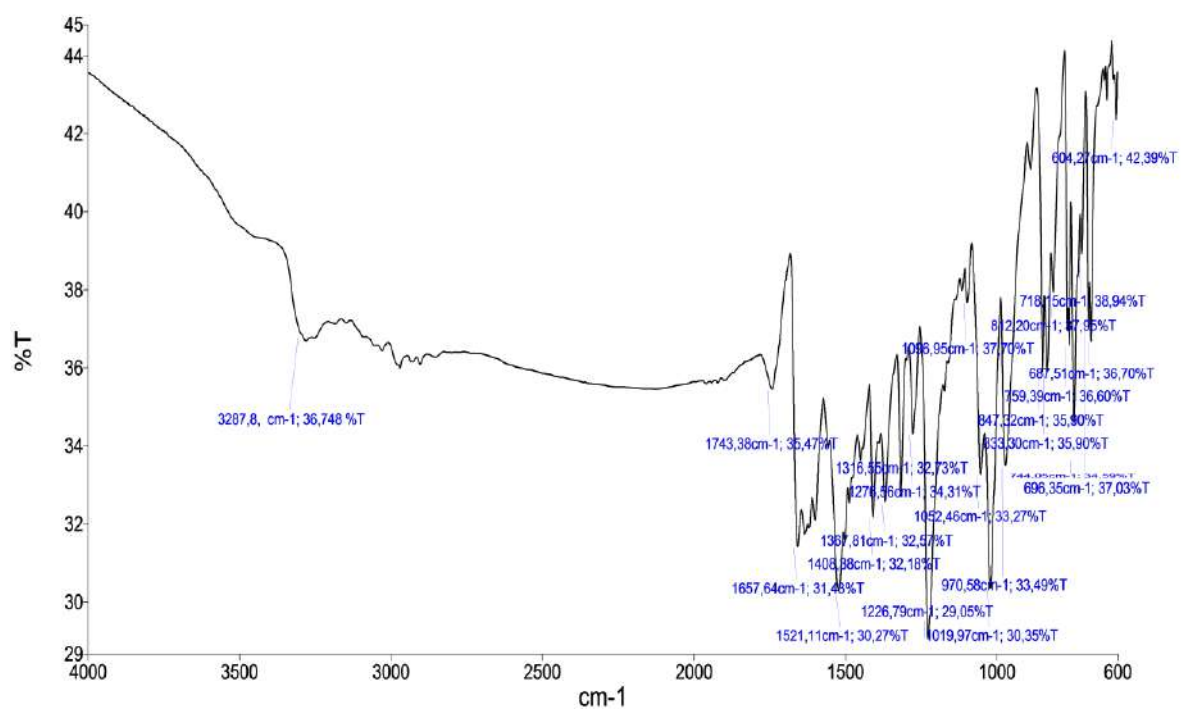
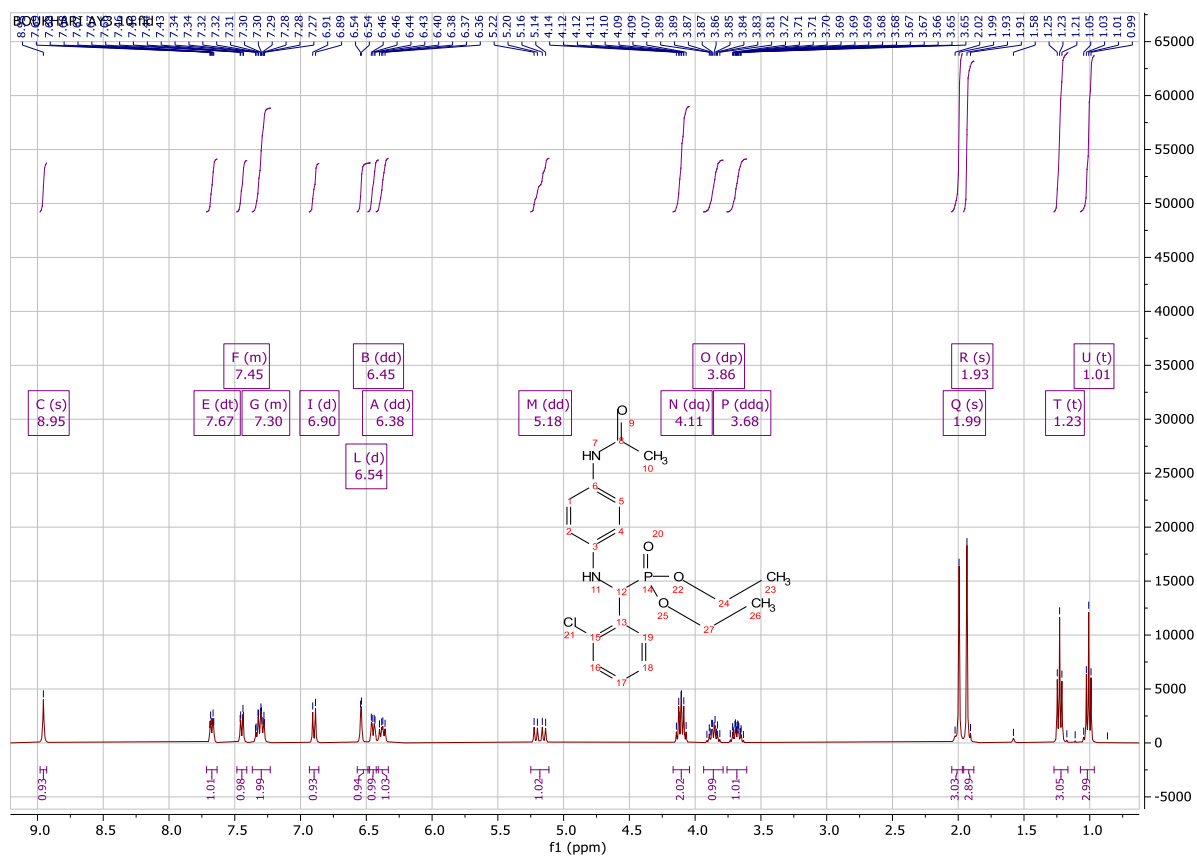
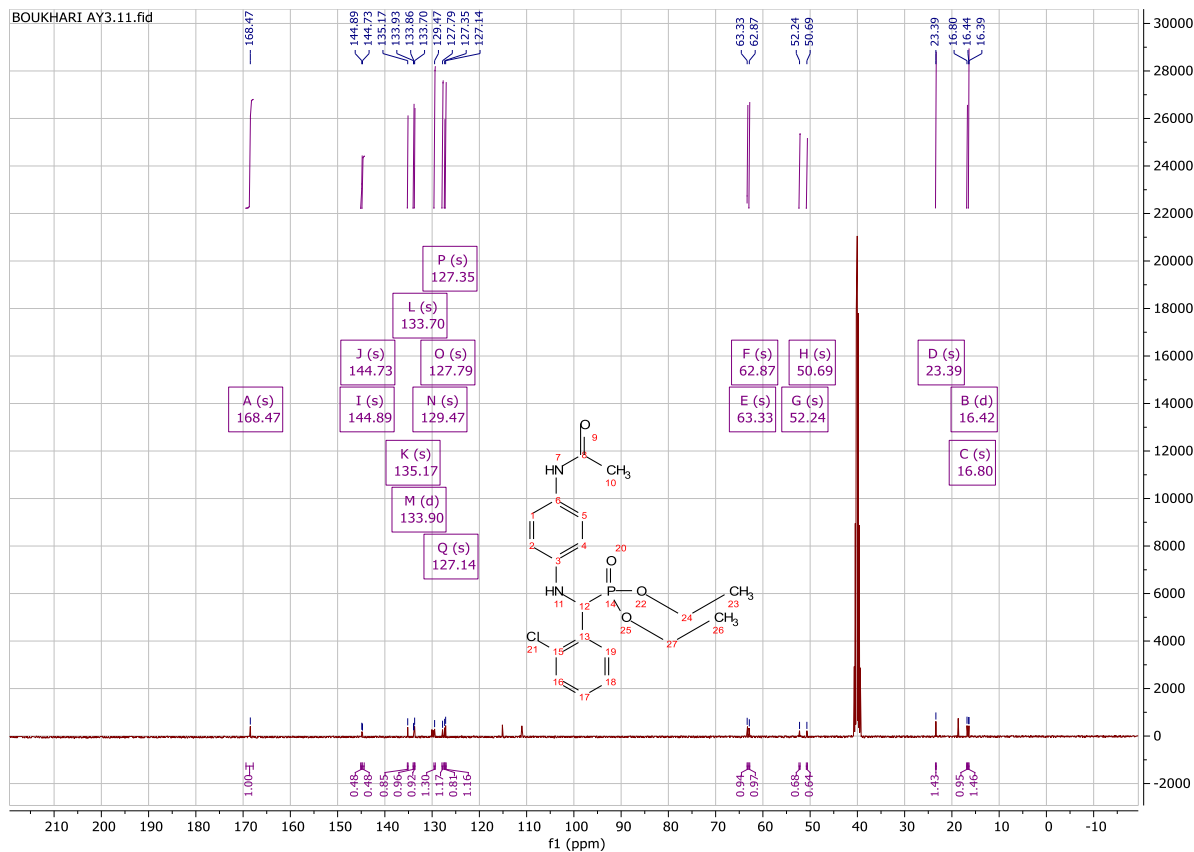
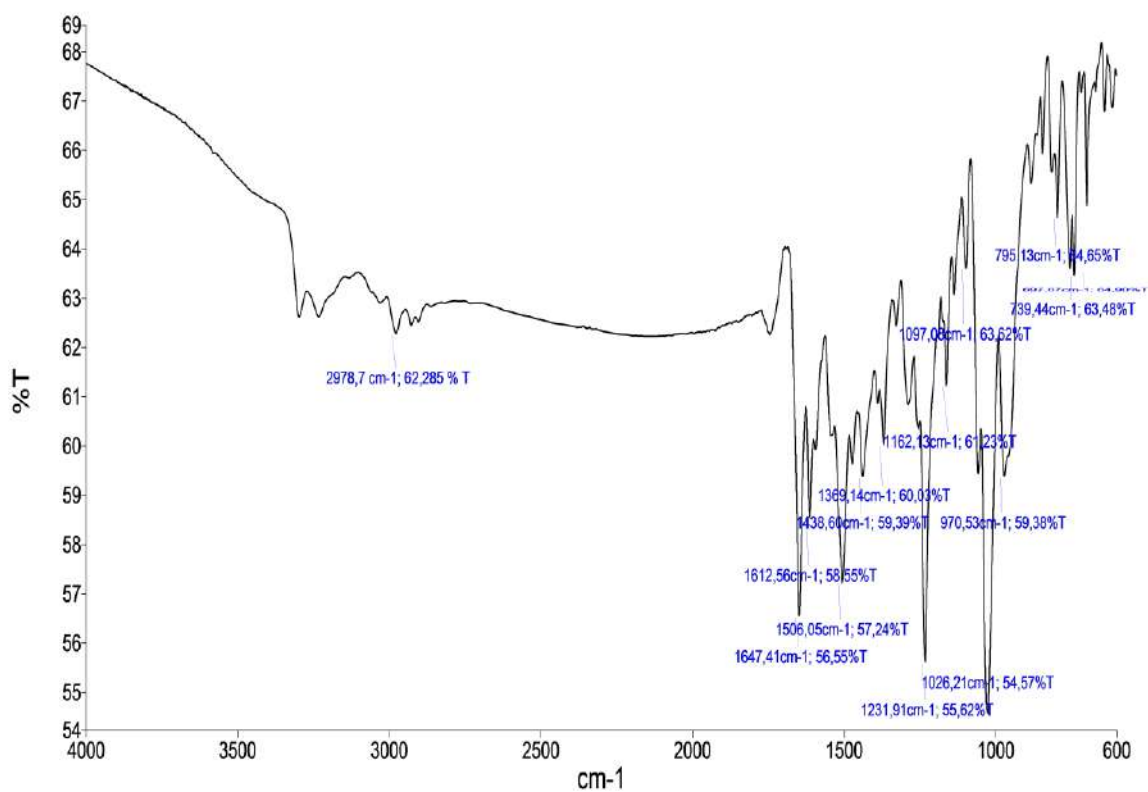
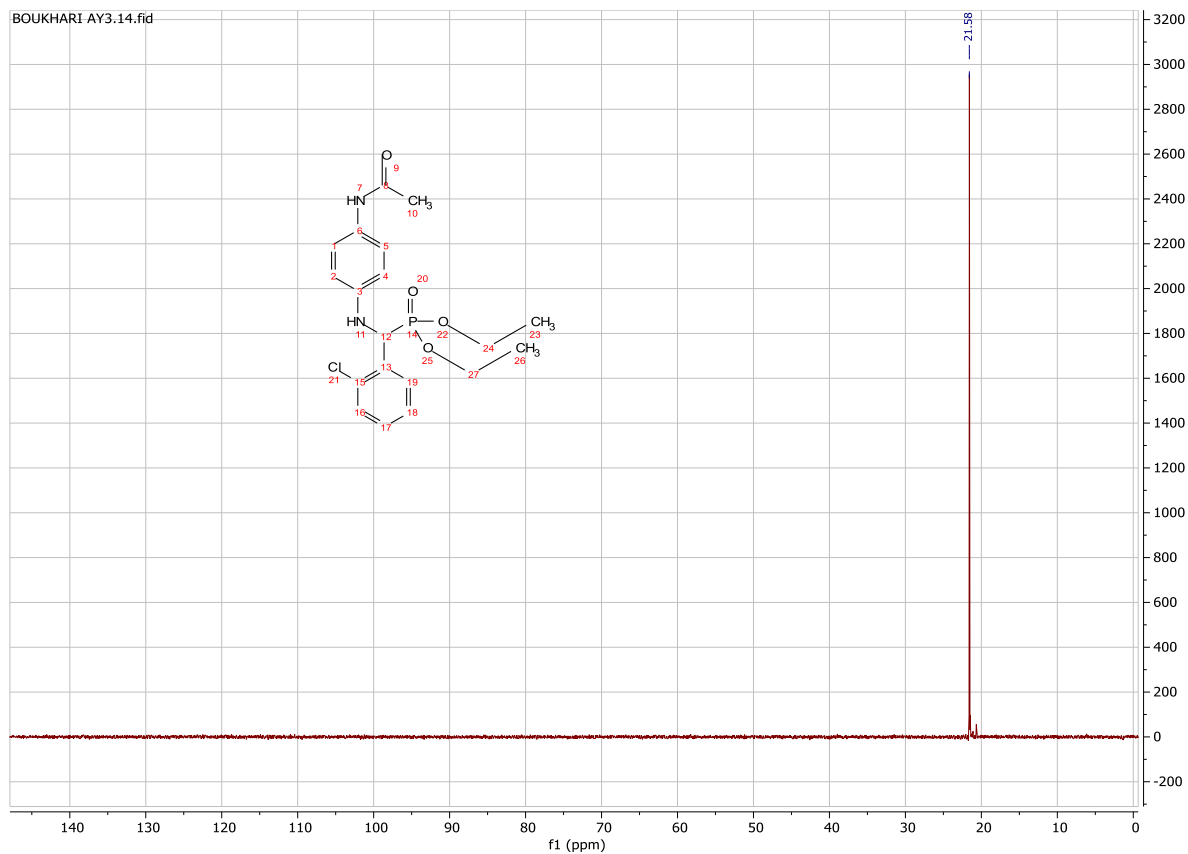
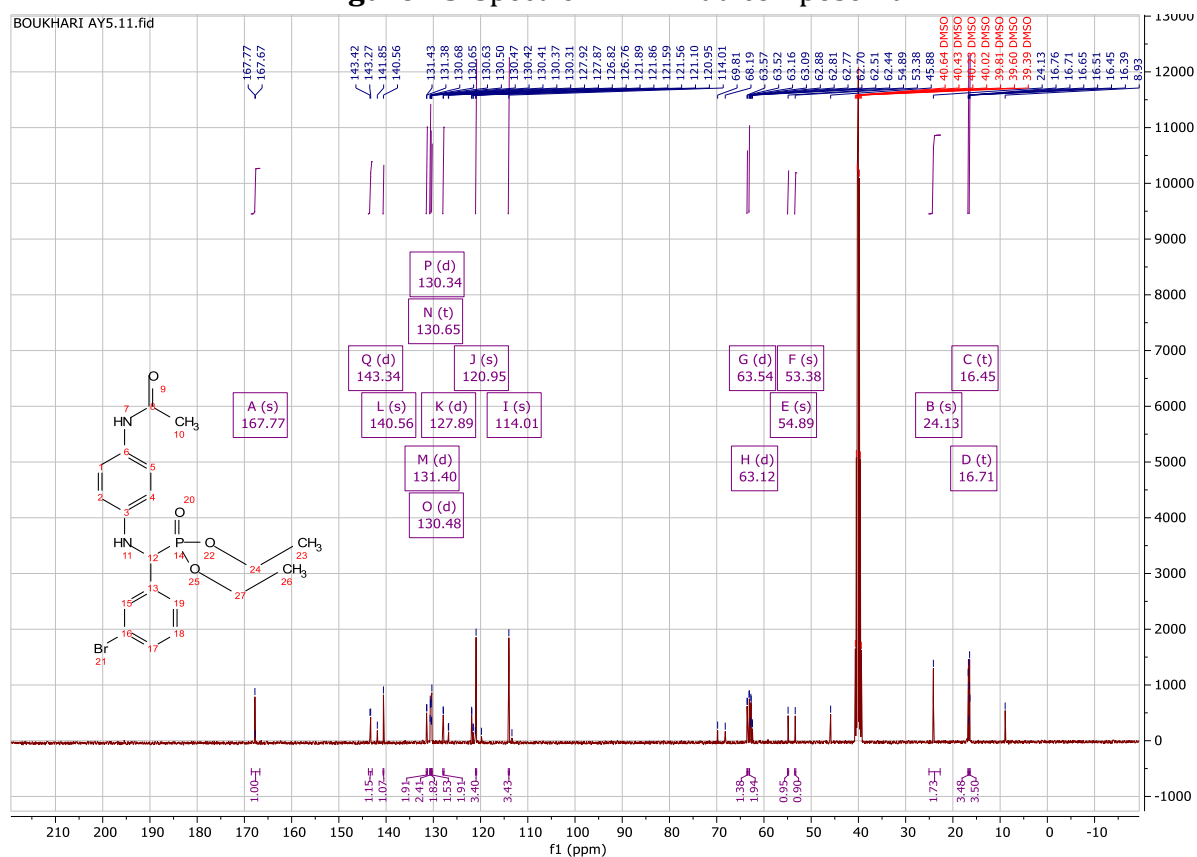
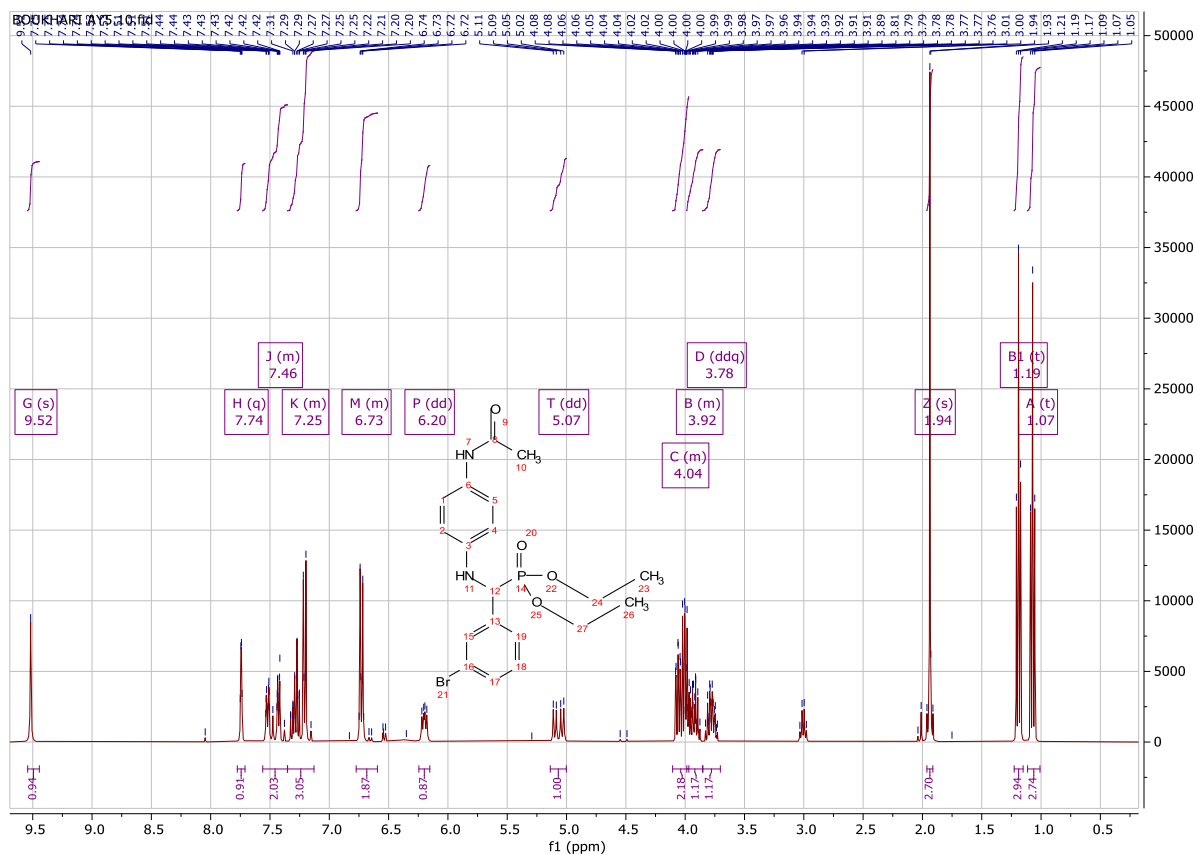
Figure 7. Spectre RMN ^{31}P du composé 2b

Figure 8. Spectre IR du composé 2b

Figure 9. Spectre RMN ^1H du composé **2c**Figure 10. Spectre RMN ^{13}C du composé **2c**





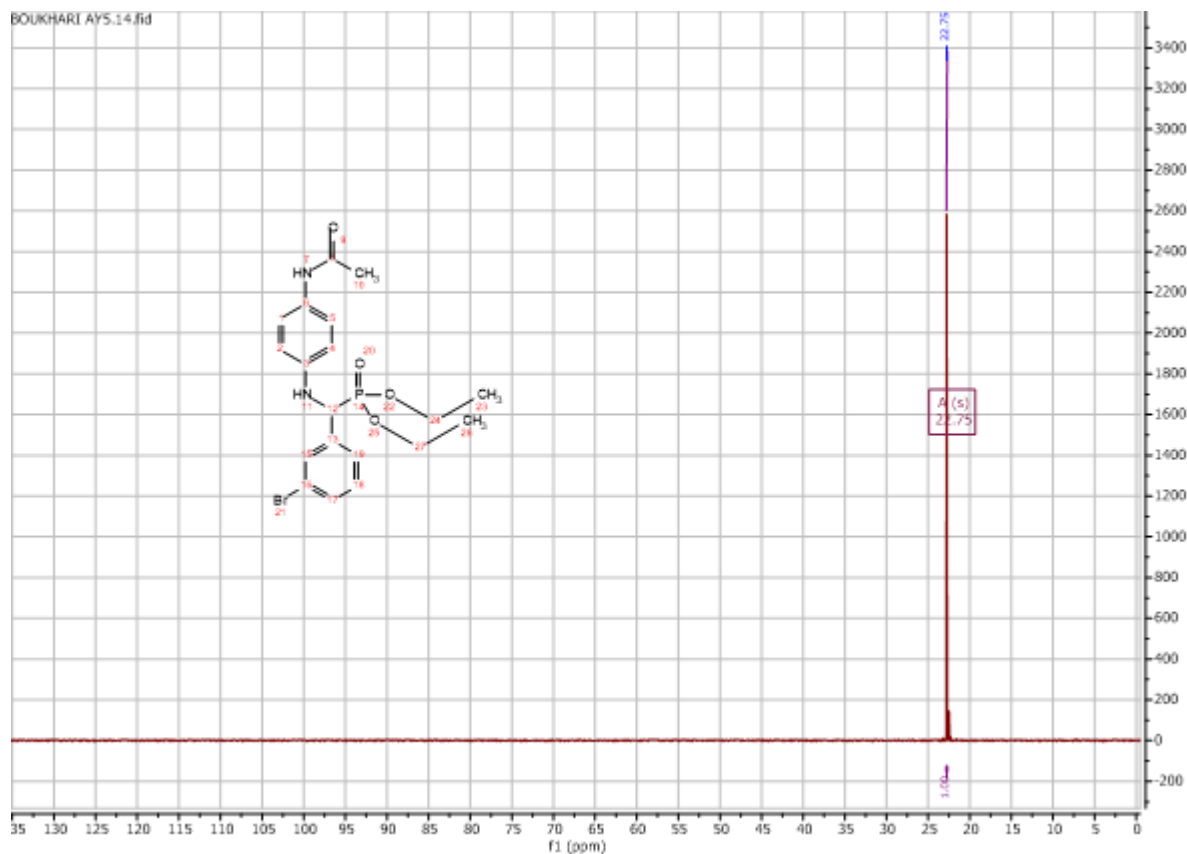


Figure 15. Spectre RMN ^{31}P du composé **2d**

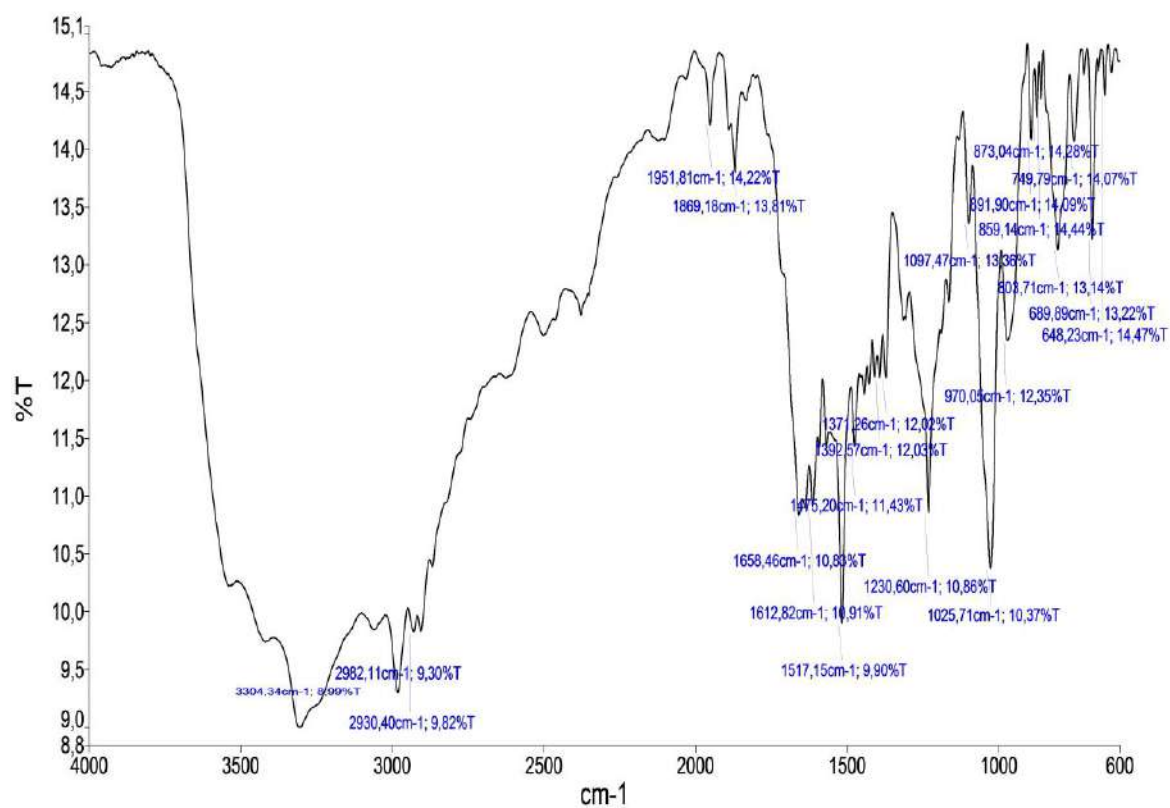


Figure 16. Spectre IR du composé **2d**

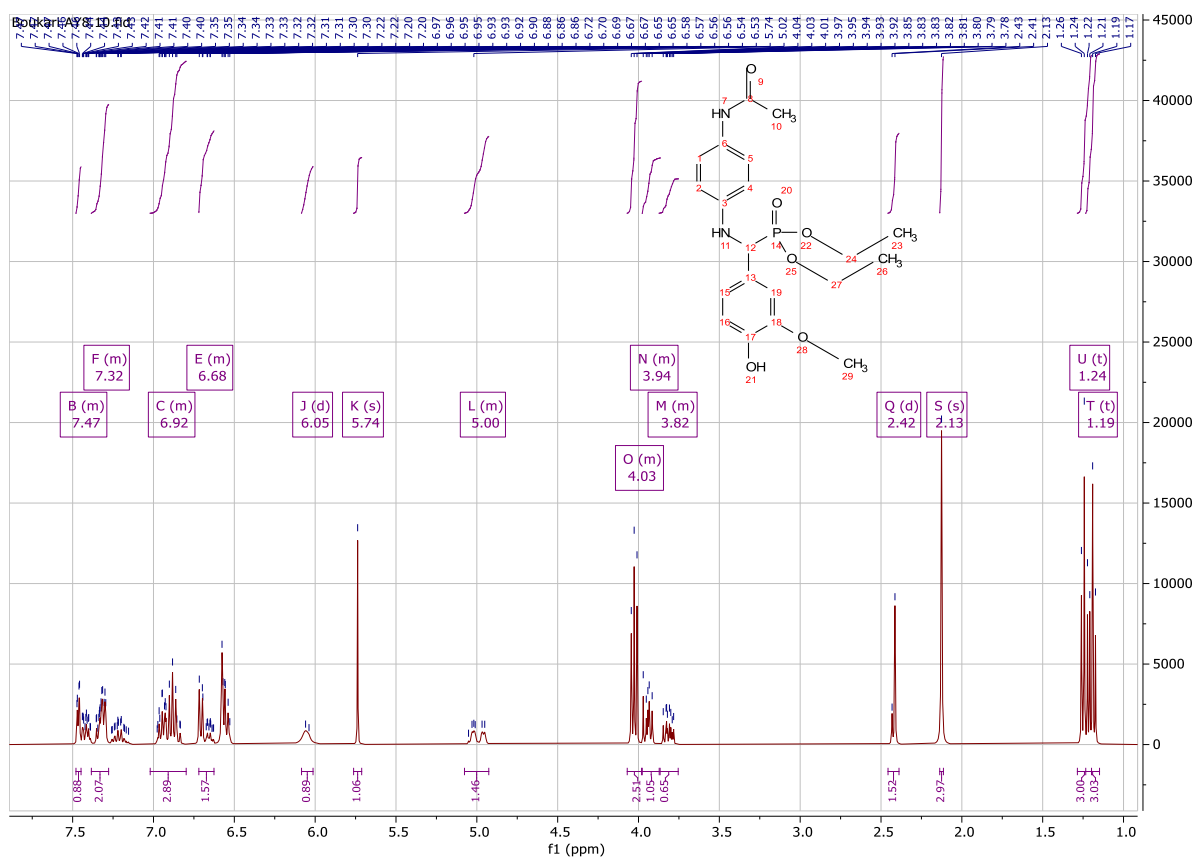


Figure 17. Spectre RMN ^1H du composé 2e

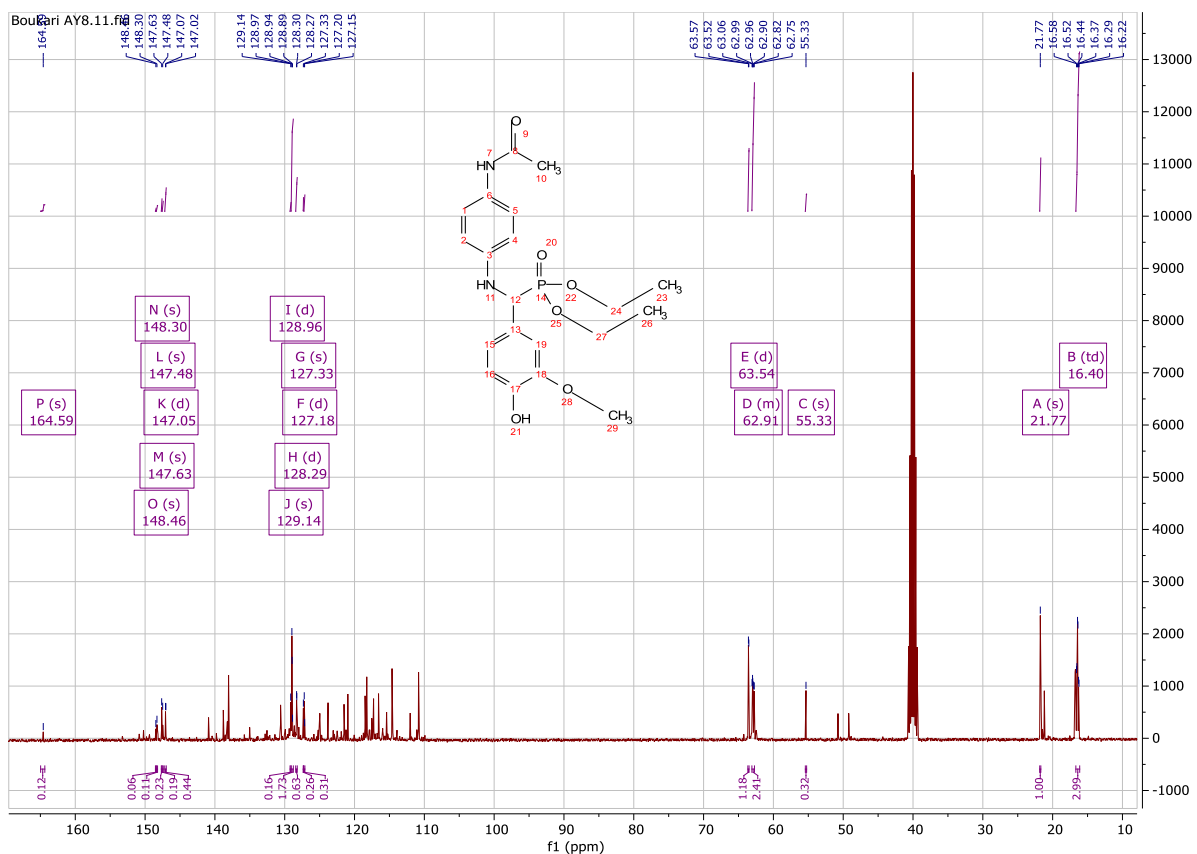
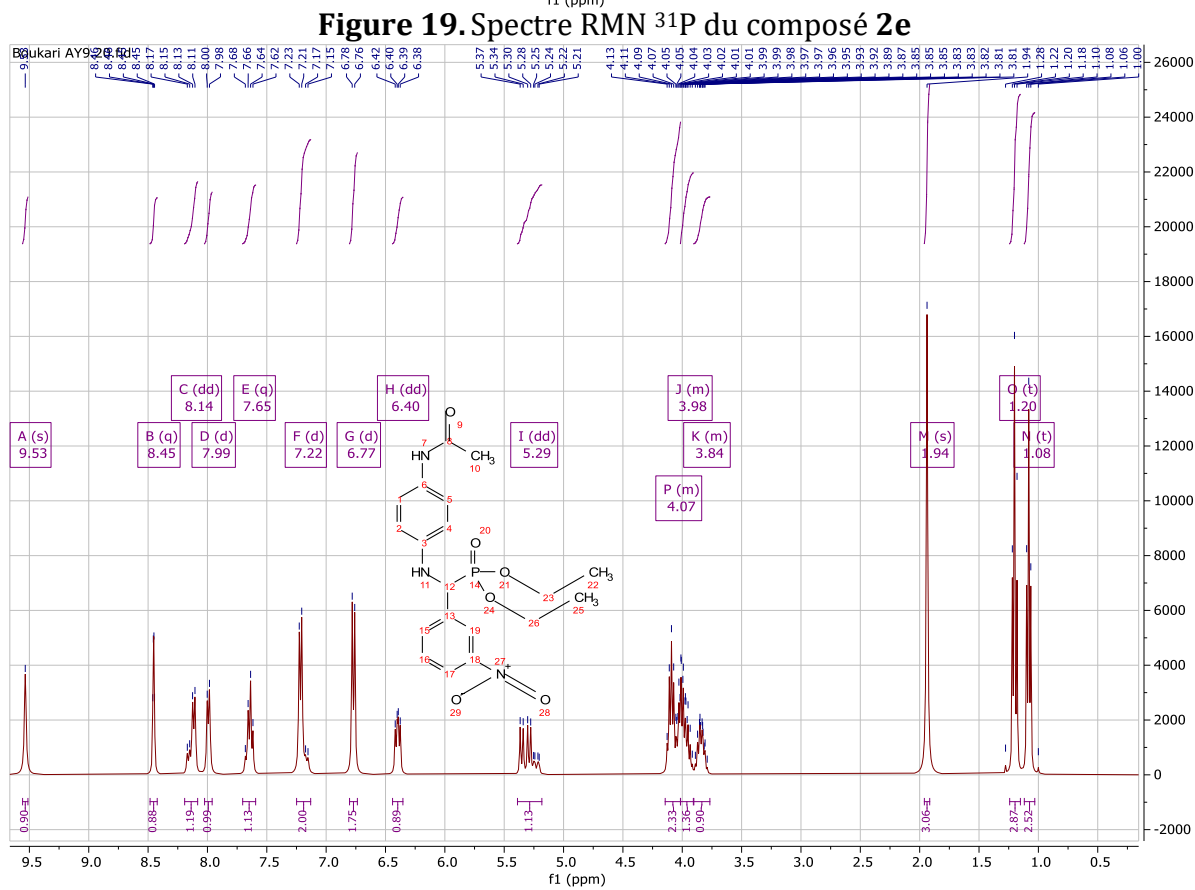
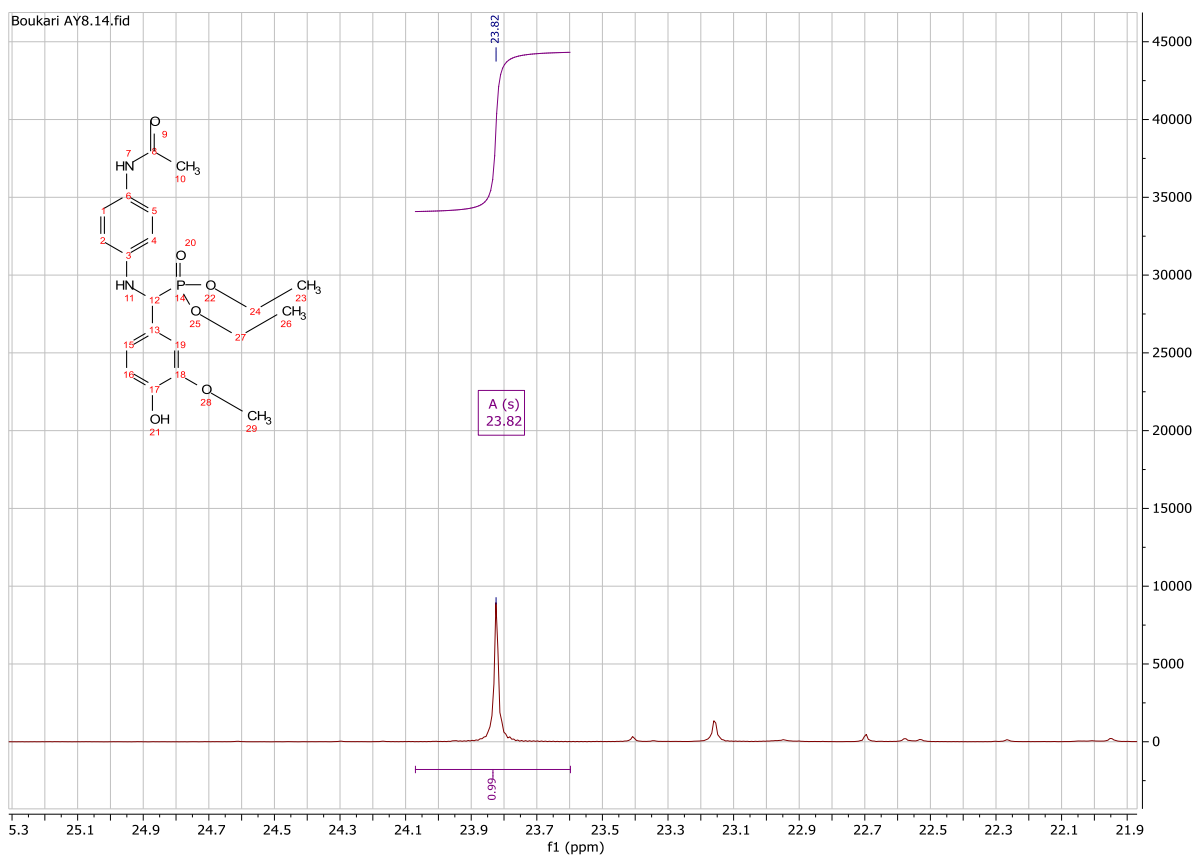
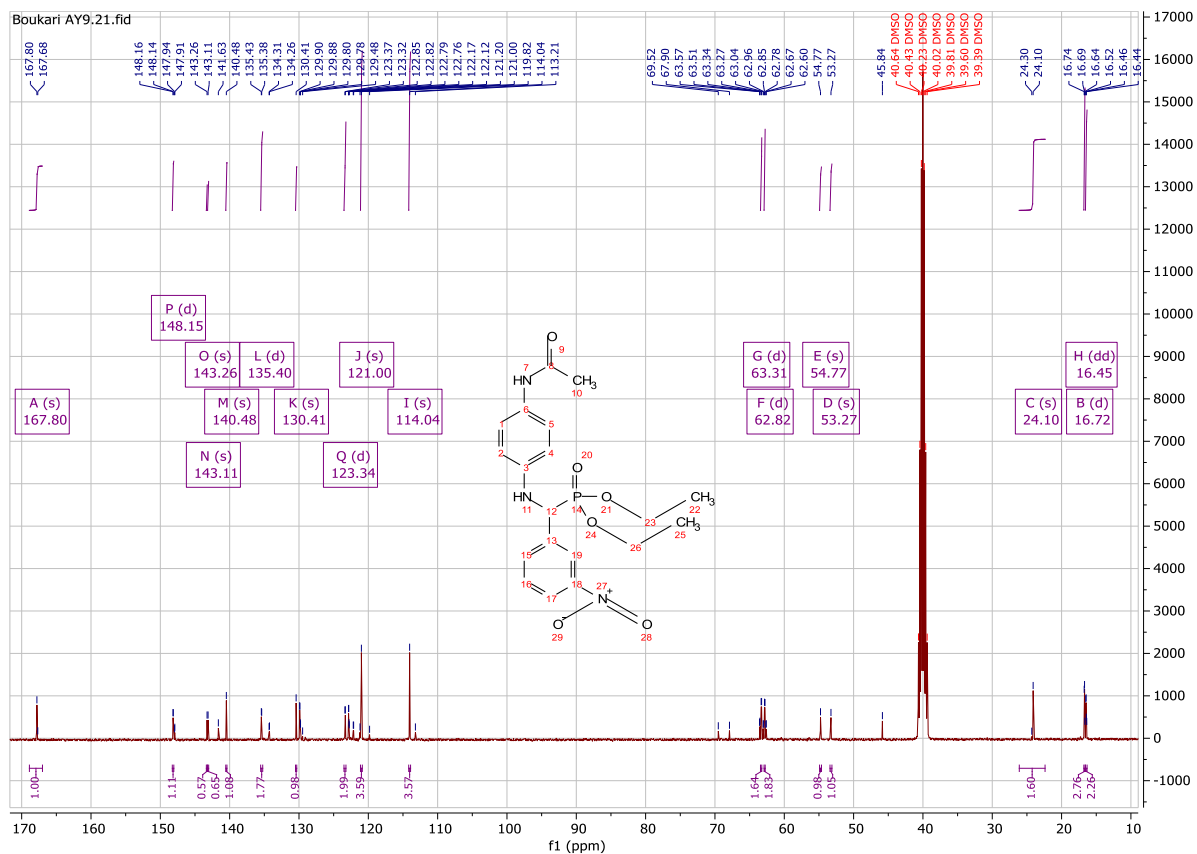
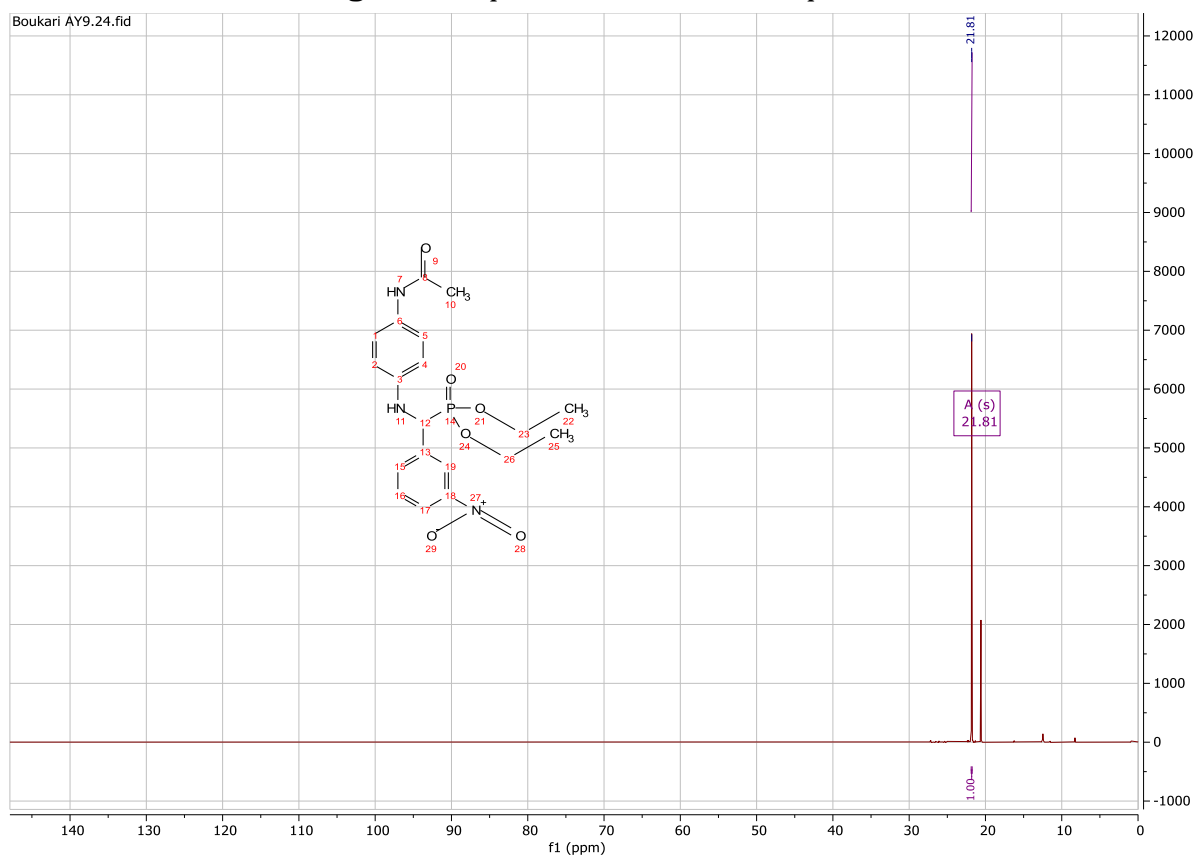
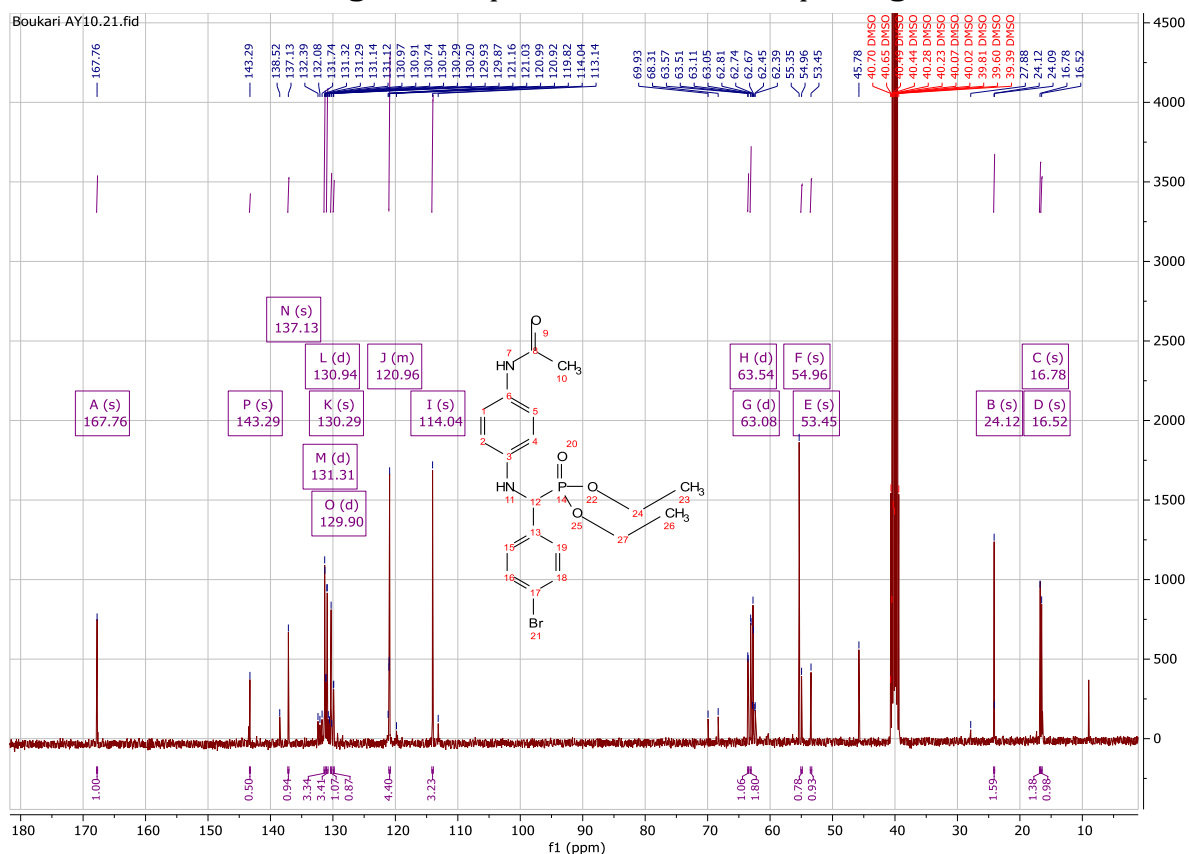
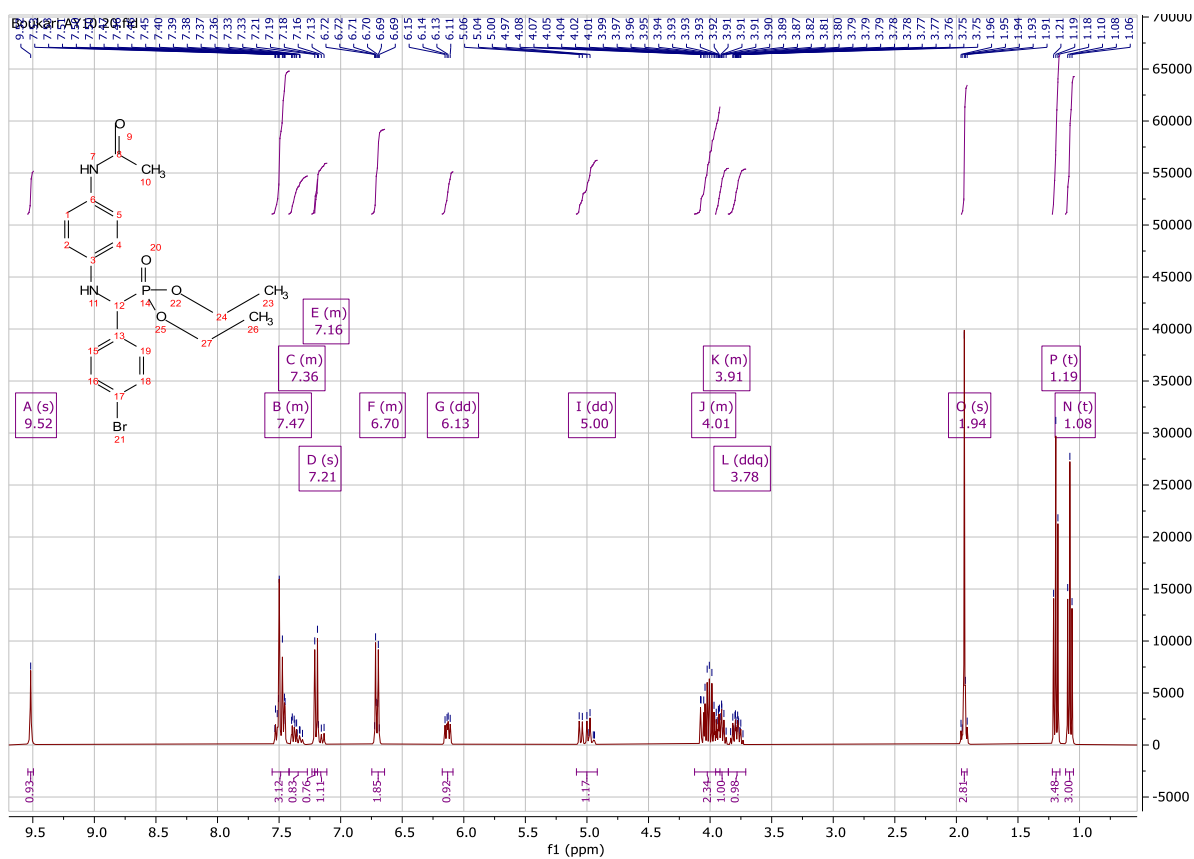


Figure 18. Spectre RMN ^{13}C du composé 2e



Figure 21. Spectre RMN ^{13}C du composé 2fFigure 22. Spectre RMN ^{31}P du composé 2f



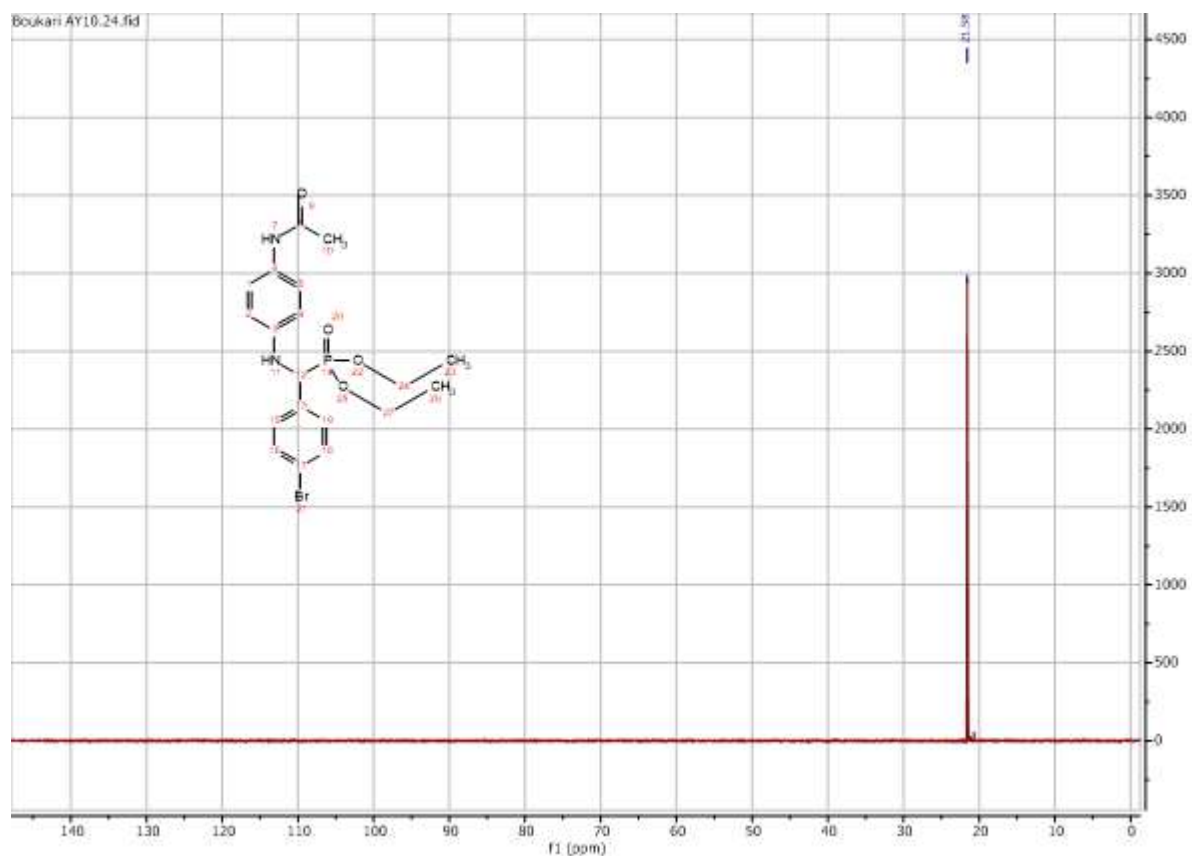
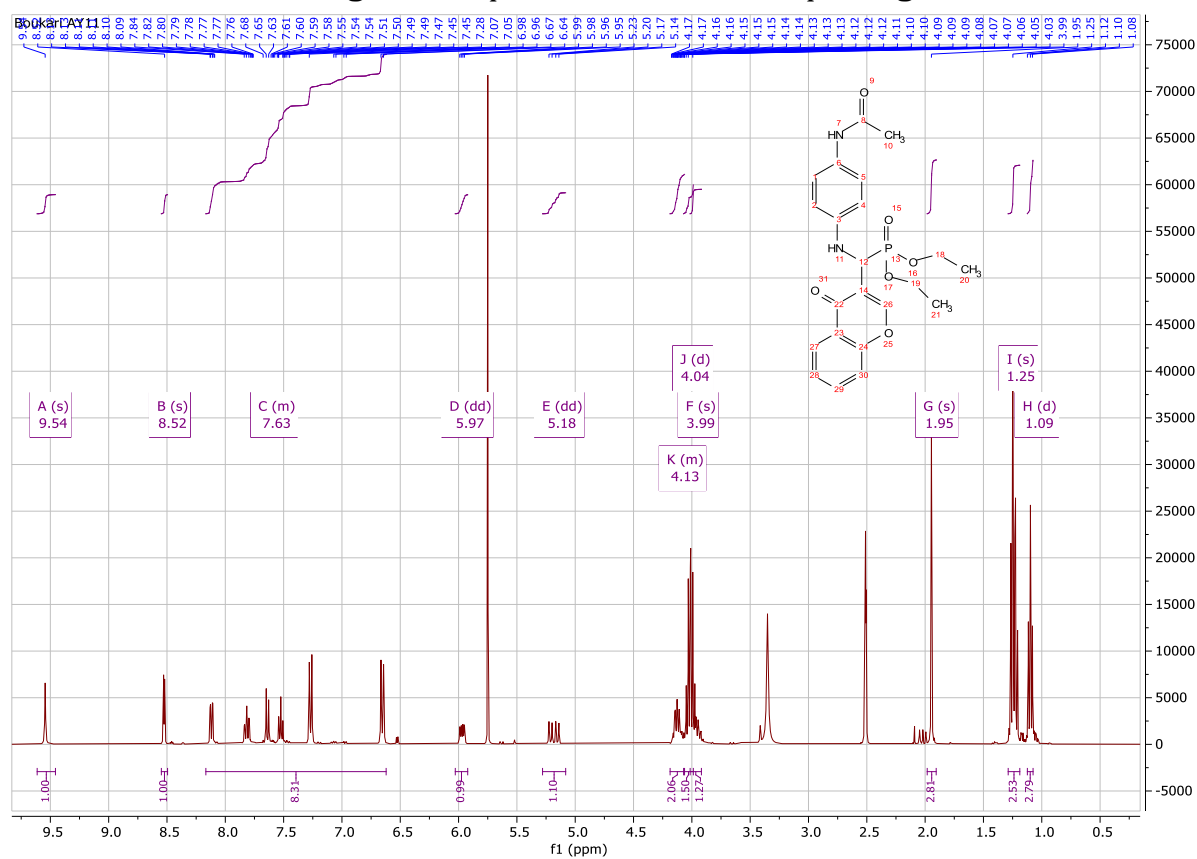
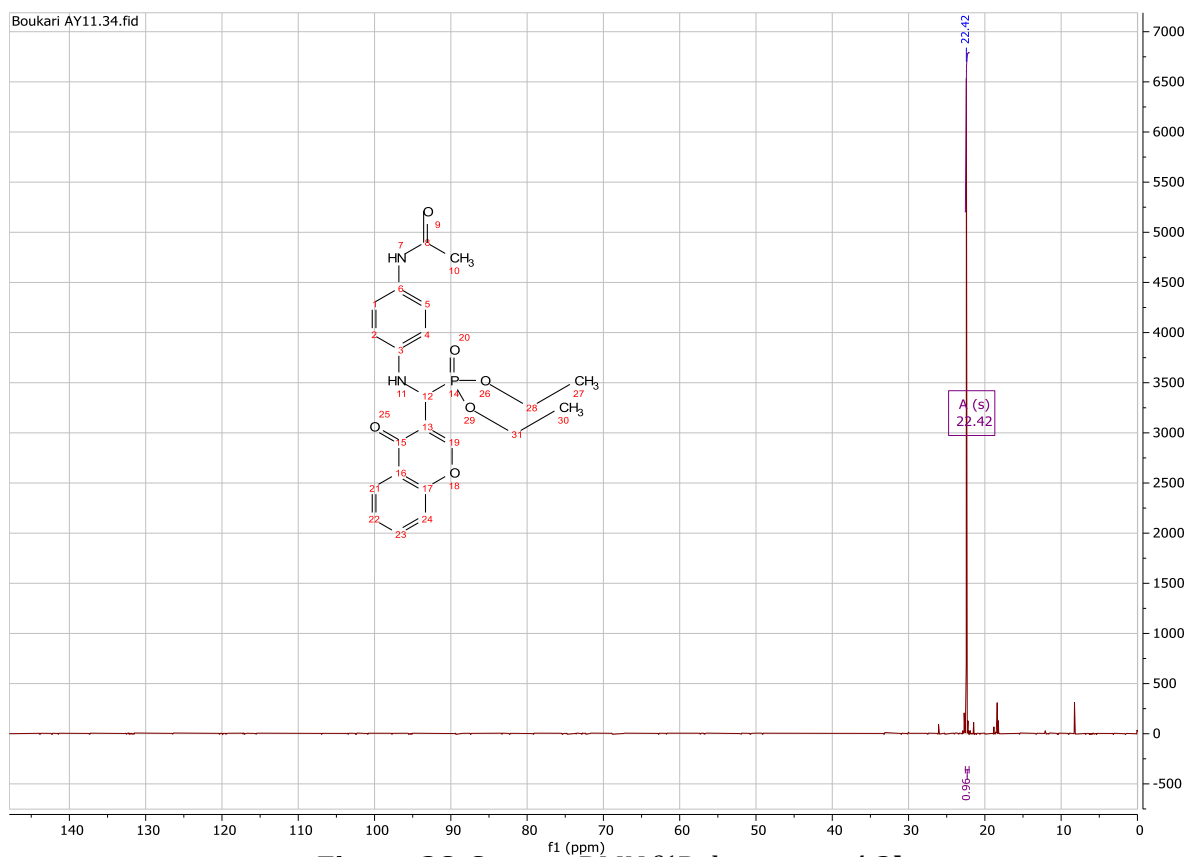
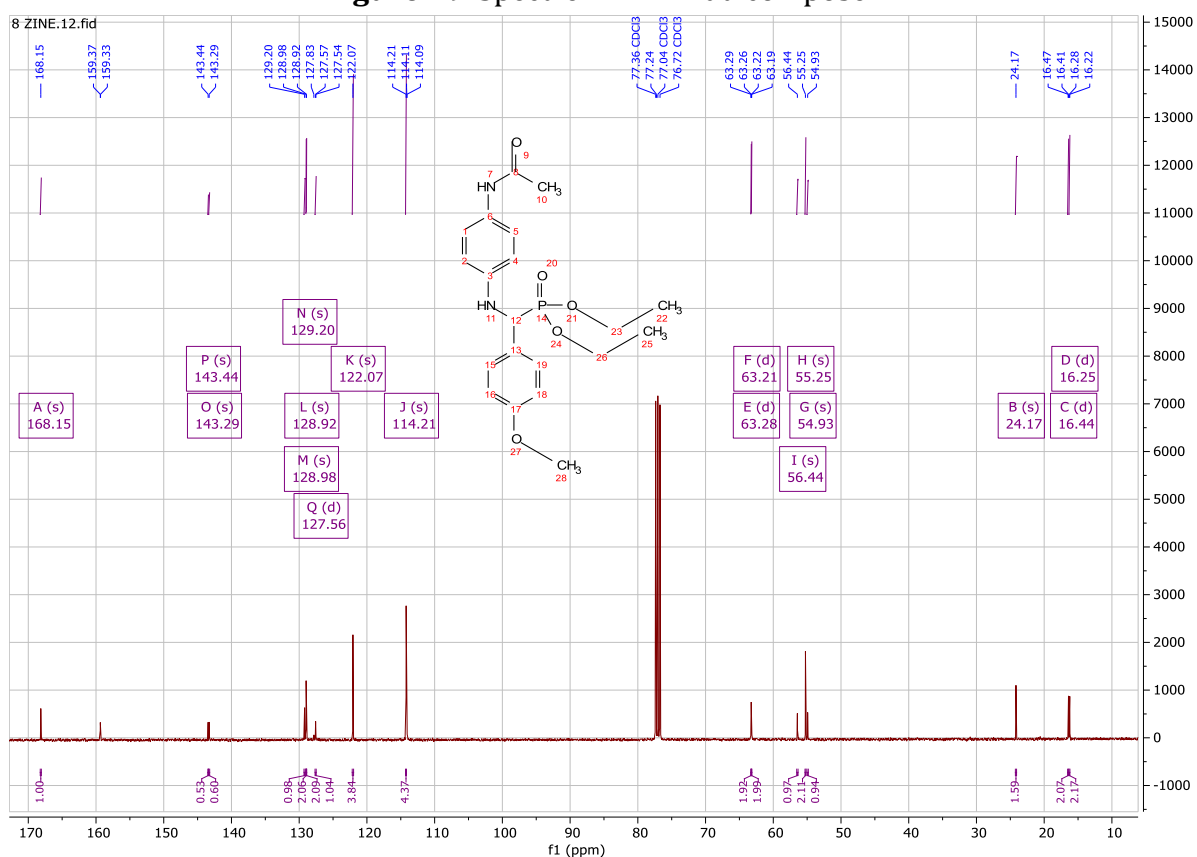
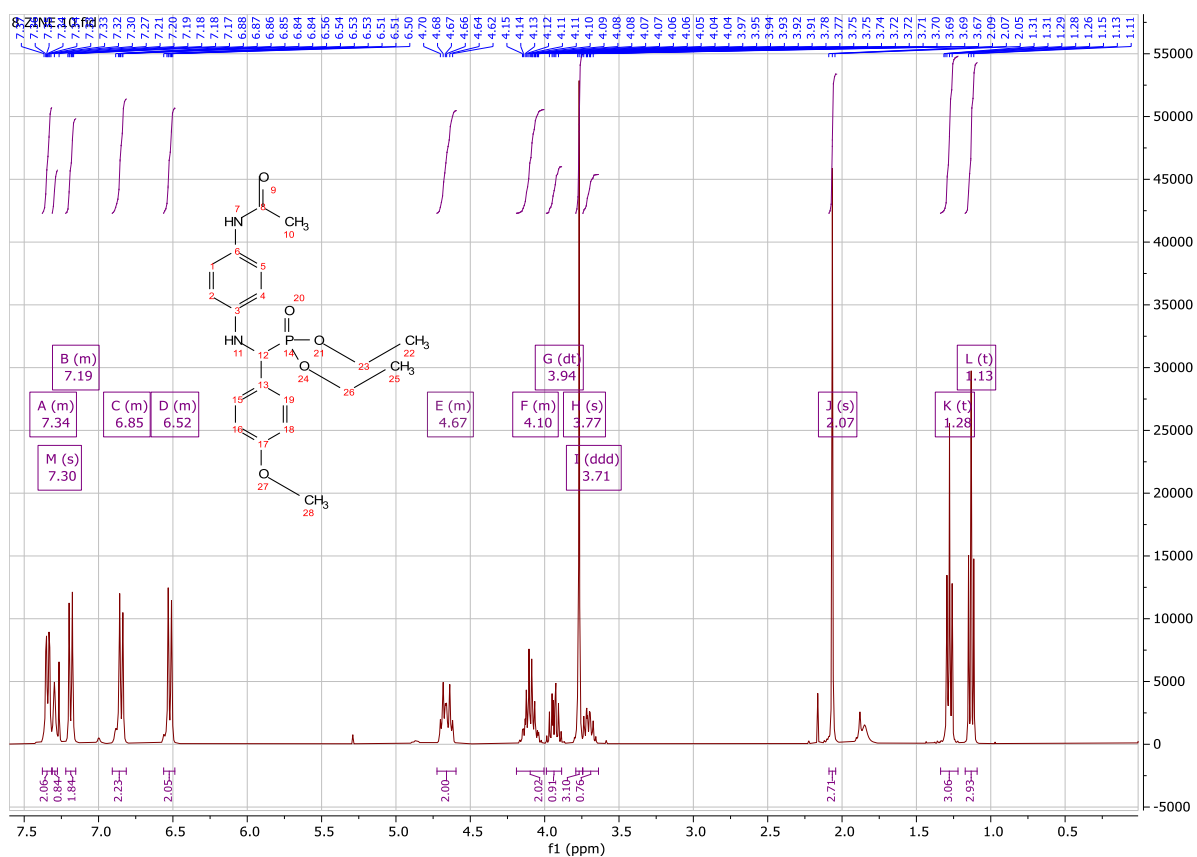
Figure 25. Spectre RMN ^{31}P du composé **2g**Figure 26. Spectre RMN ^1H du composé **2h**

Figure 27. Spectre RMN ^{13}C du composé 2hFigure 28. Spectre RMN ^{31}P du composé 2h



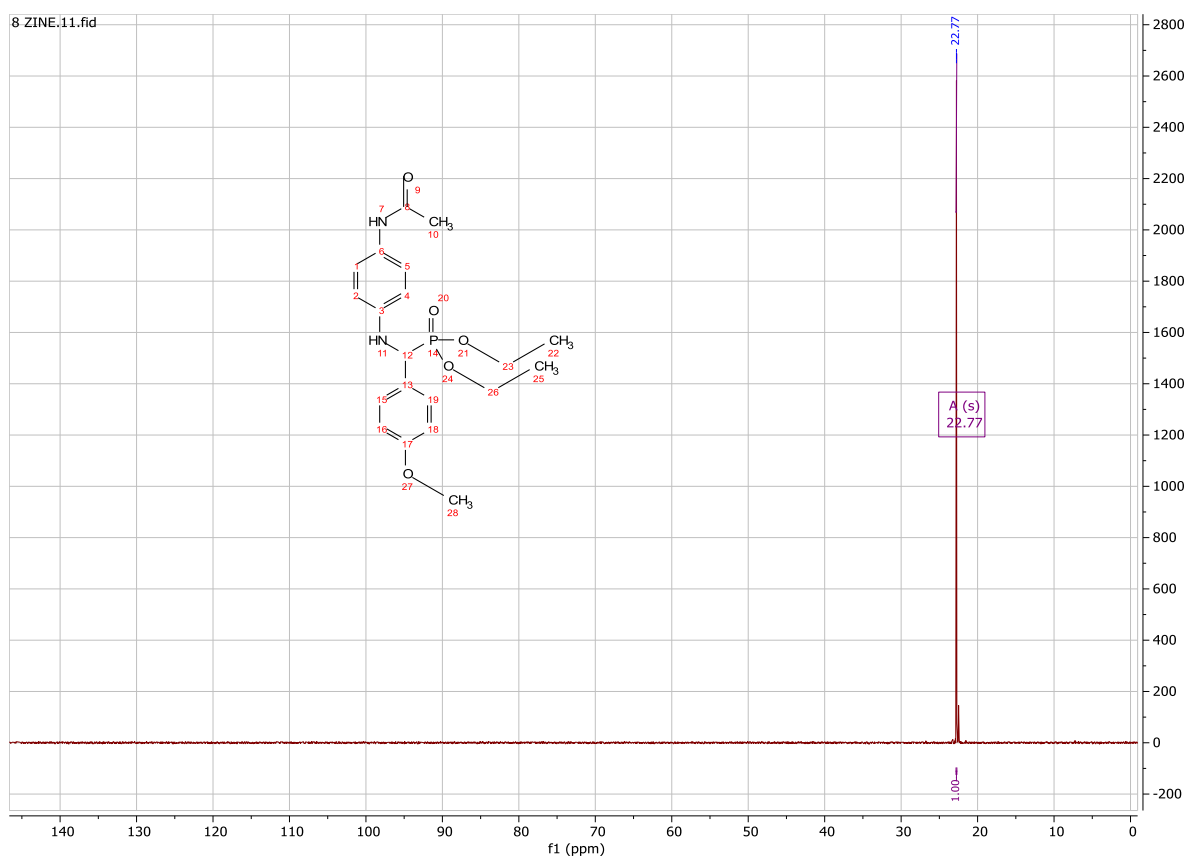


Figure 31. Spectre RMN ^{31}P du composé **2i**

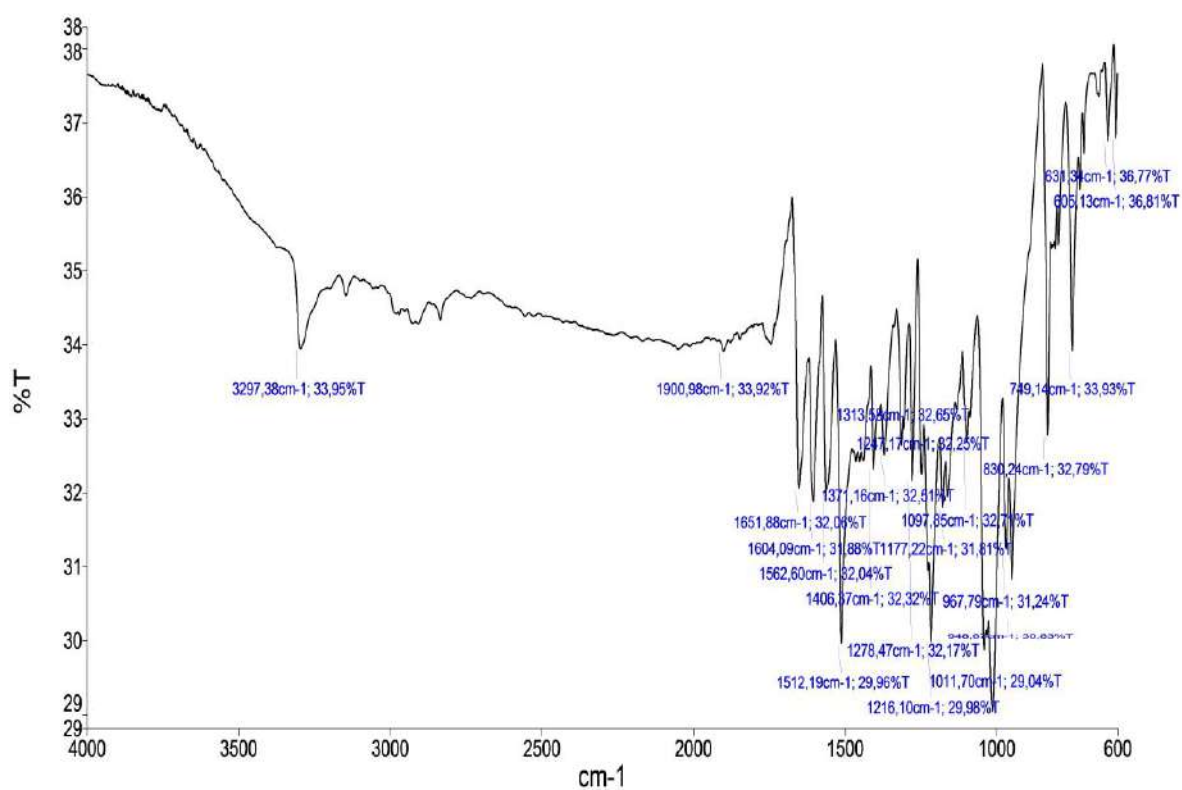
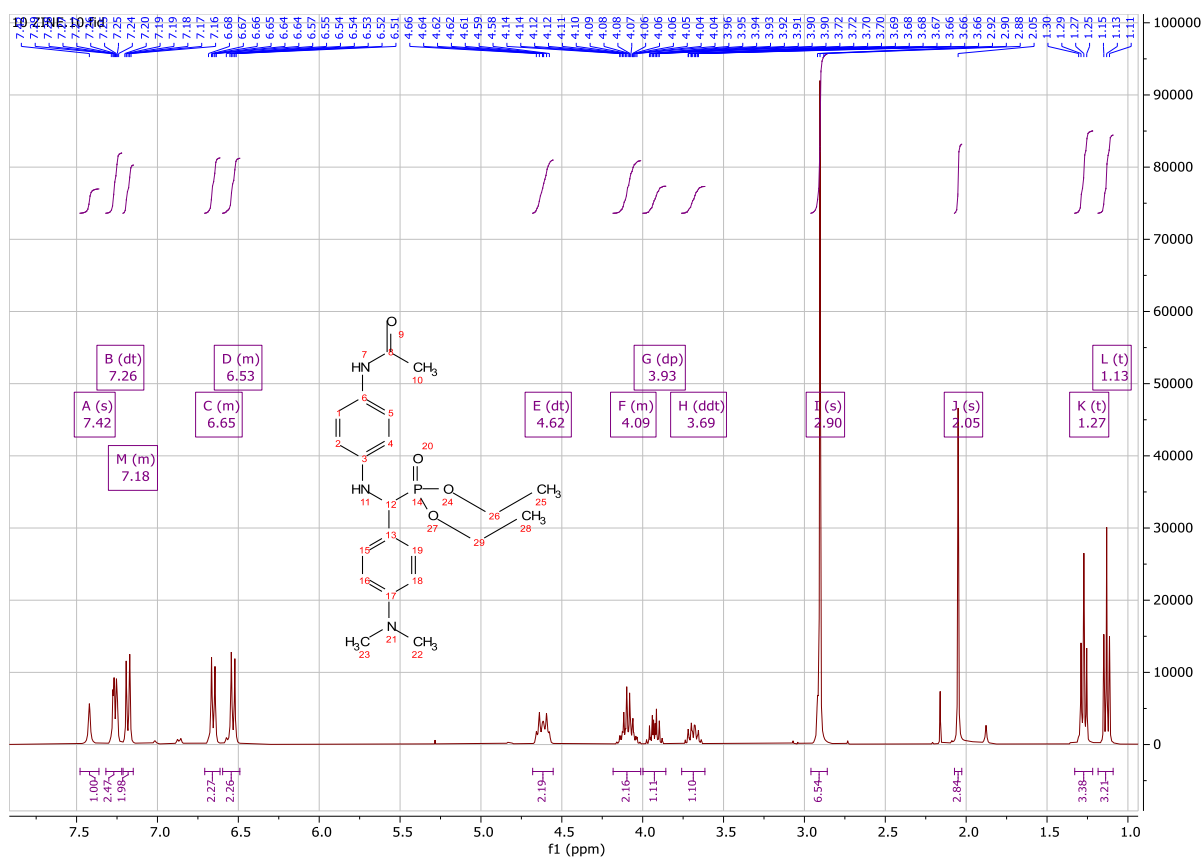
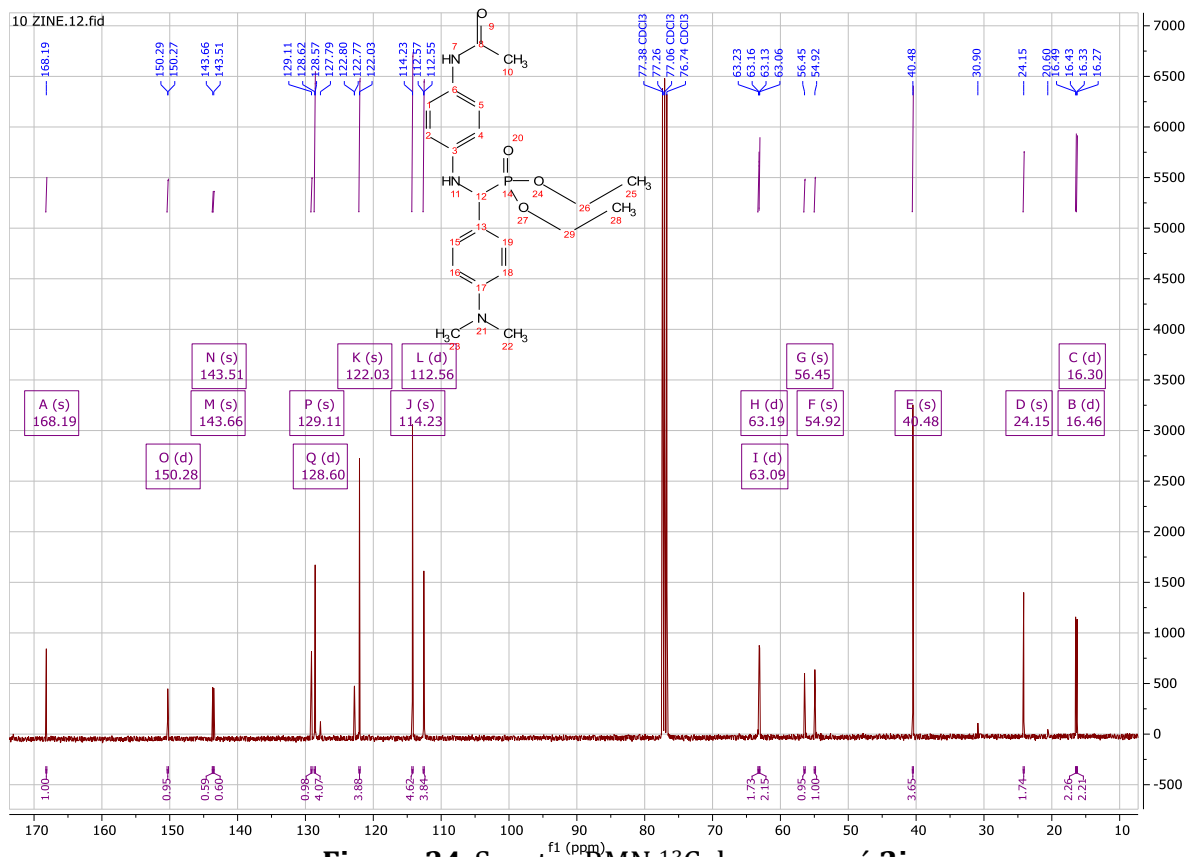


Figure 32. Spectre IR du composé **2i**

Figure 33. Spectre RMN ^1H du composé 2jFigure 34. Spectre RMN ^{13}C du composé 2j

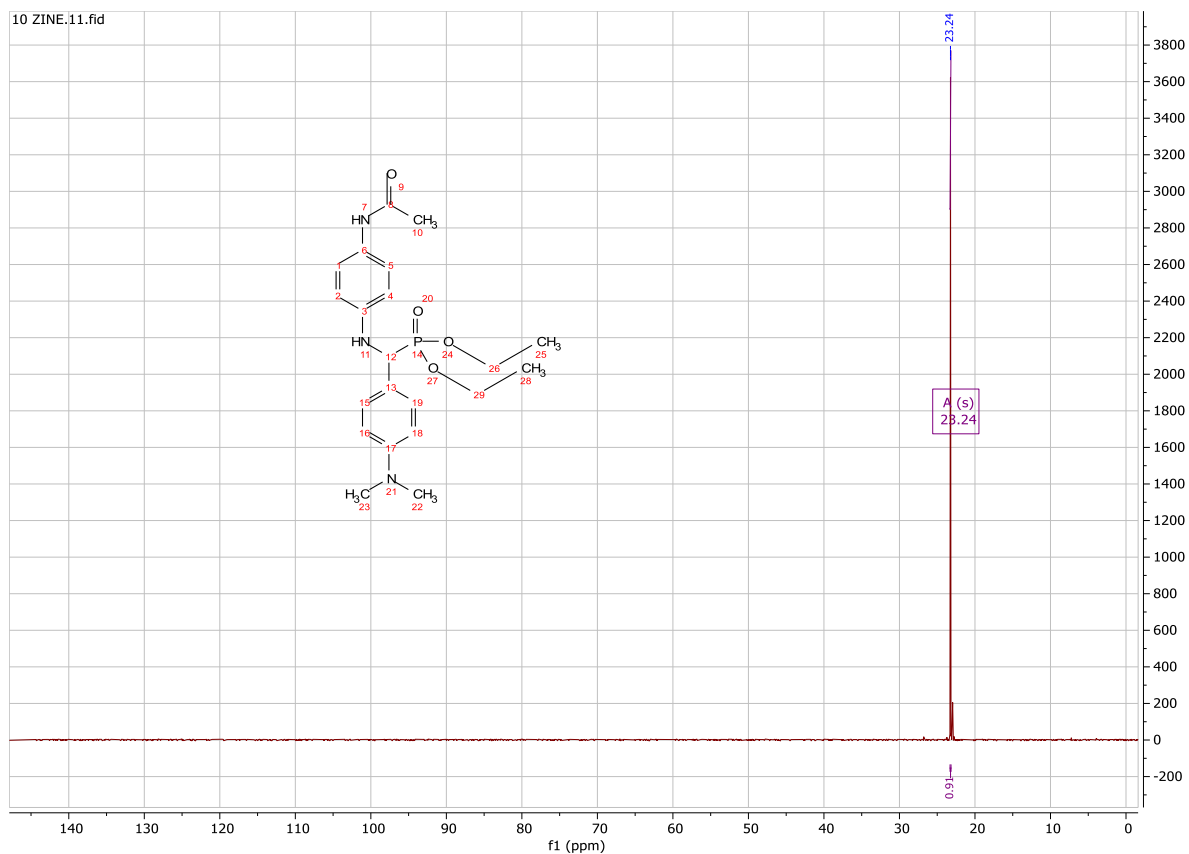
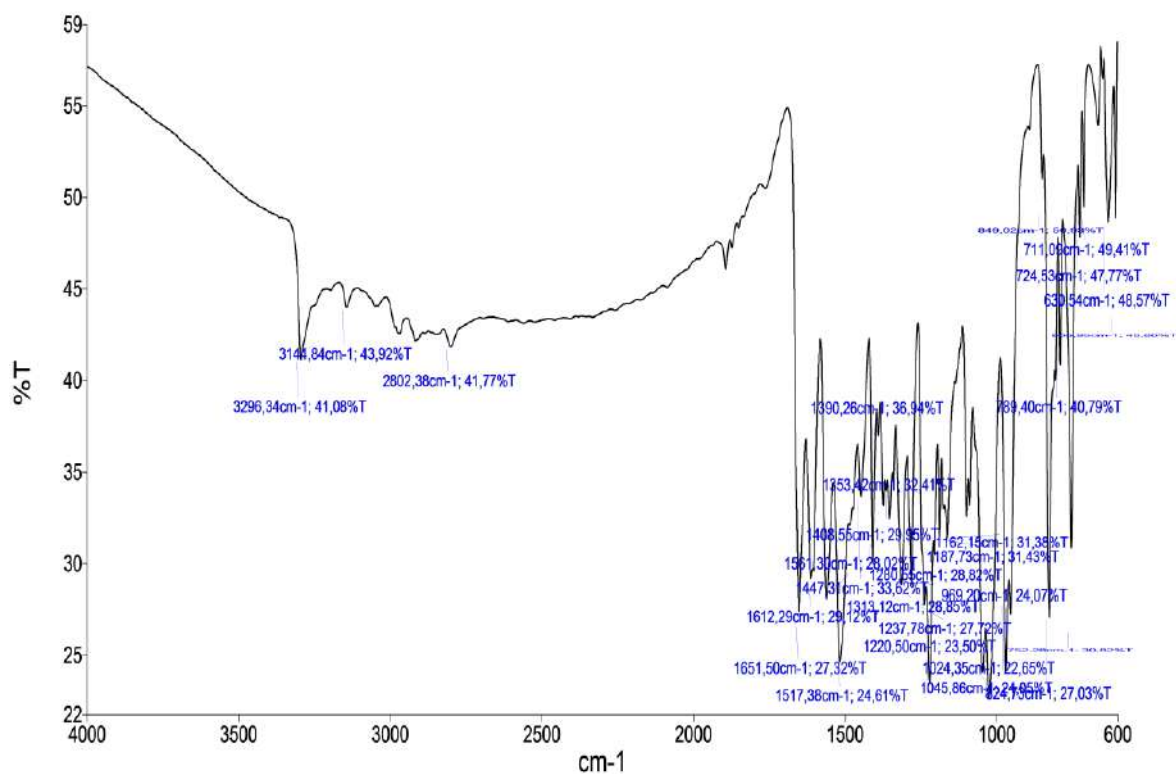
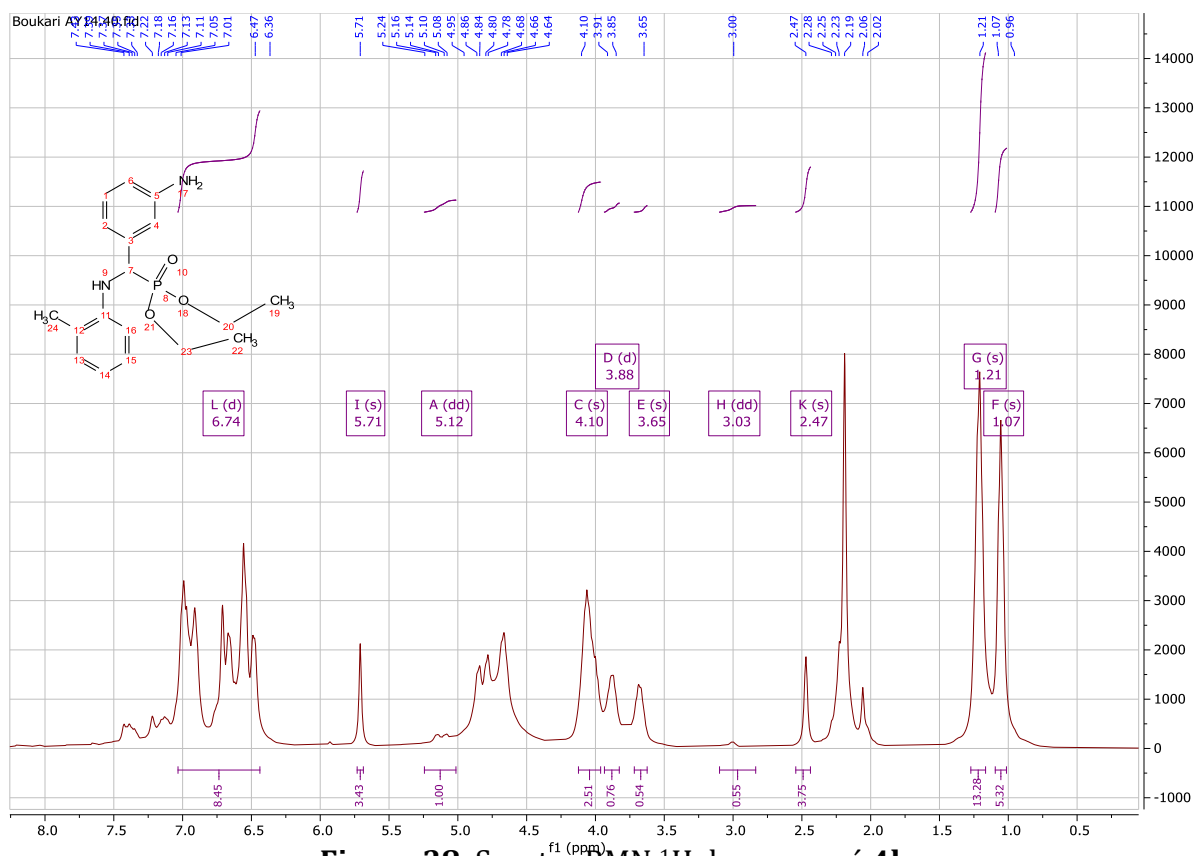
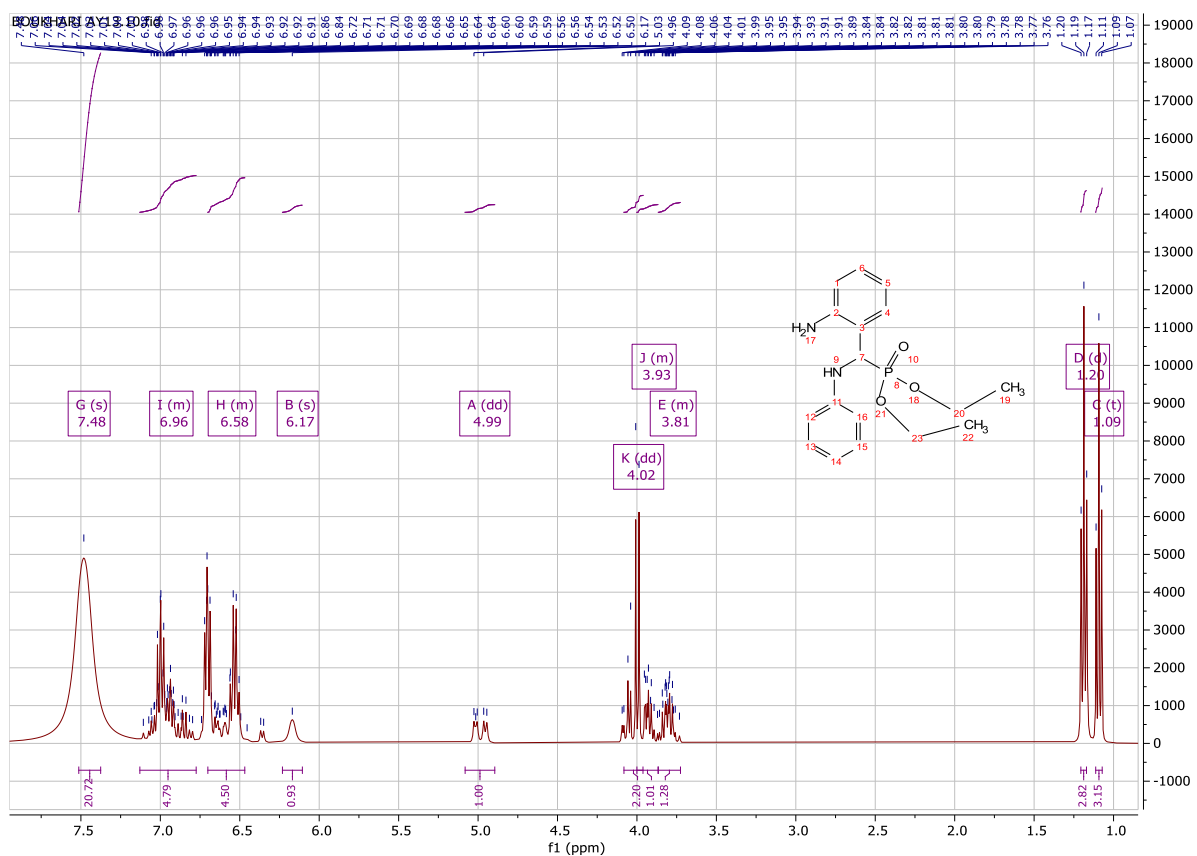
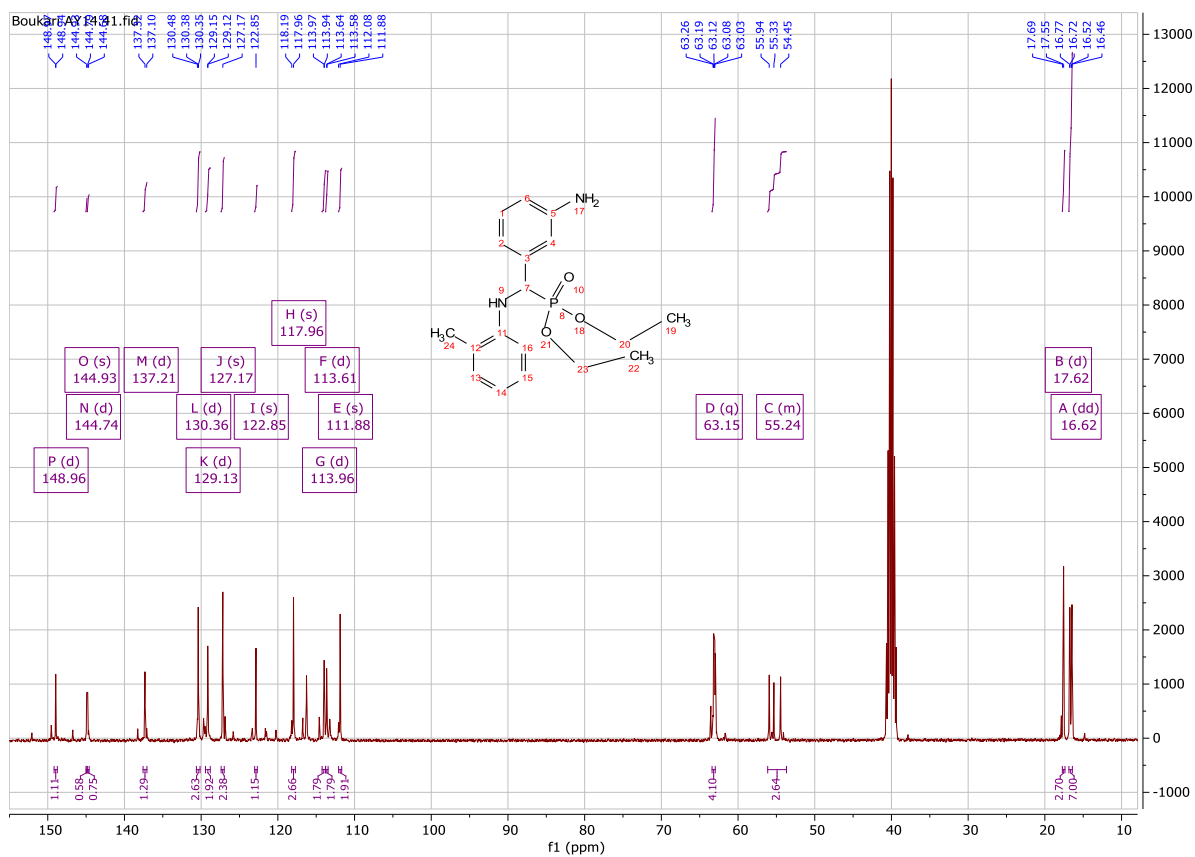
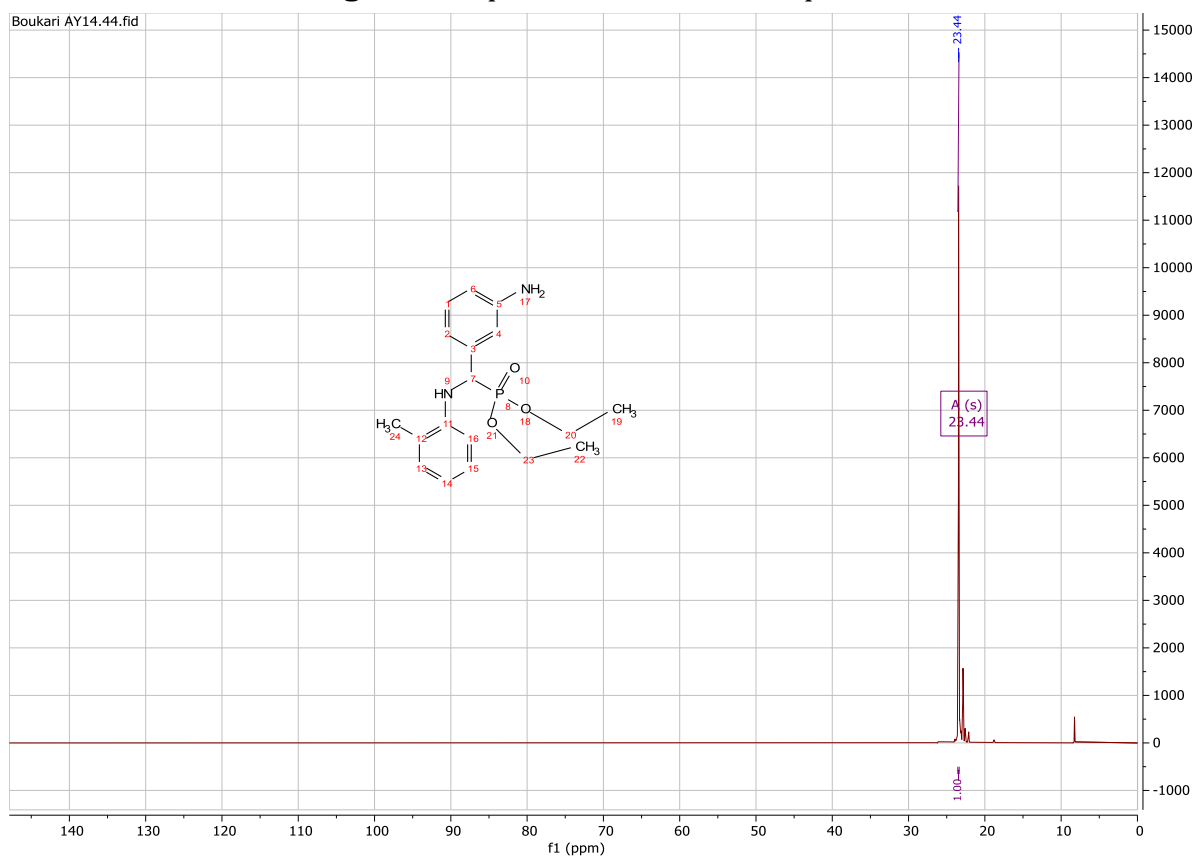
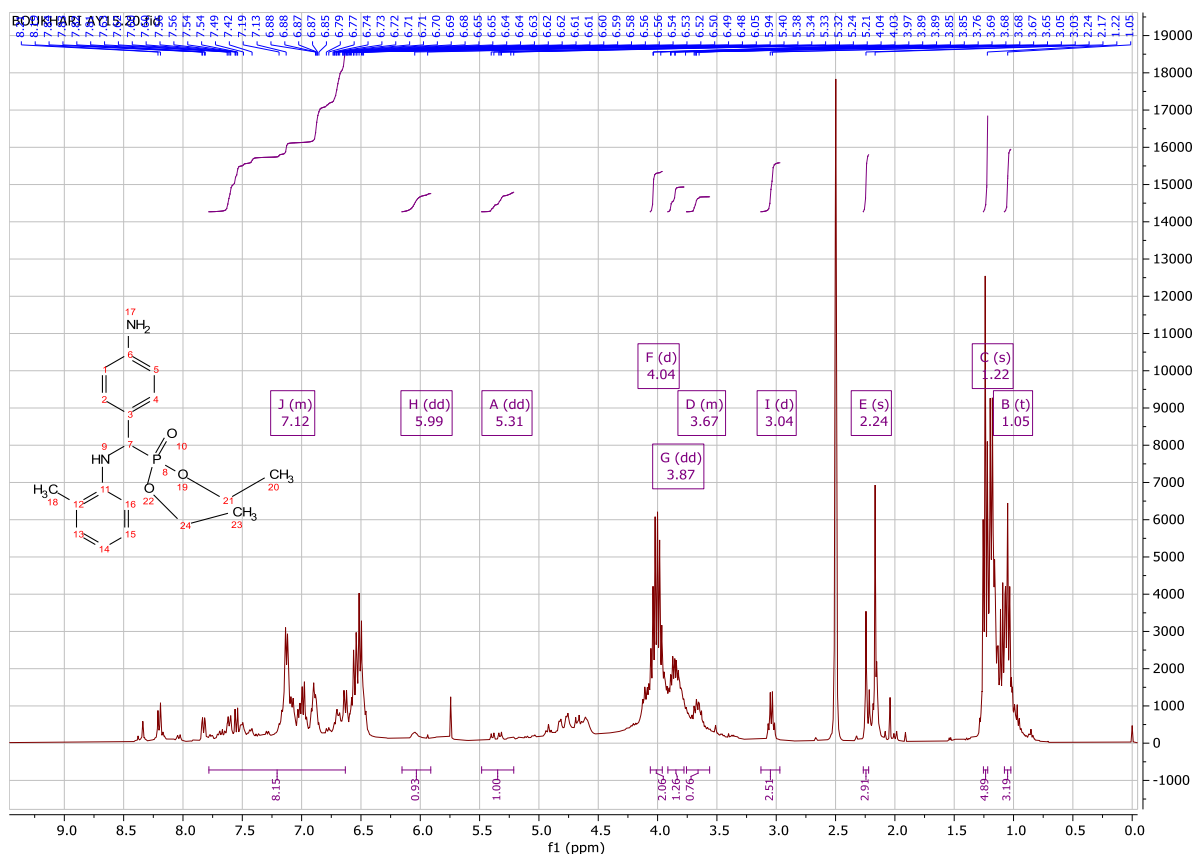
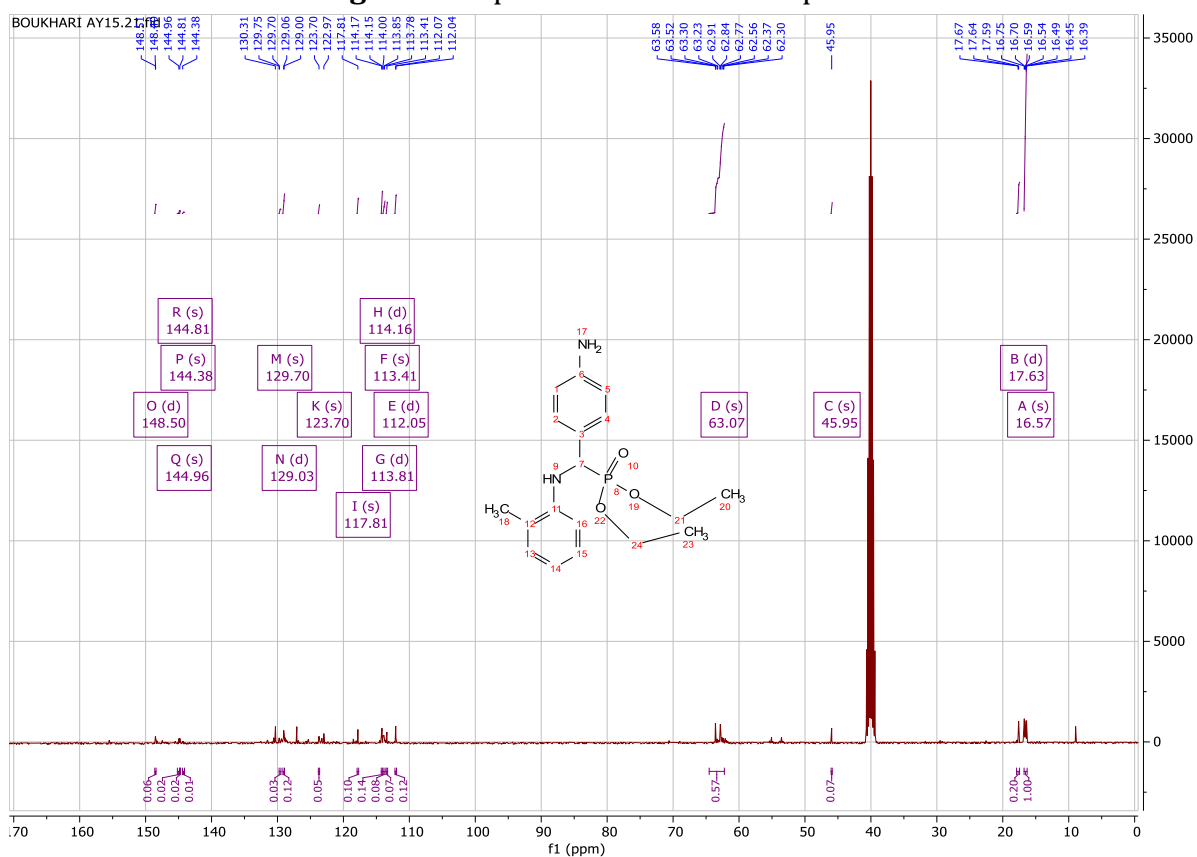
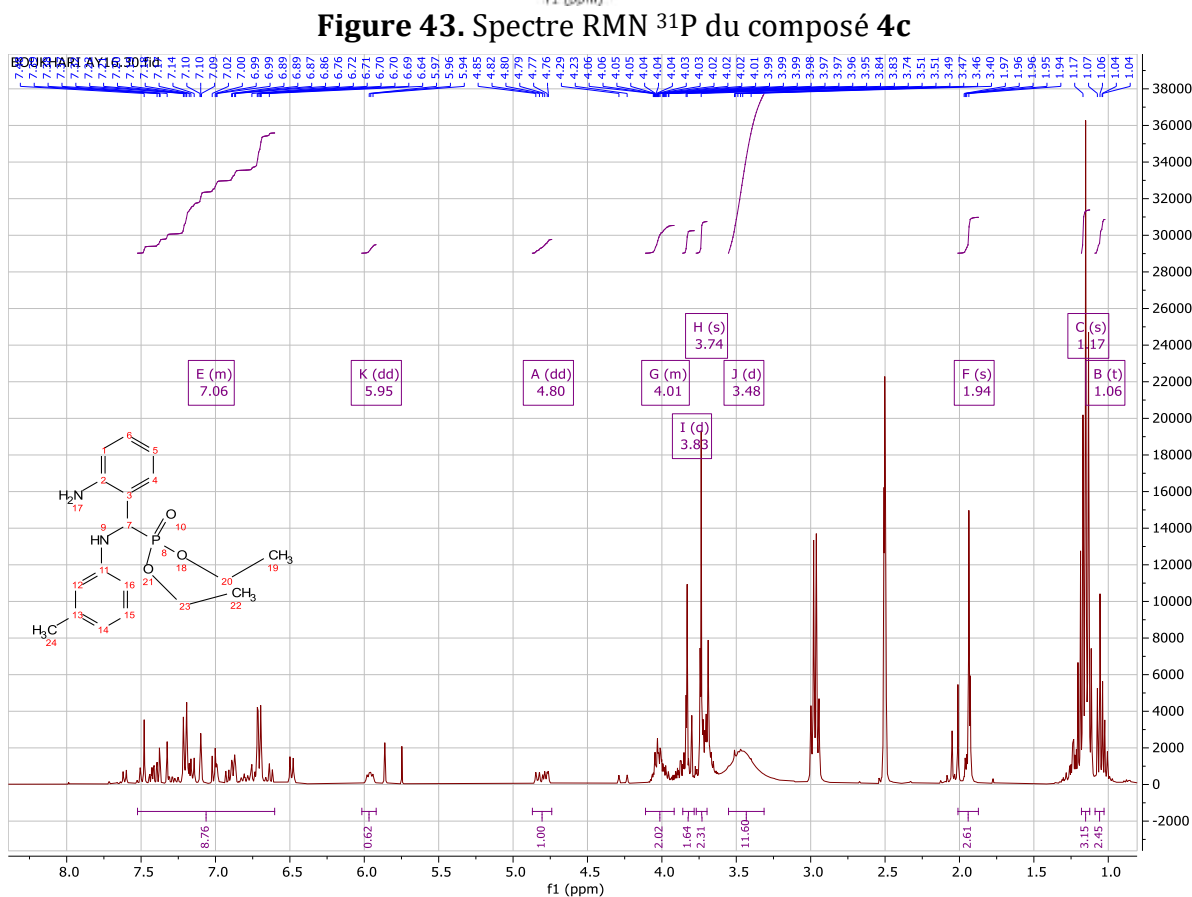
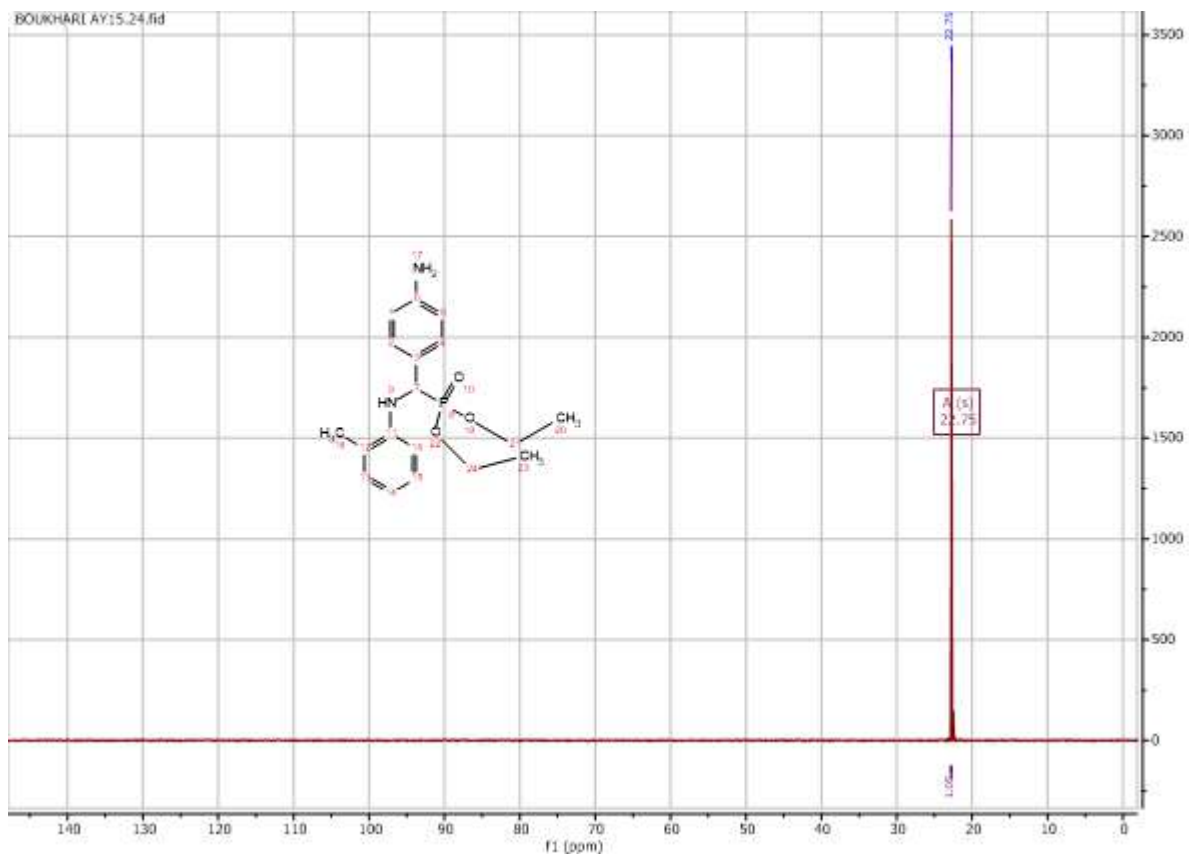
Figure 35. Spectre RMN ^{31}P du composé 2j

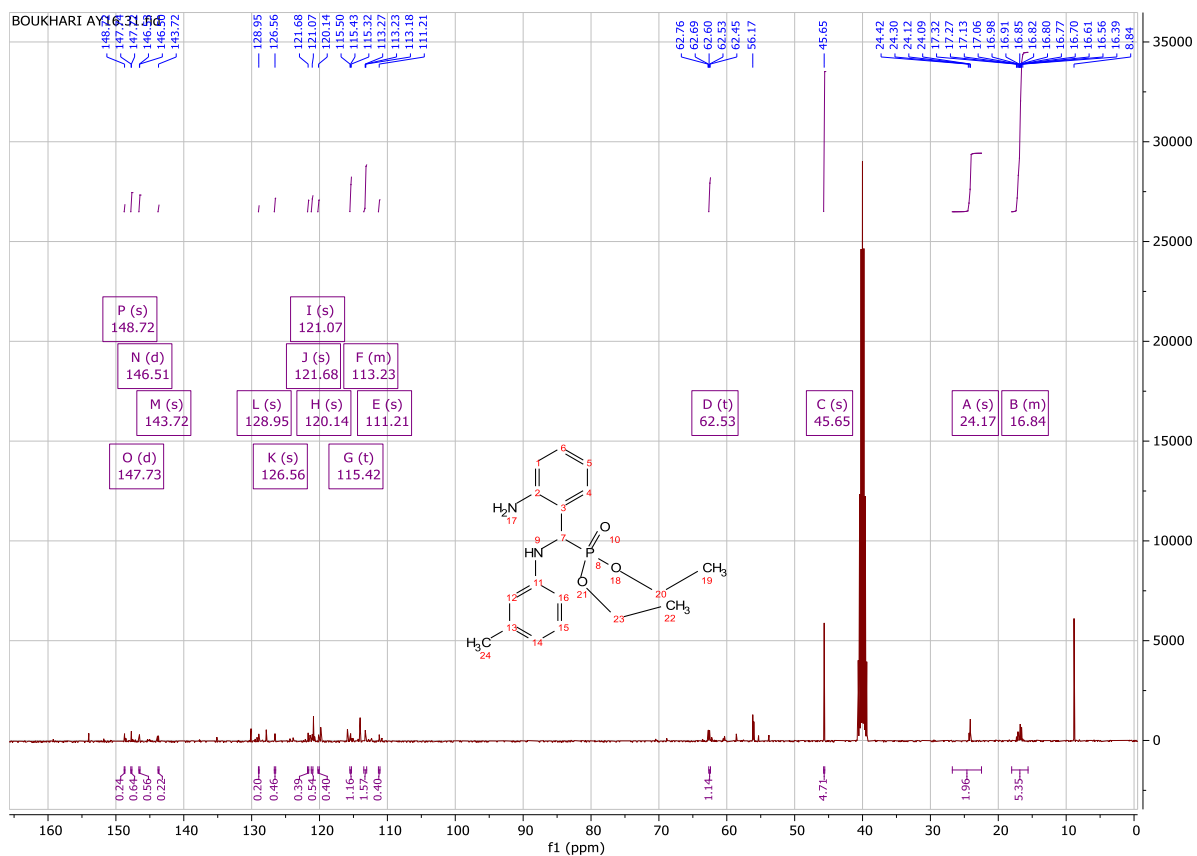
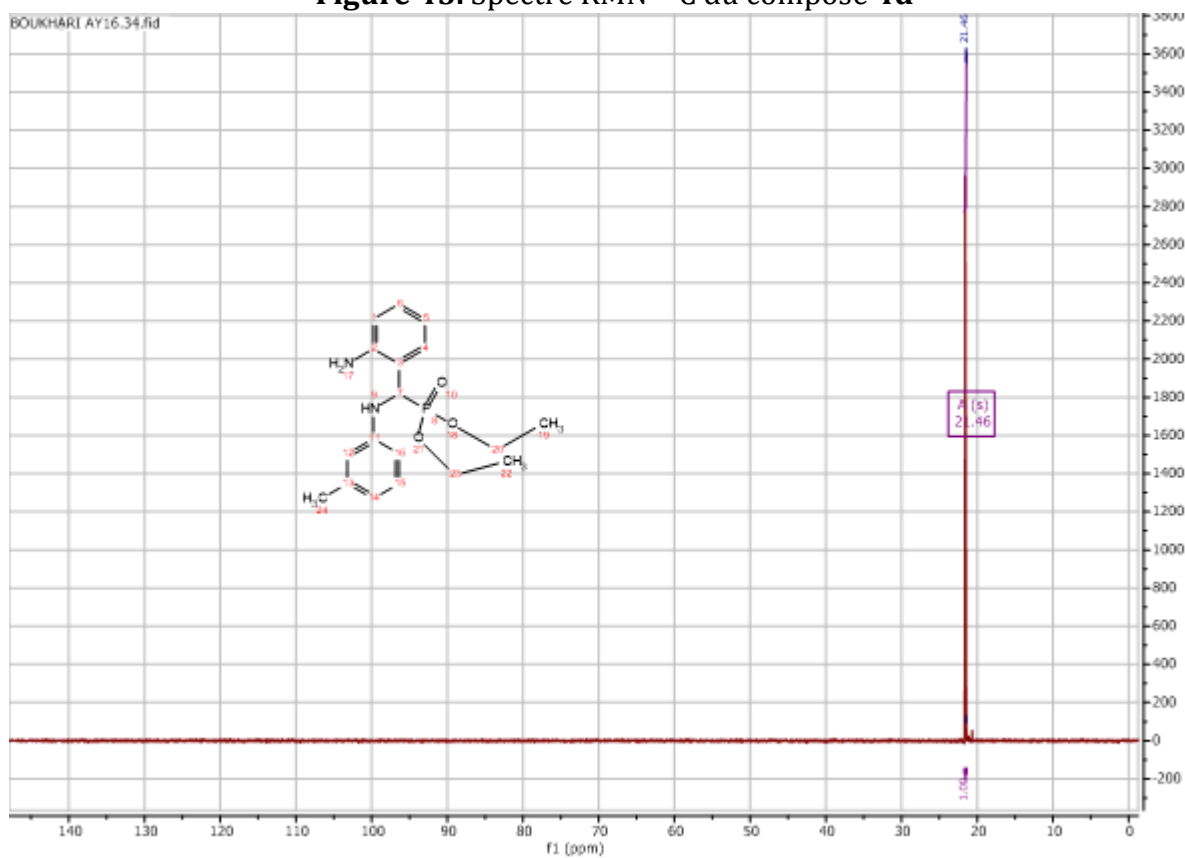
Figure 36. Spectre IR du composé 2j

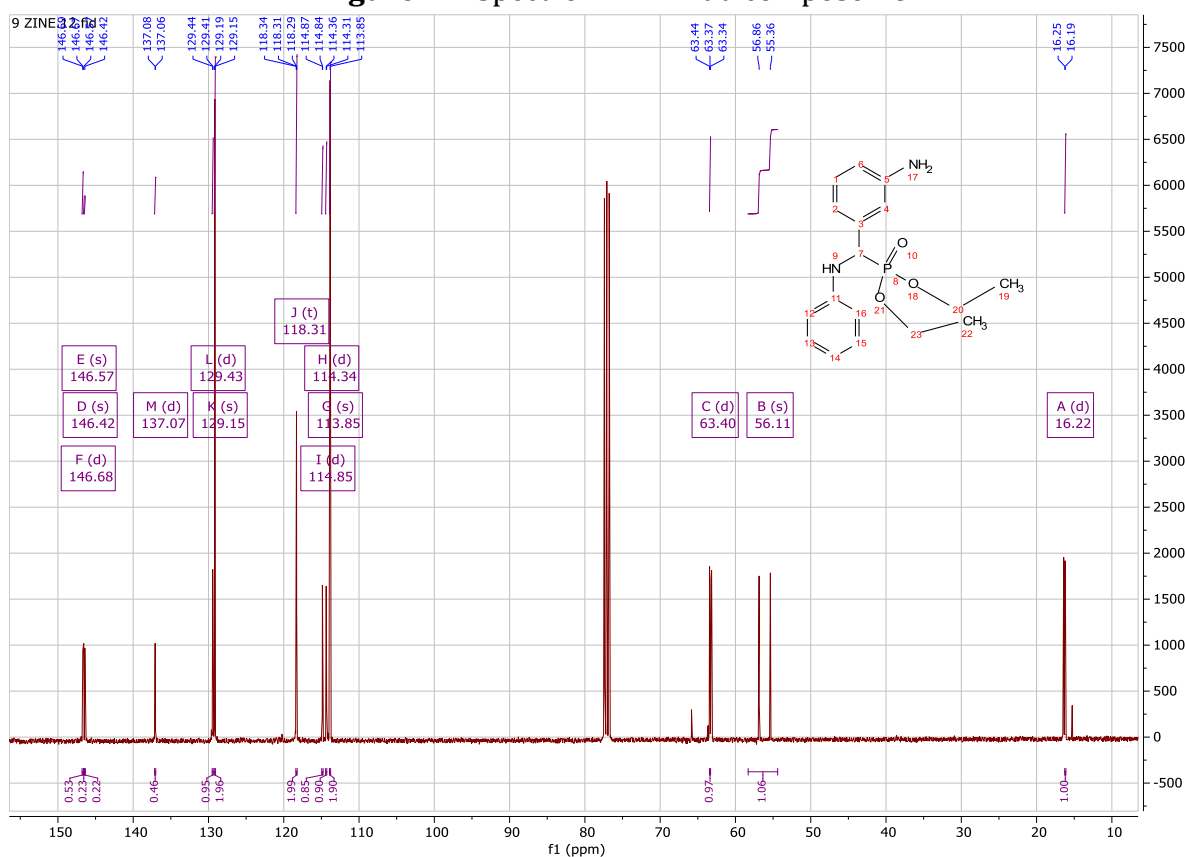
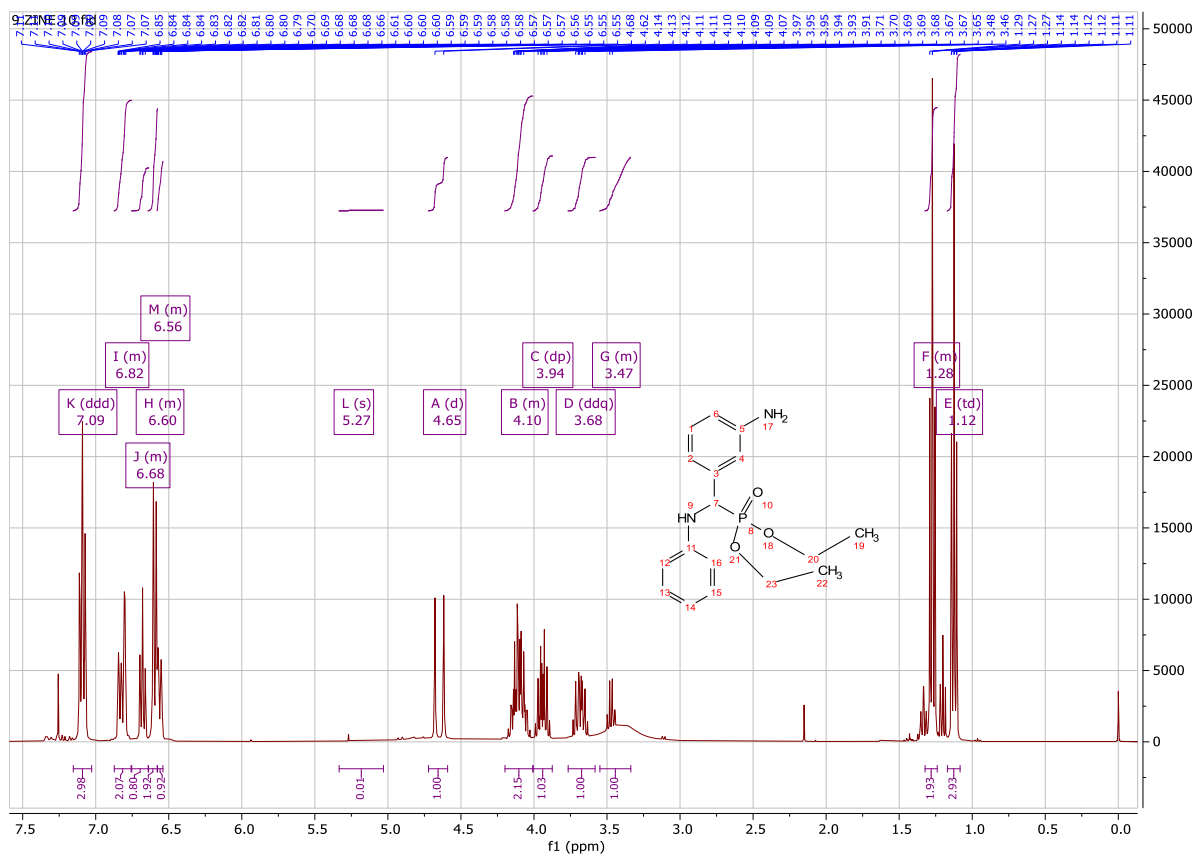


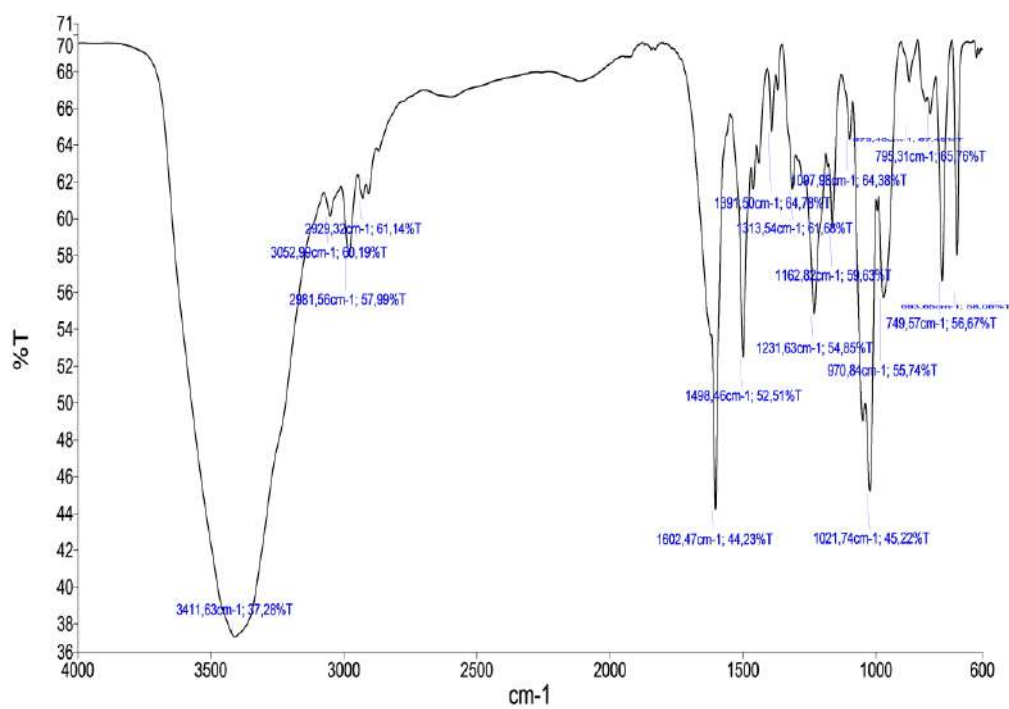
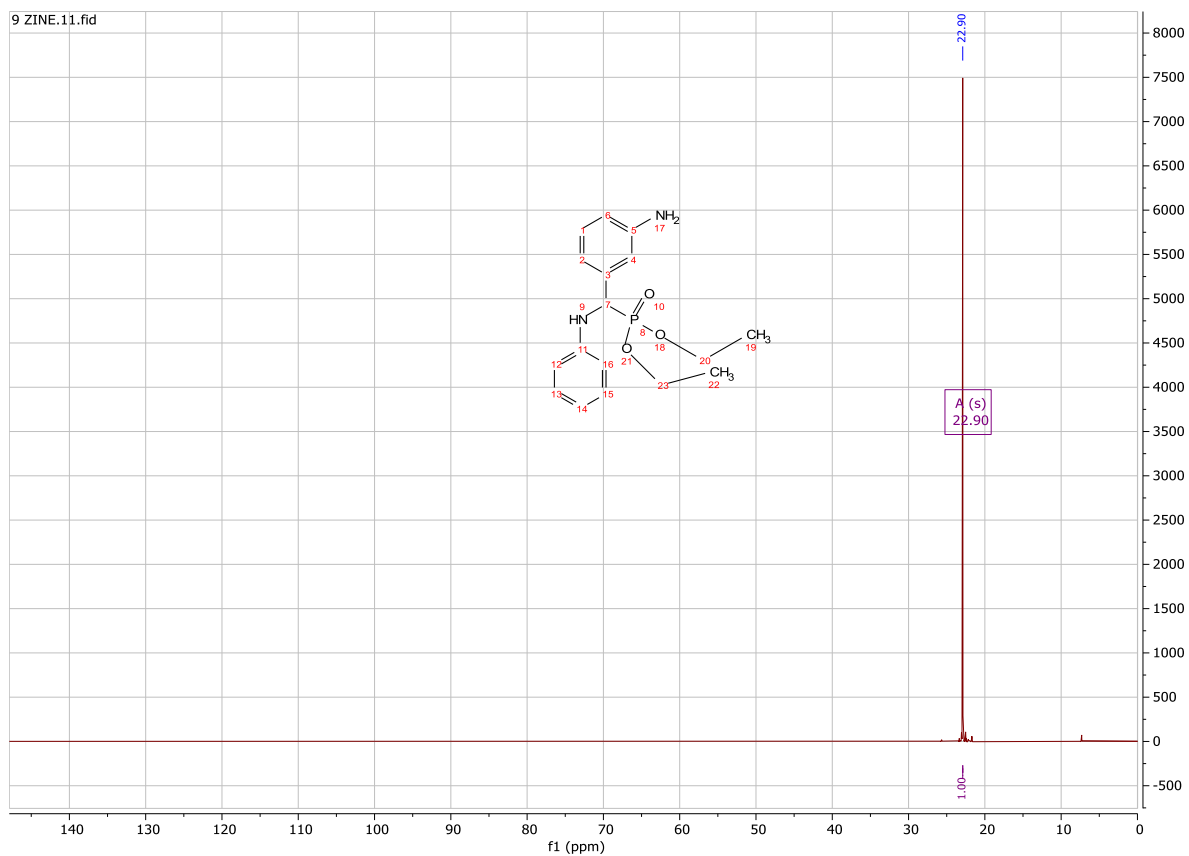
Figure 39. Spectre RMN ^{13}C du composé 4bFigure 40. Spectre RMN ^{31}P du composé 4b

Figure 41. Spectre RMN ^1H du composé **4c**Figure 42. Spectre RMN ^{13}C du composé **4c**

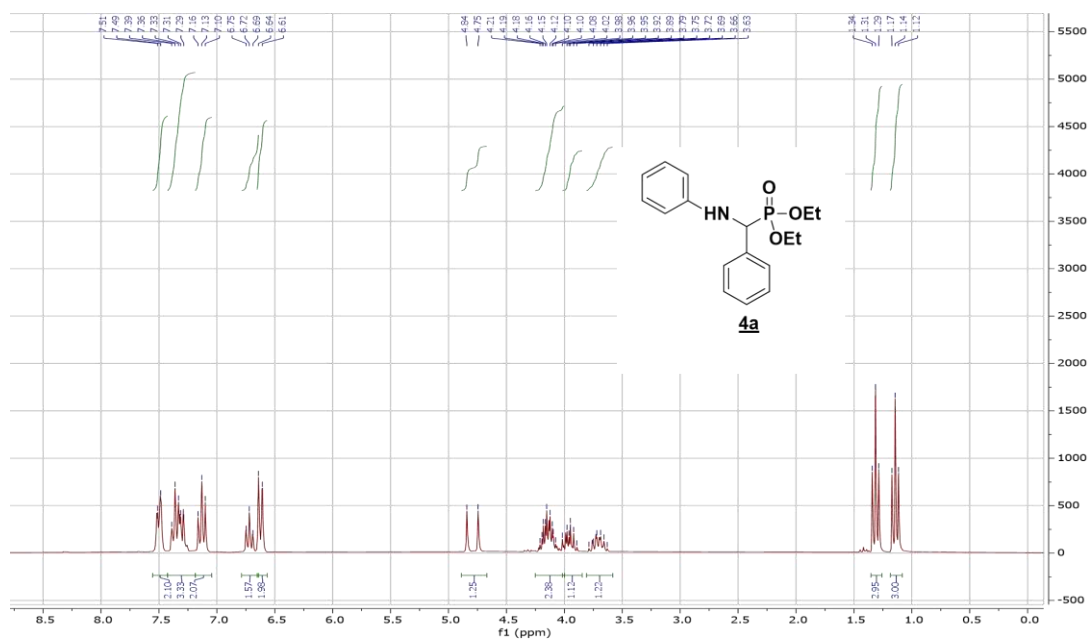
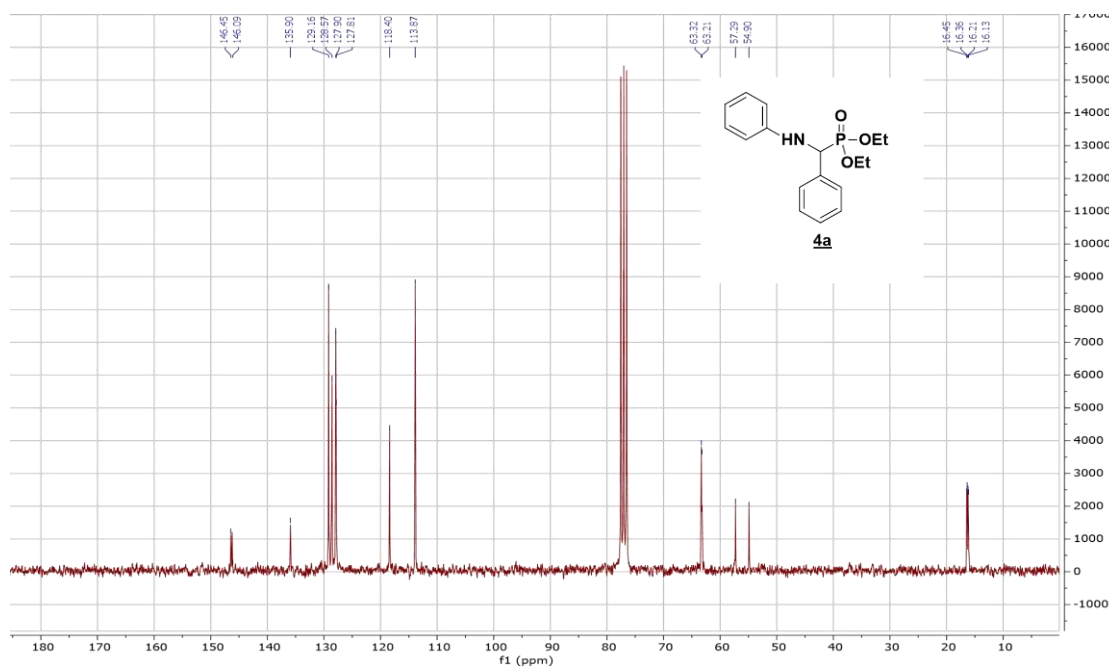


Figure 45. Spectre RMN ^{13}C du composé **4d**Figure 46. Spectre RMN ^{31}P du composé **4d**





Partie 02 - Spectres de la série 4(a-l)

Figure 01. Spectre RMN ^1H du composé 4aFigure 02. Spectre RMN ^{13}C du composé 4a

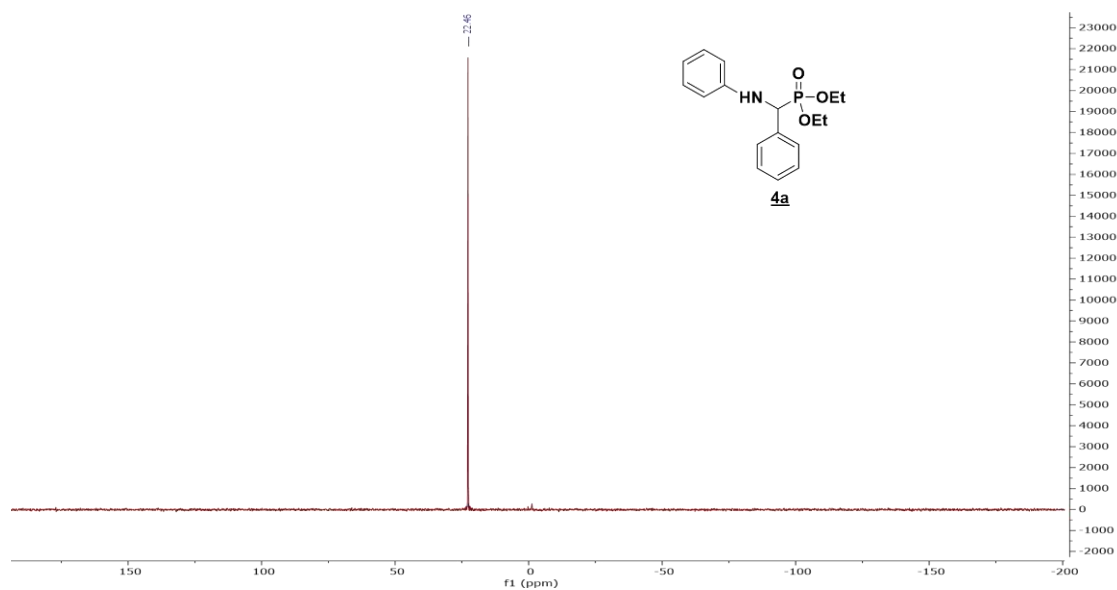


Figure 03. Spectre RMN ^{31}P du composé 4a

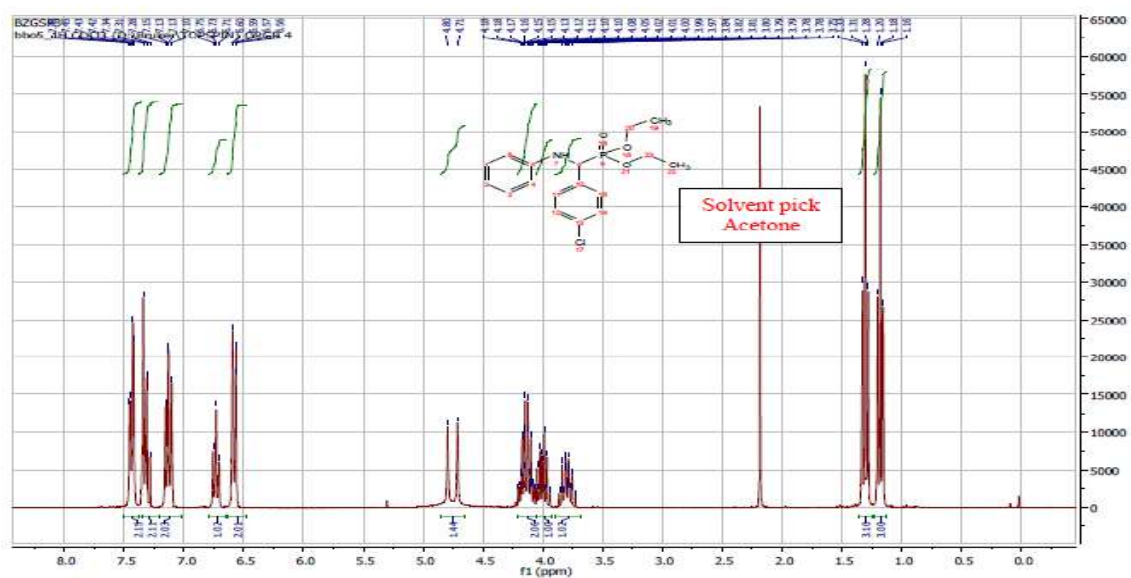


Figure 04. Spectre RMN ^1H du composé 4b

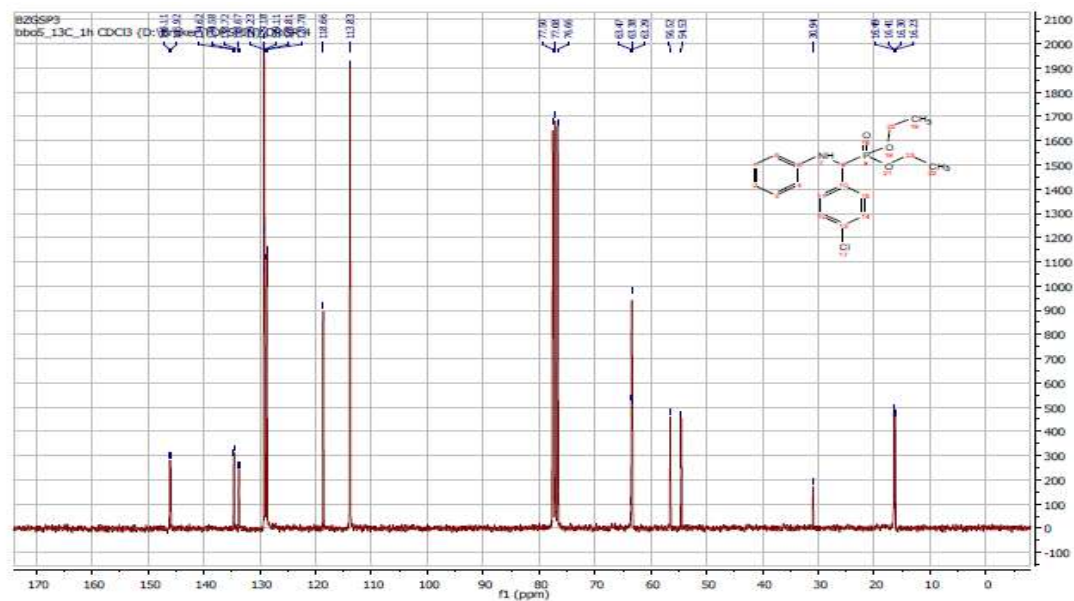


Figure 05. Spectre RMN ^{13}C du composé **4b**

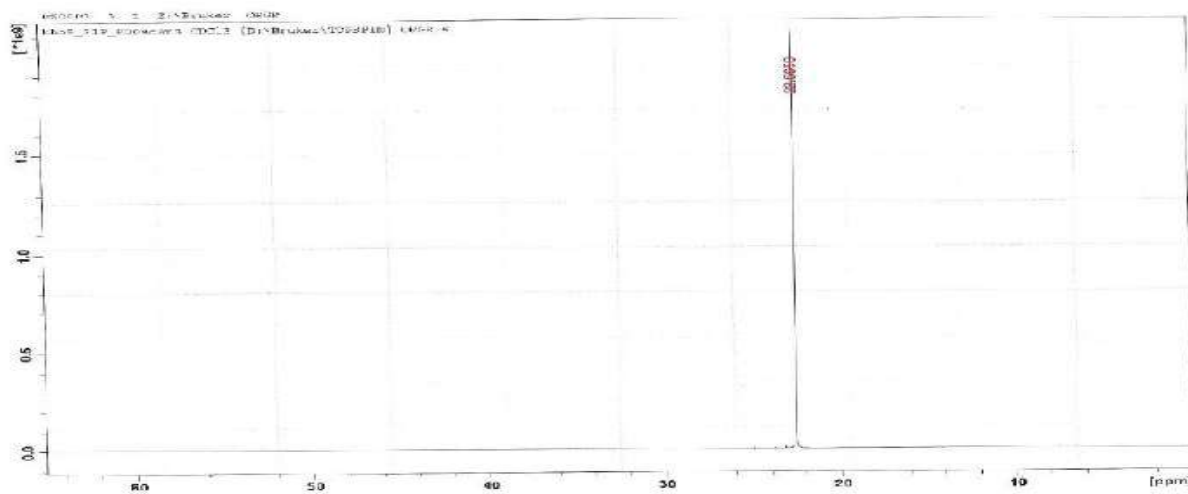
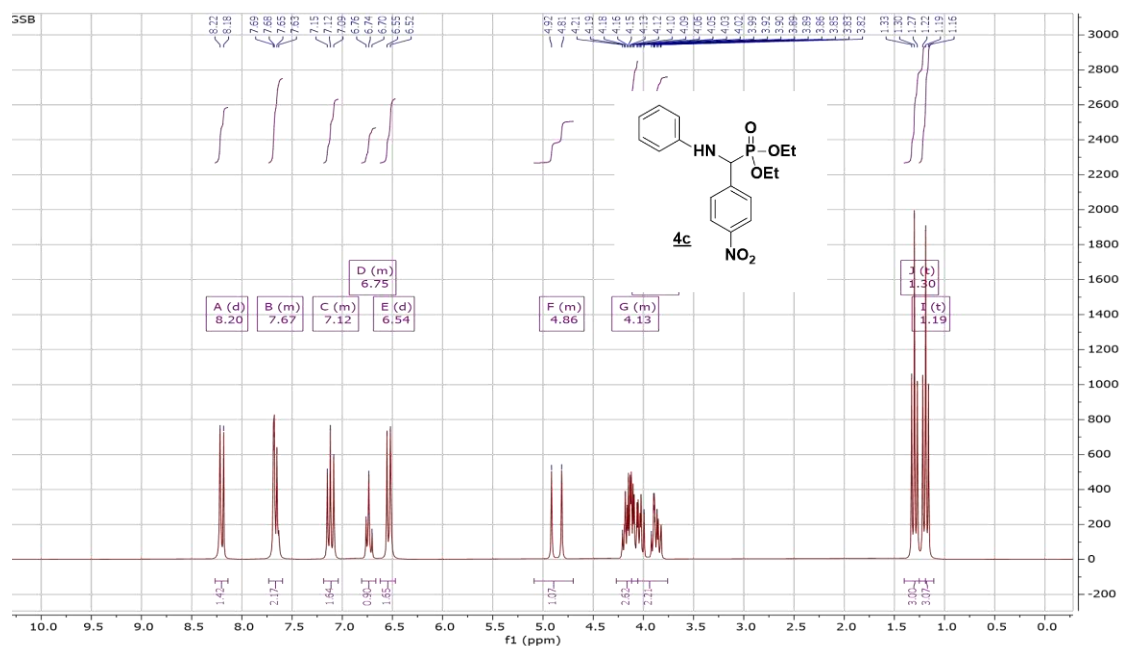
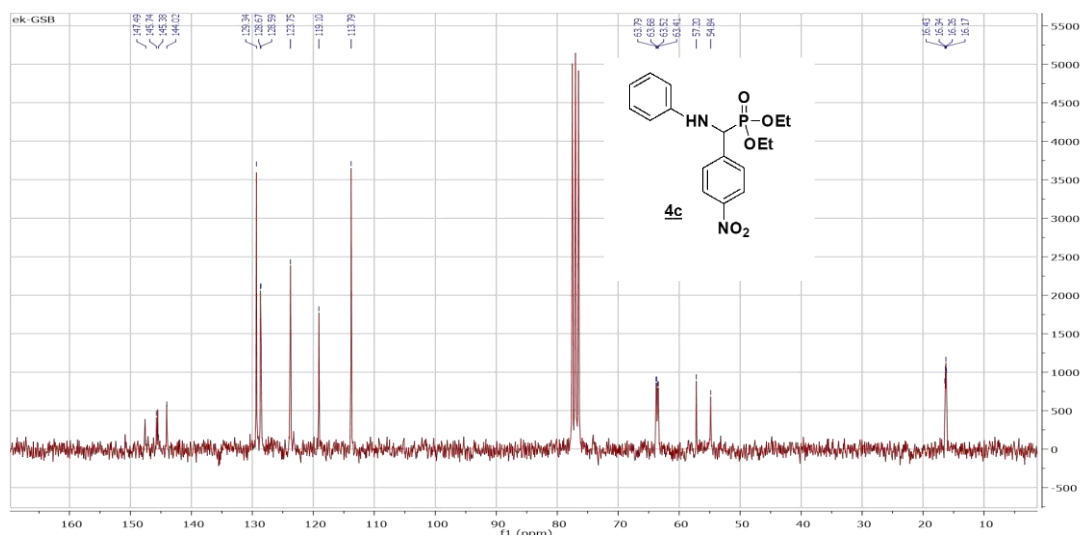


Figure 06. Spectre RMN ^{31}P du composé **4b**

Figure 07. Spectre RMN ^1H du composé **4c**Figure 08. Spectre RMN ^{13}C du composé **4c**

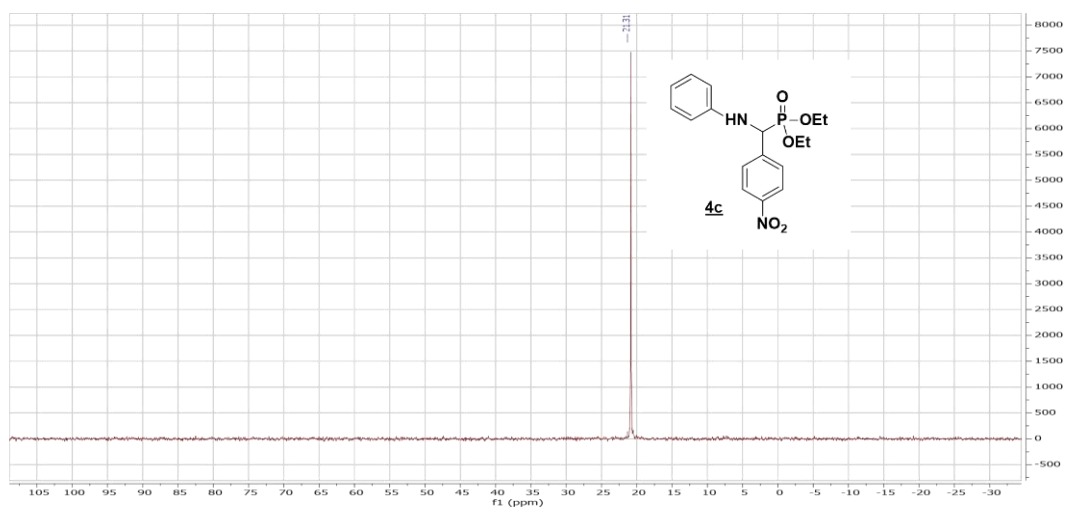


Figure 09. Spectre RMN ^{31}P du composé **4c**

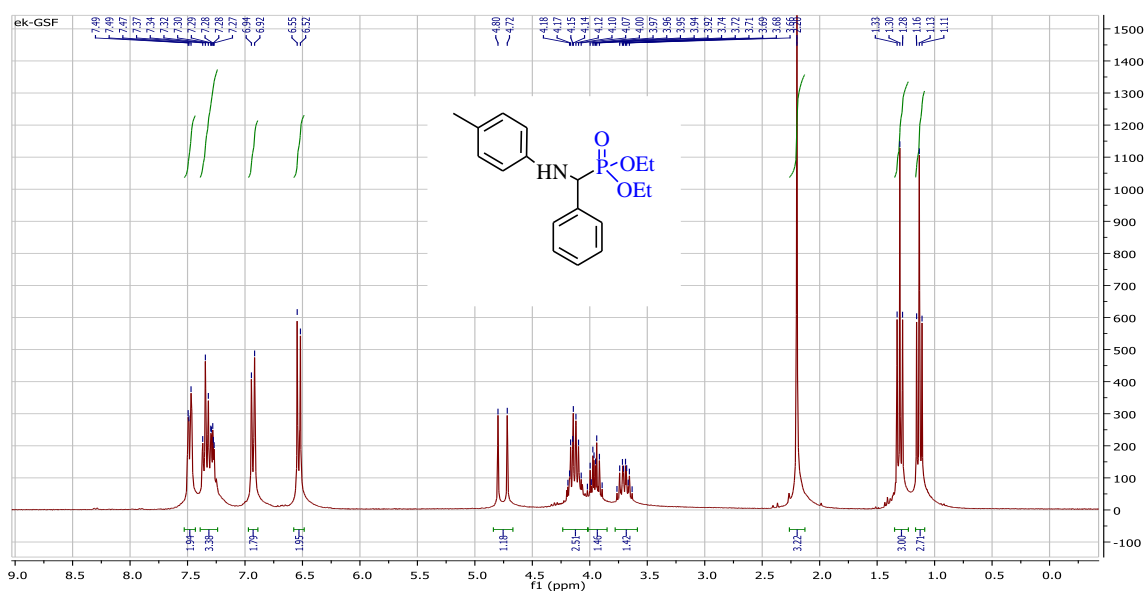


Figure 10. Spectre RMN ^1H du composé **4d**

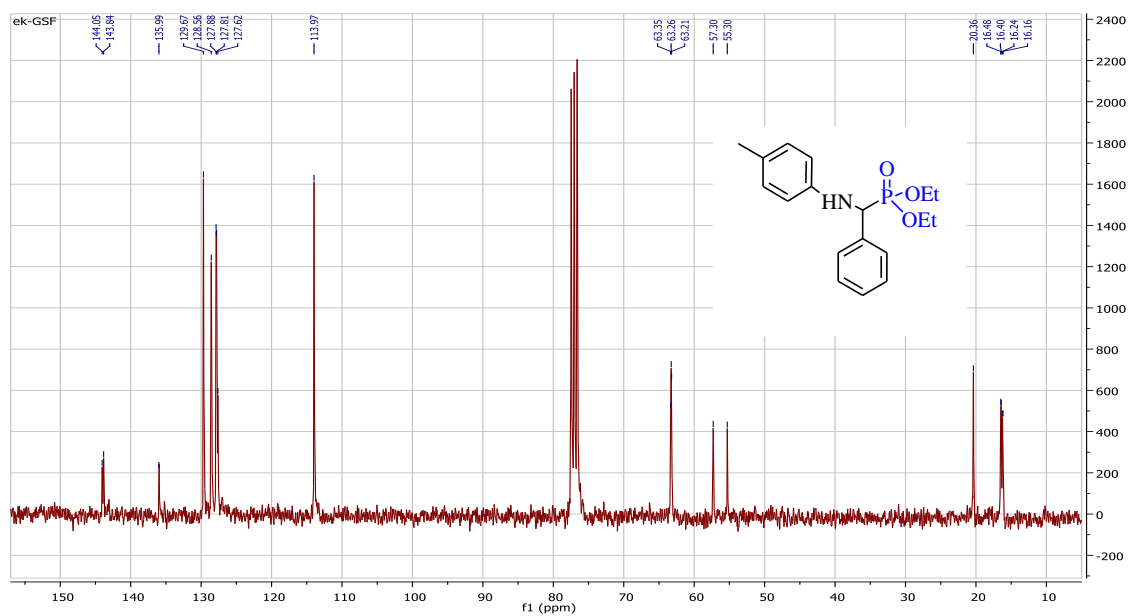


Figure 11. Spectre RMN ^{13}C du composé **4d**

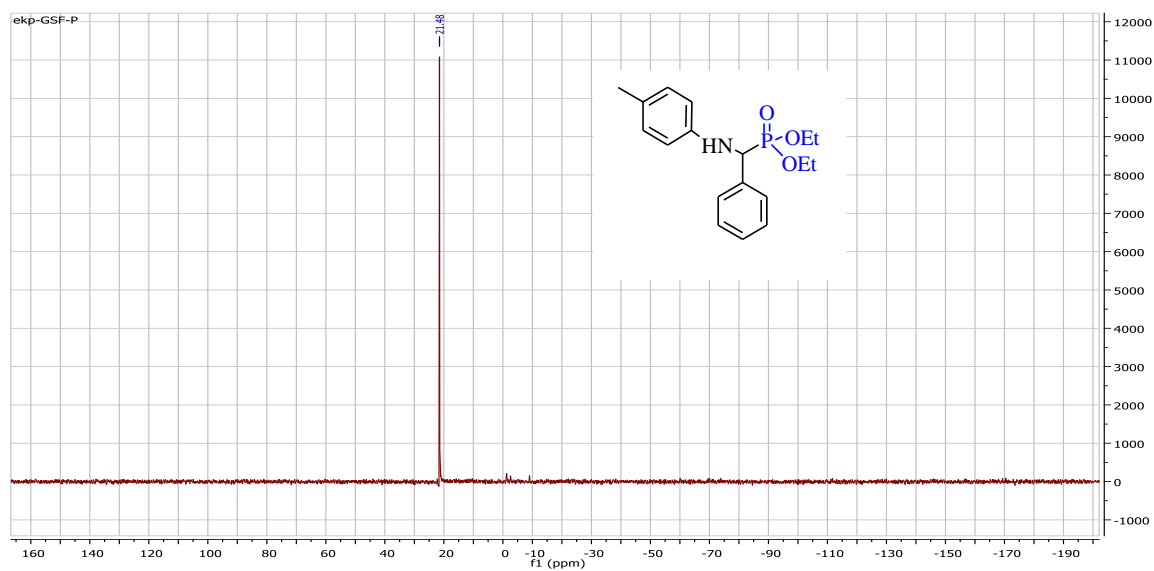


Figure 12. Spectre RMN ^{31}P du composé **4d**

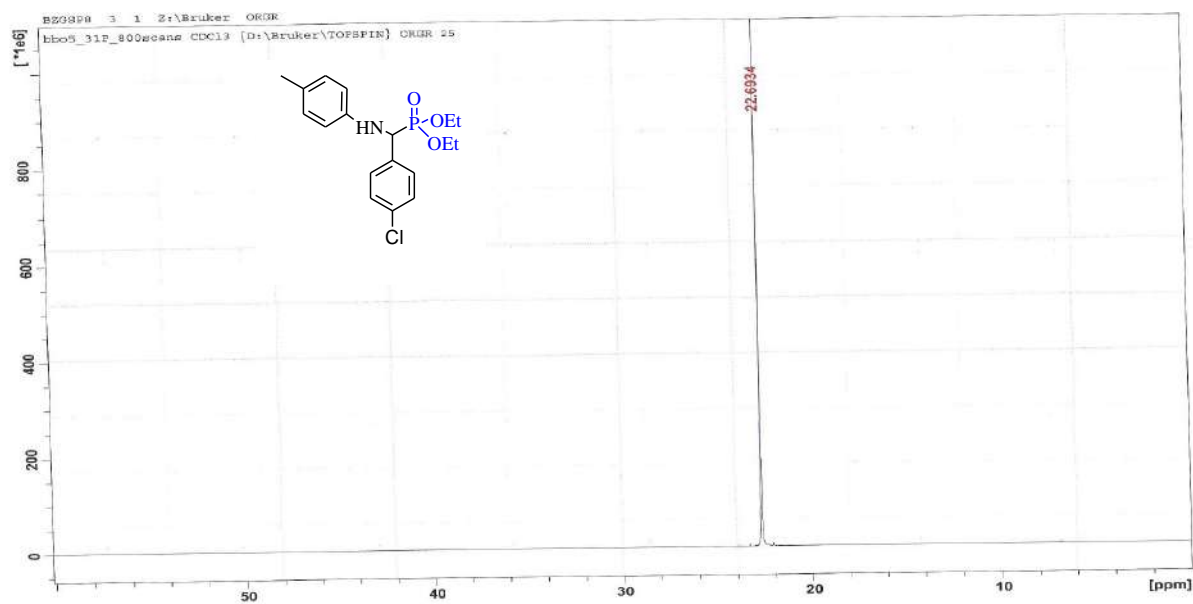


Figure 15. Spectre RMN ^{31}P du composé 4e

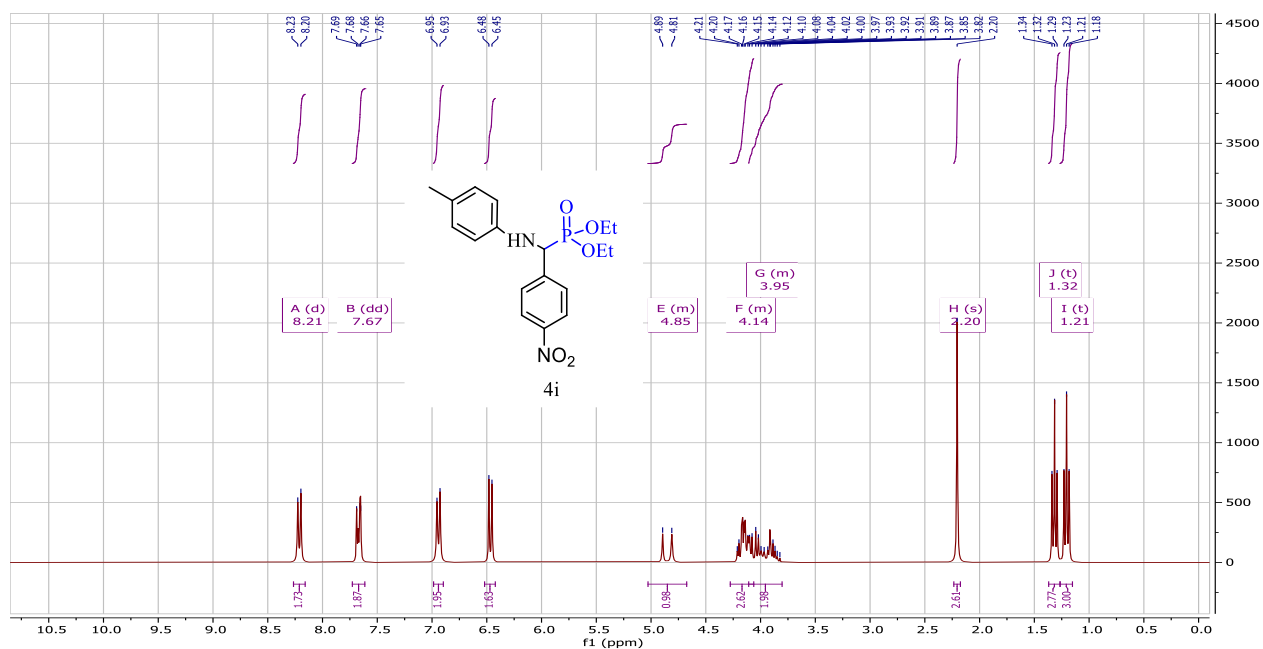


Figure 16. Spectre RMN ^1H du composé 4f

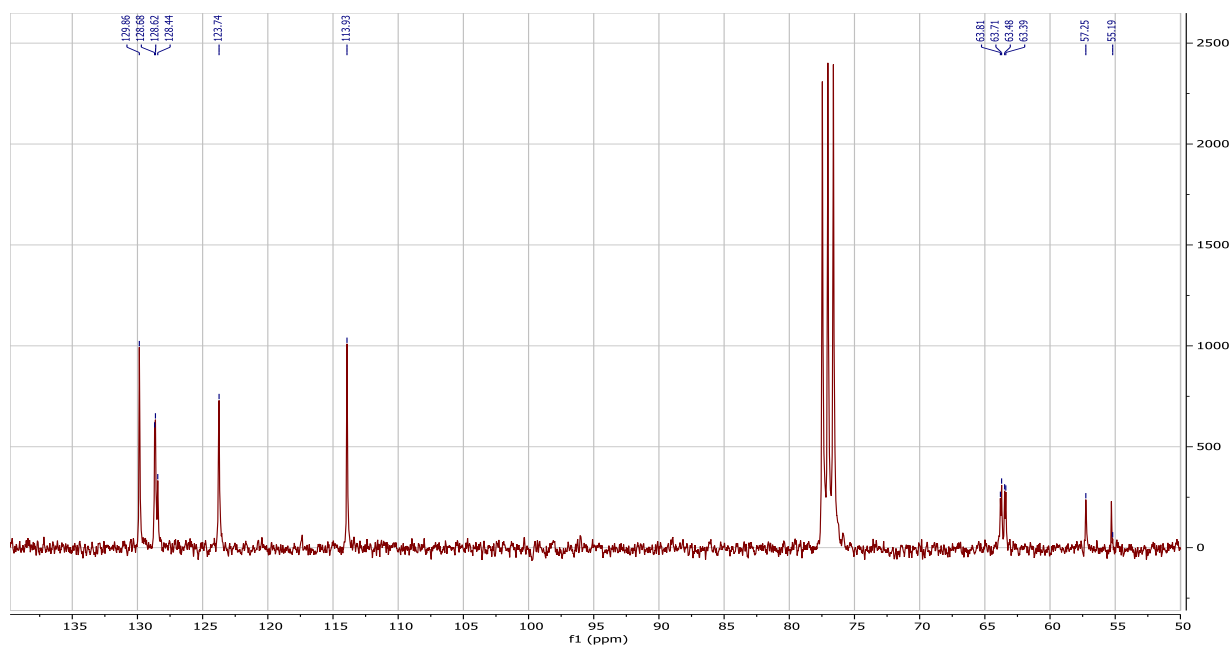


Figure 17. Spectre RMN ^{13}C du composé 4f

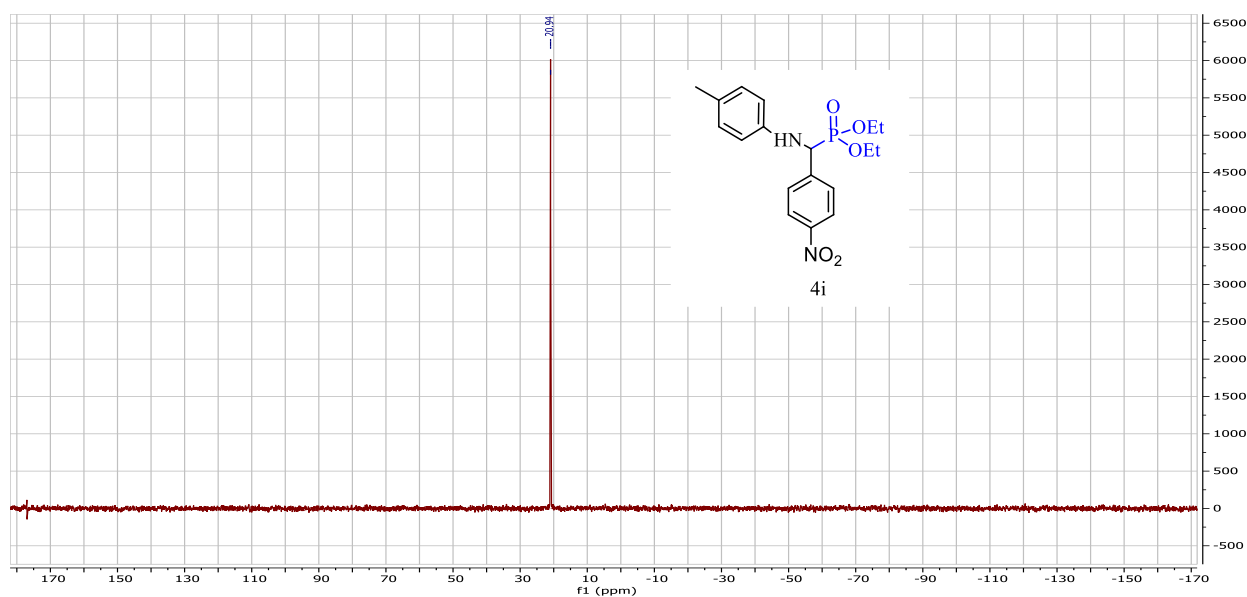
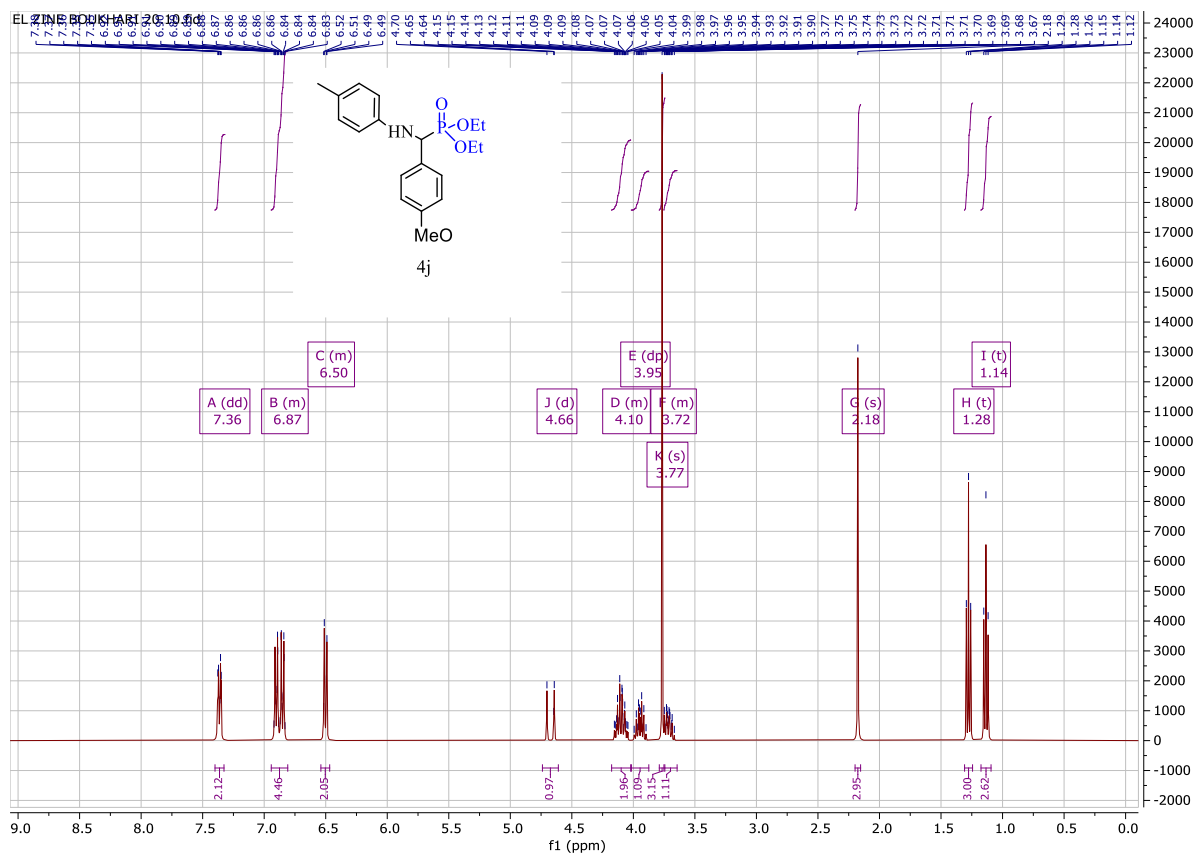
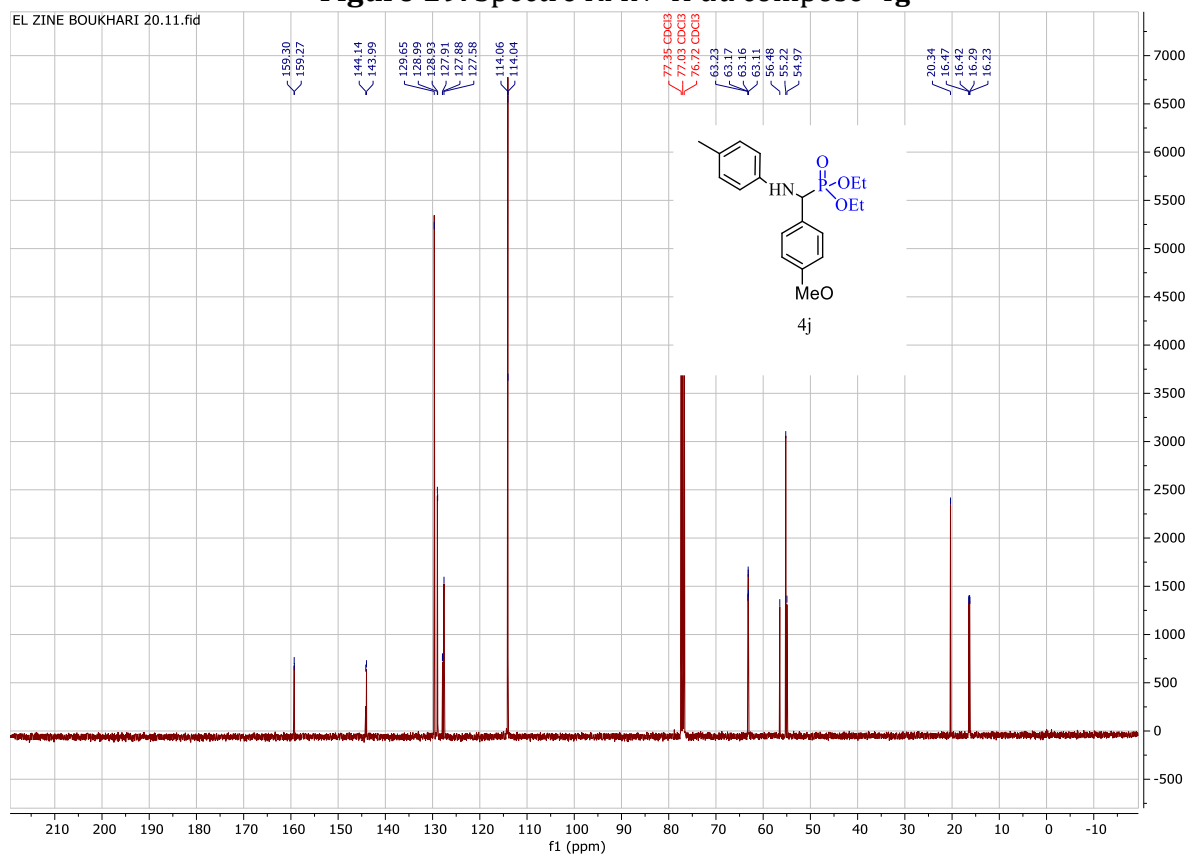
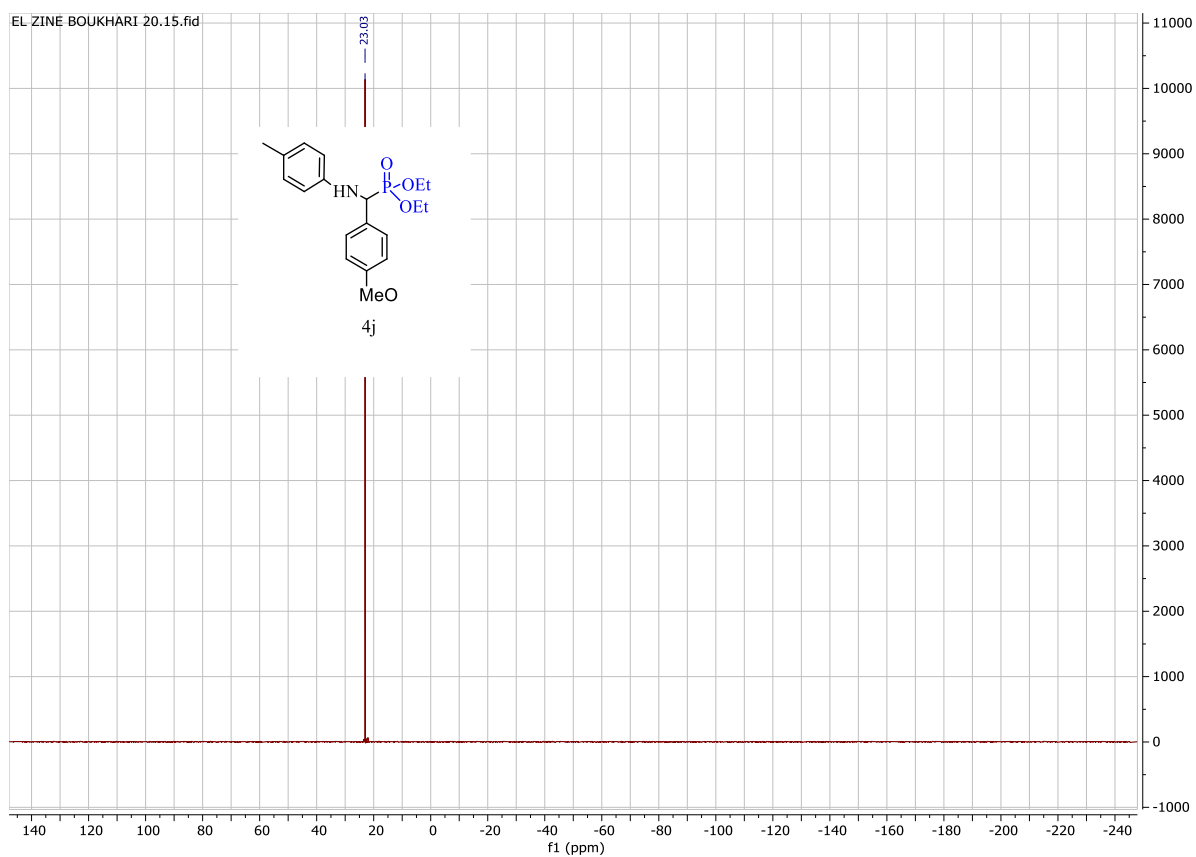
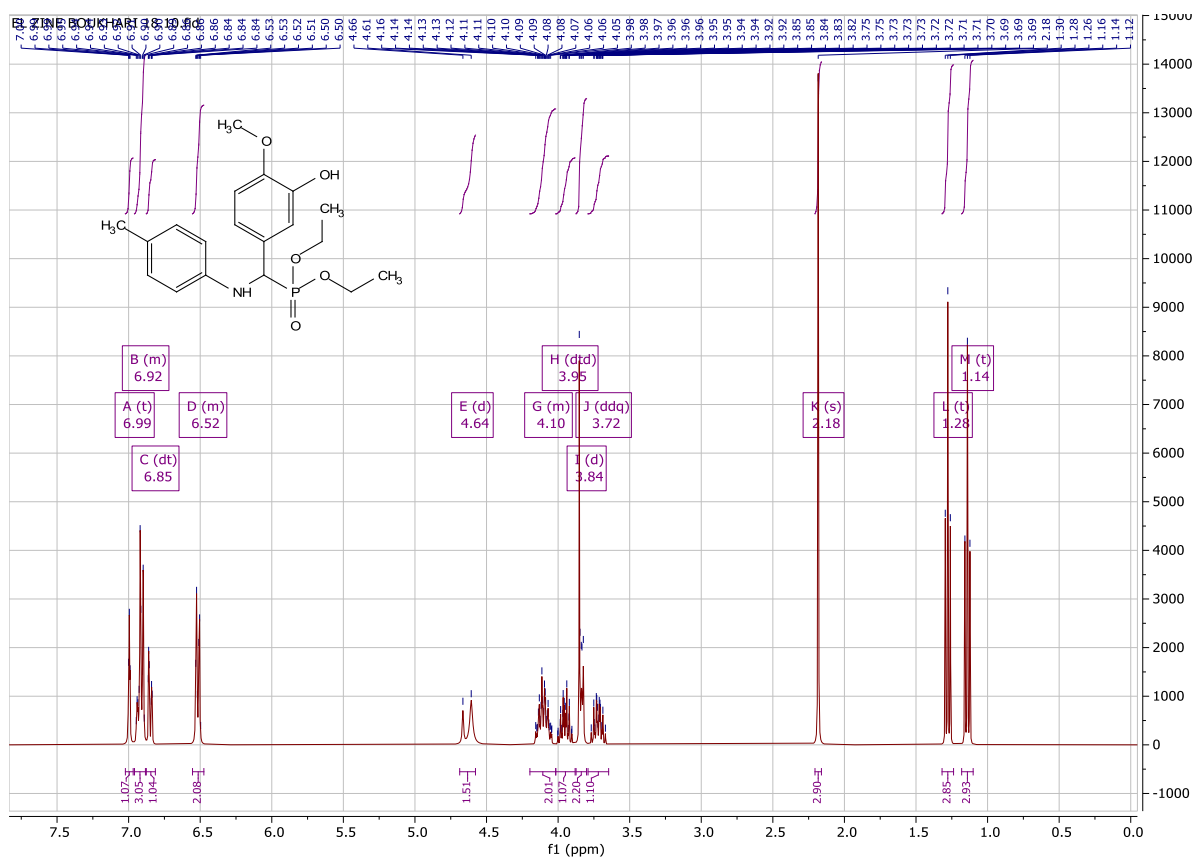


Figure 18. Spectre RMN ^{31}P du composé 4f

Figure 19. Spectre RMN ^1H du composé 4gFigure 20. Spectre RMN ^{13}C du composé 4g

Figure 21. Spectre RMN ^{31}P du composé 4gFigure 22. Spectre RMN ^1H du composé 4h

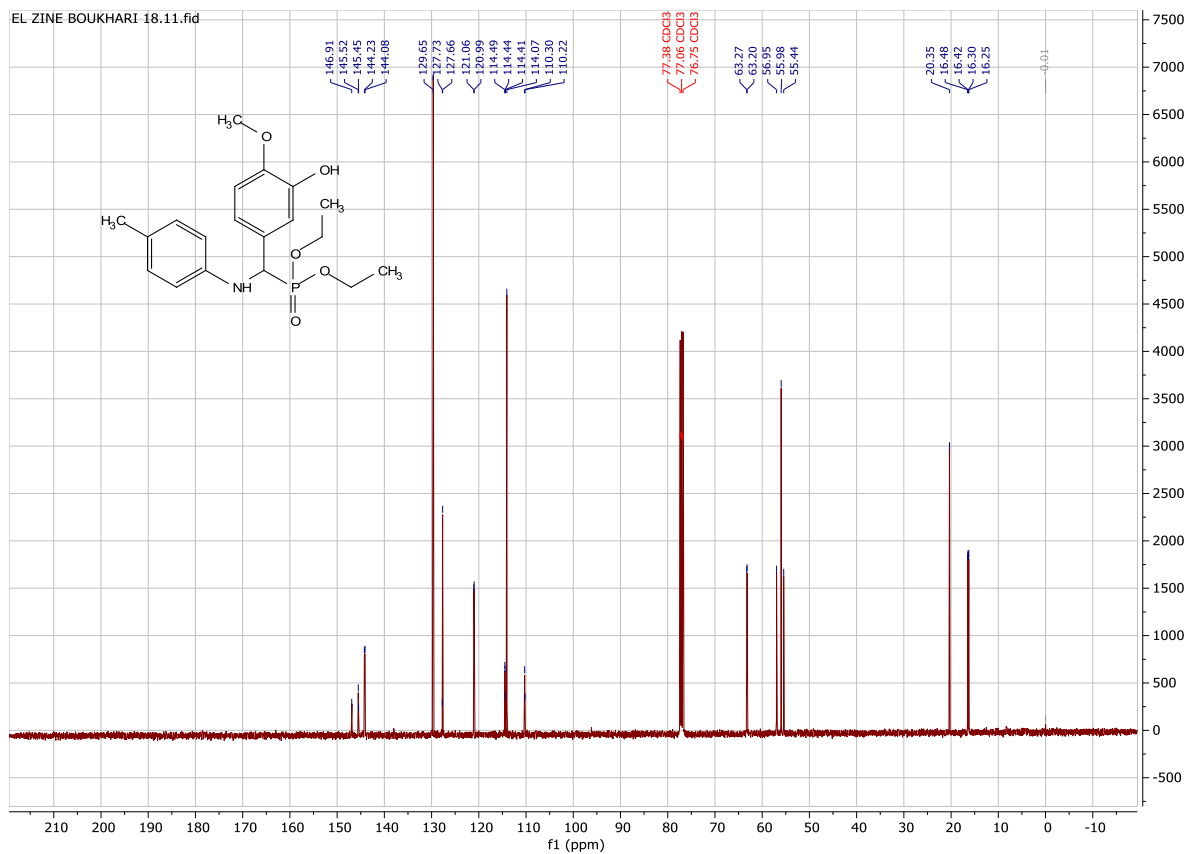


Figure 23. Spectre RMN ¹³C du composé 4h

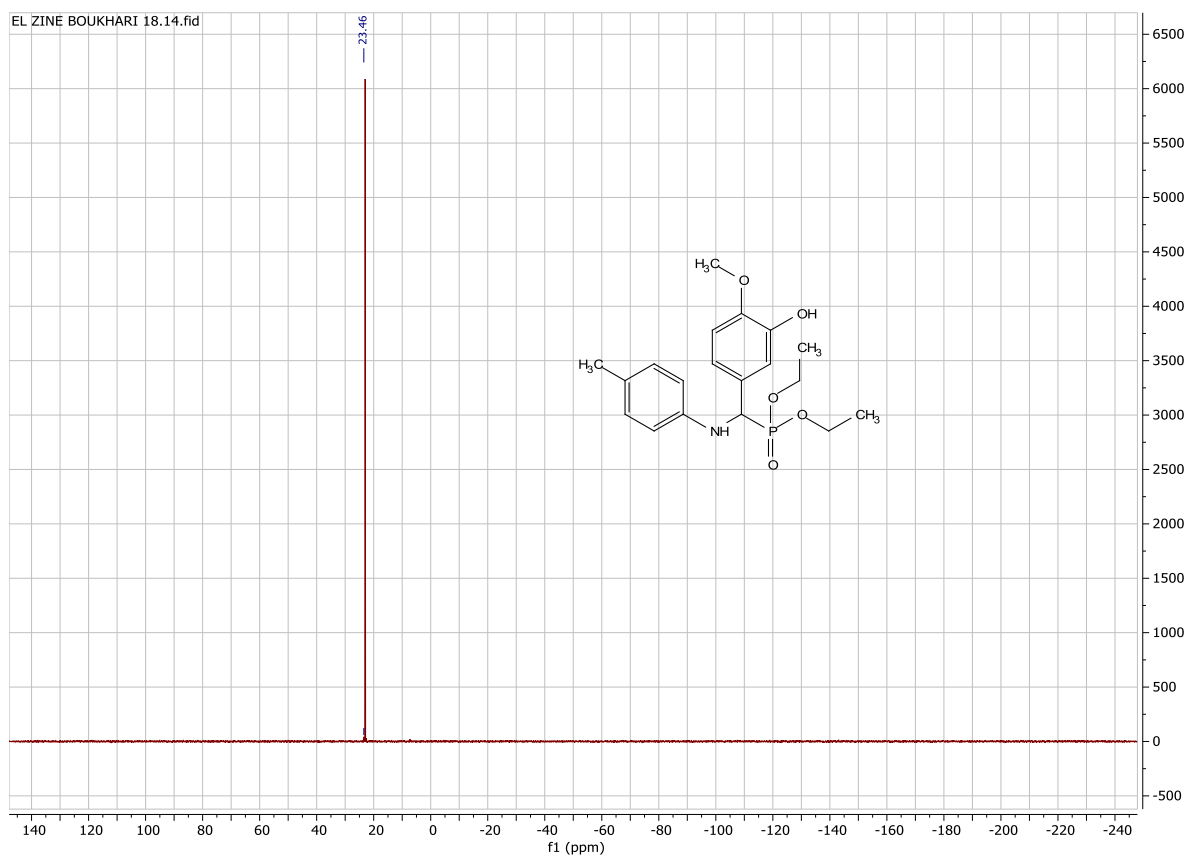
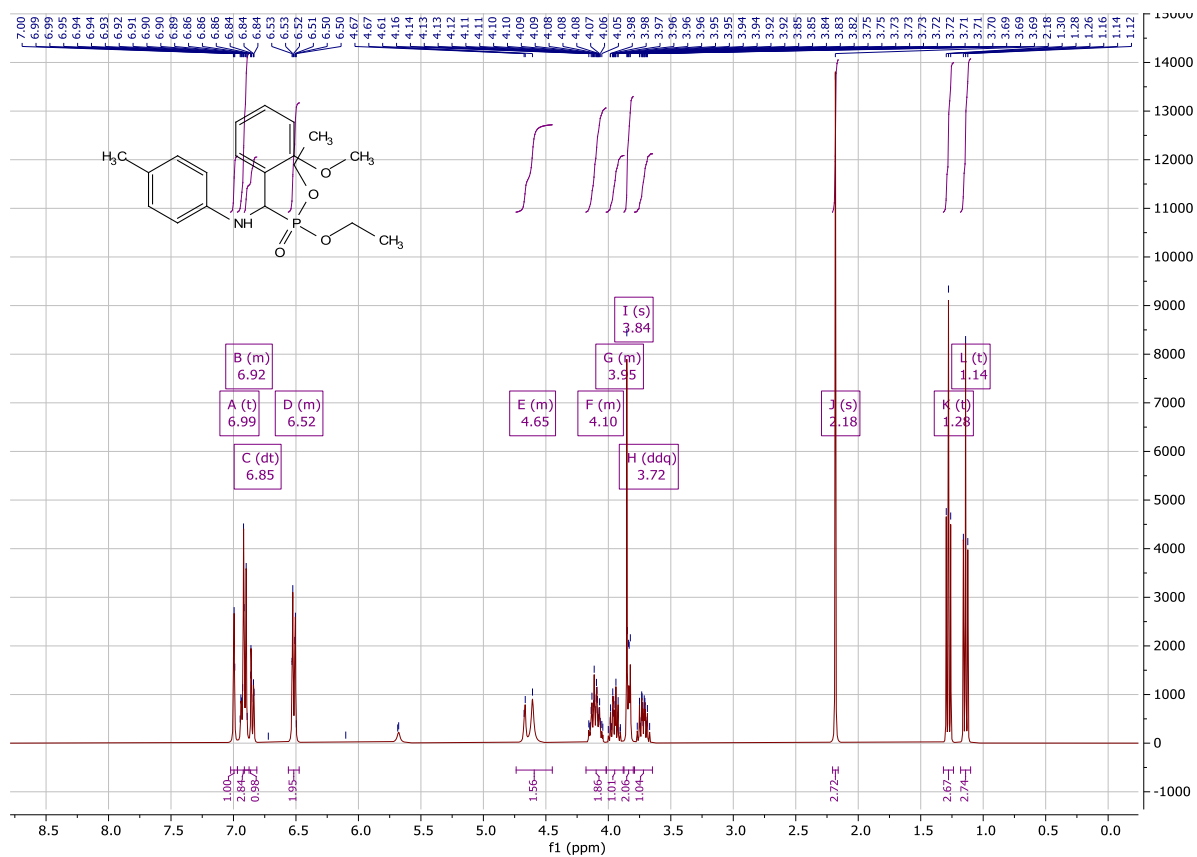
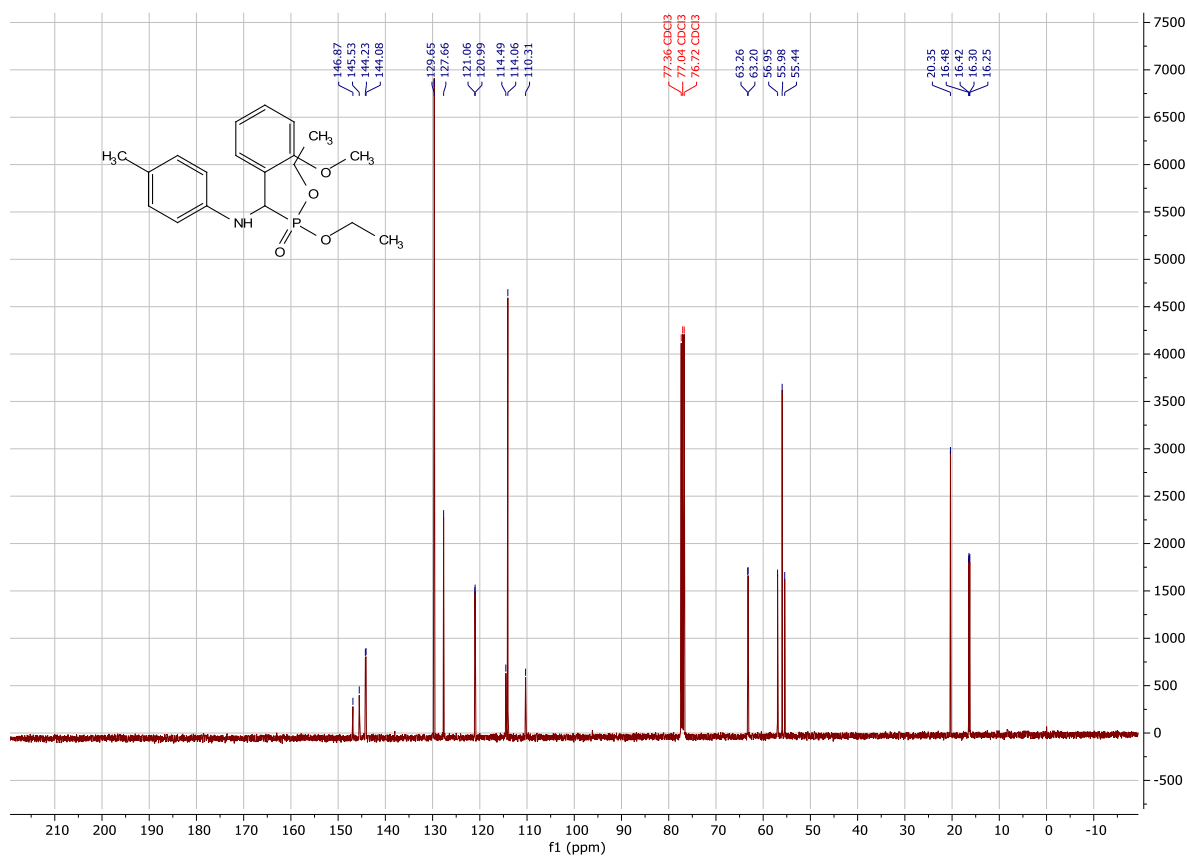


Figure 24. Spectre RMN ³¹P du composé 4h

Figure 25. Spectre RMN ^1H du composé 4iFigure 26. Spectre RMN ^{13}C du composé 4i

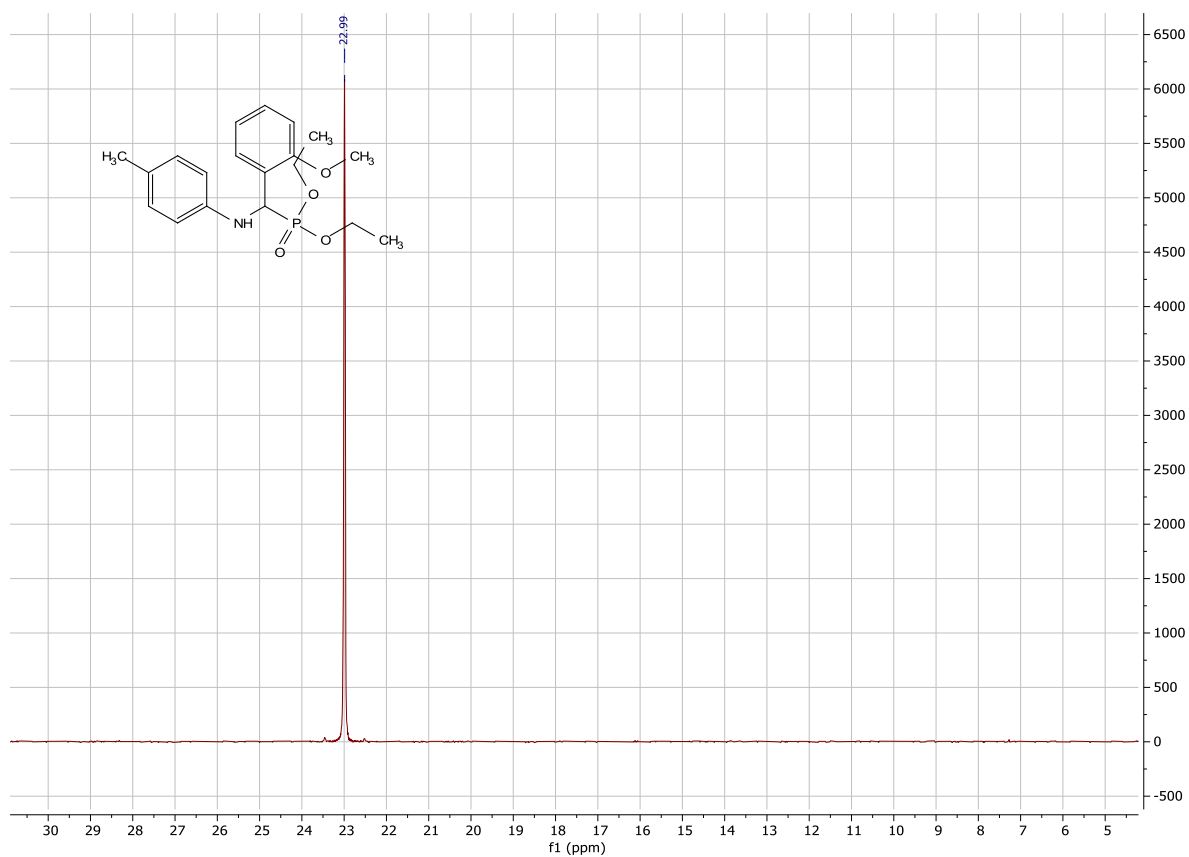


Figure 27. Spectre RMN ^{31}P du composé 4i

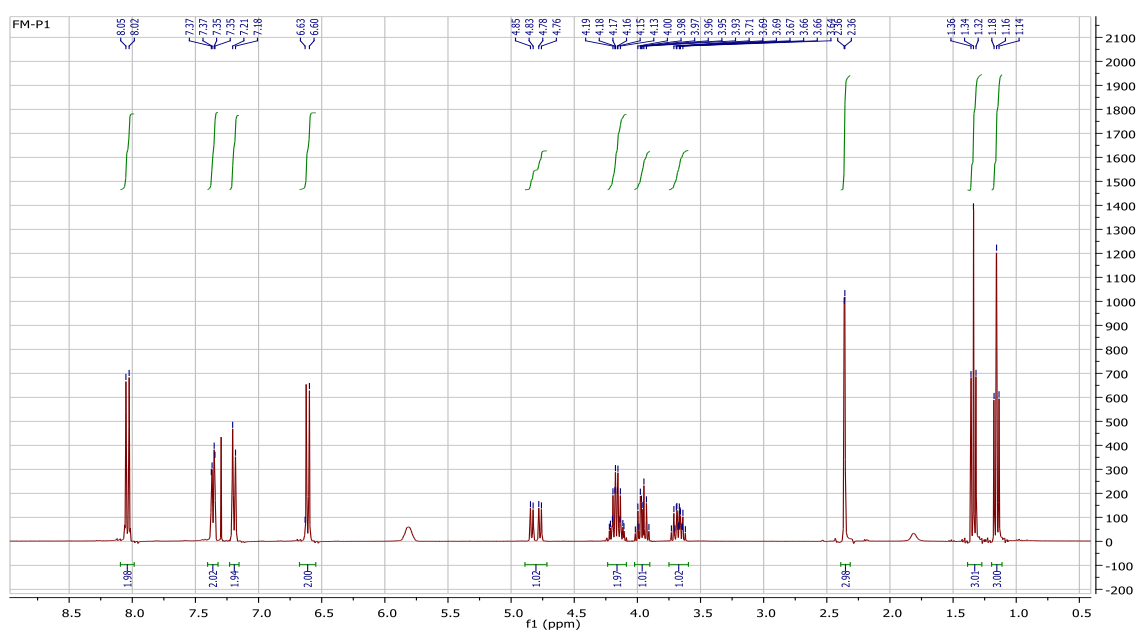


Figure 28. Spectre RMN ^1H du composé 4j

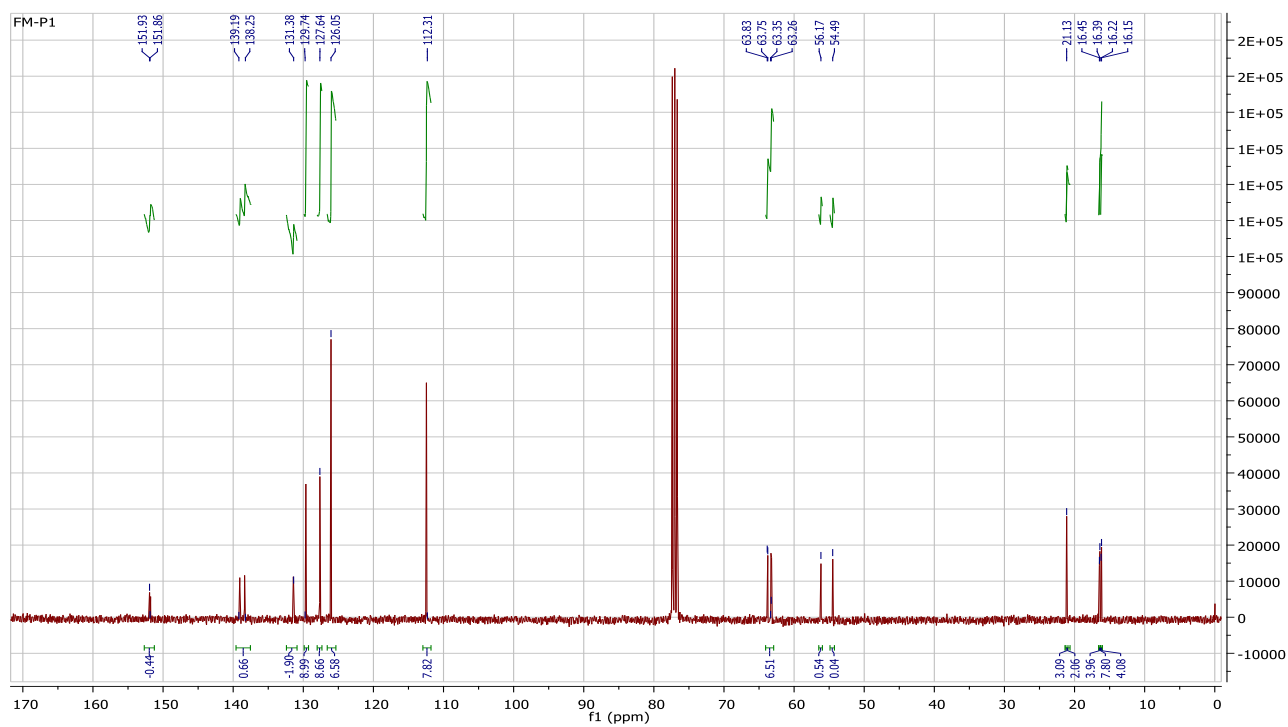


Figure 29. Spectre RMN ^{13}C du composé 4j

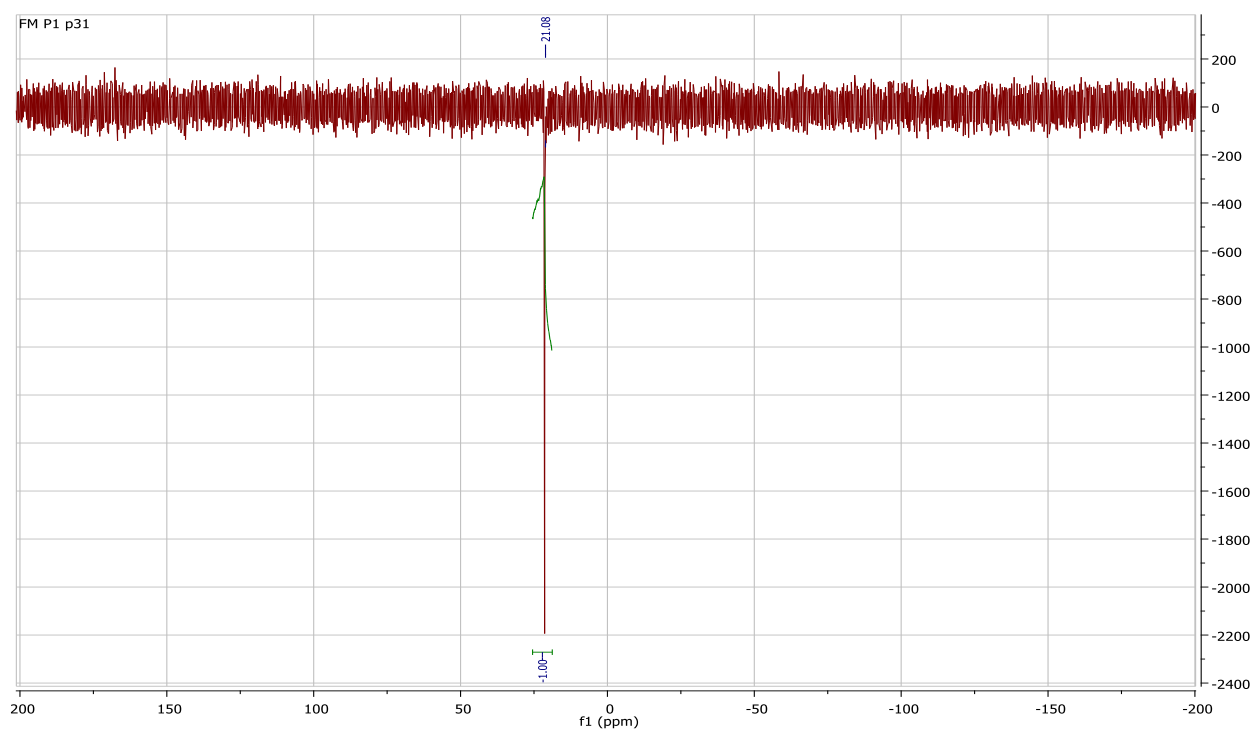


Figure 30. Spectre RMN ^{31}P du composé 4j

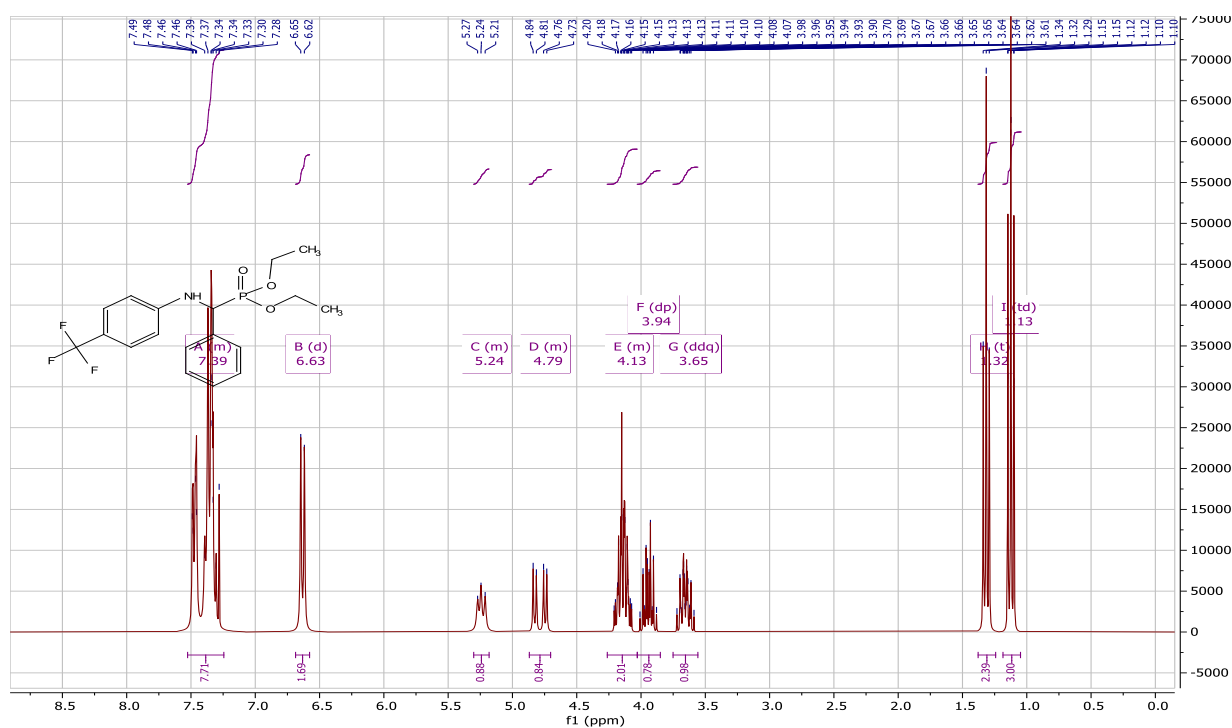


Figure 31. Spectre RMN ^1H du composé 4k

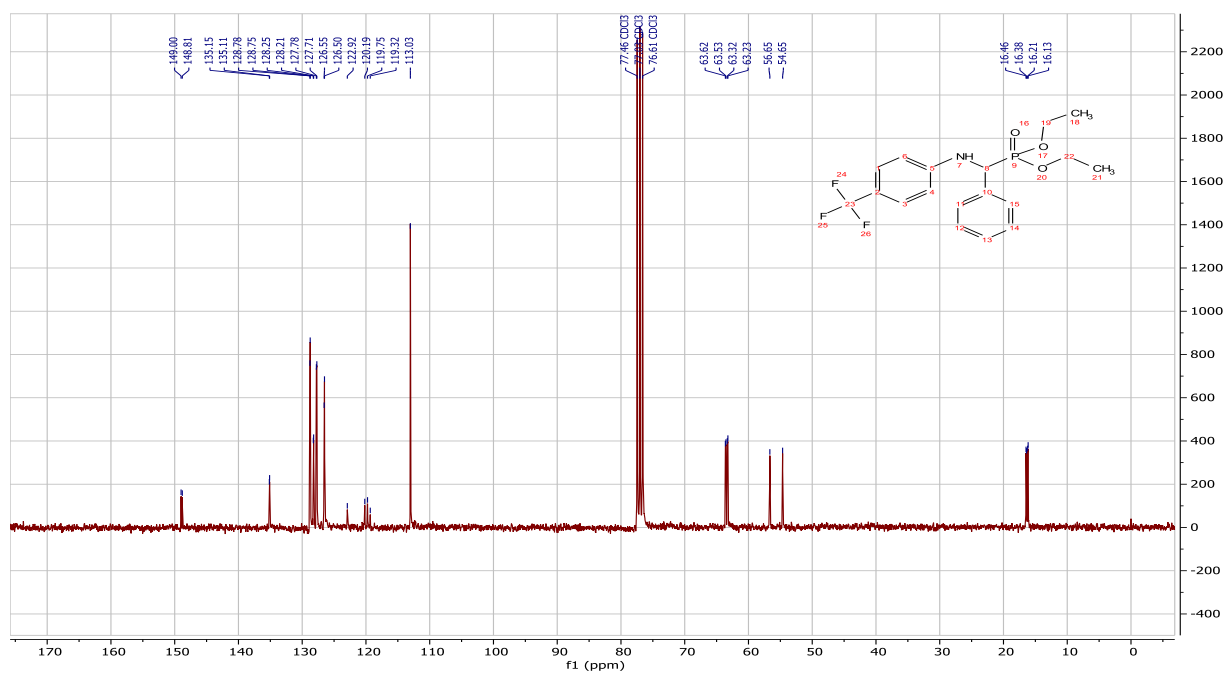
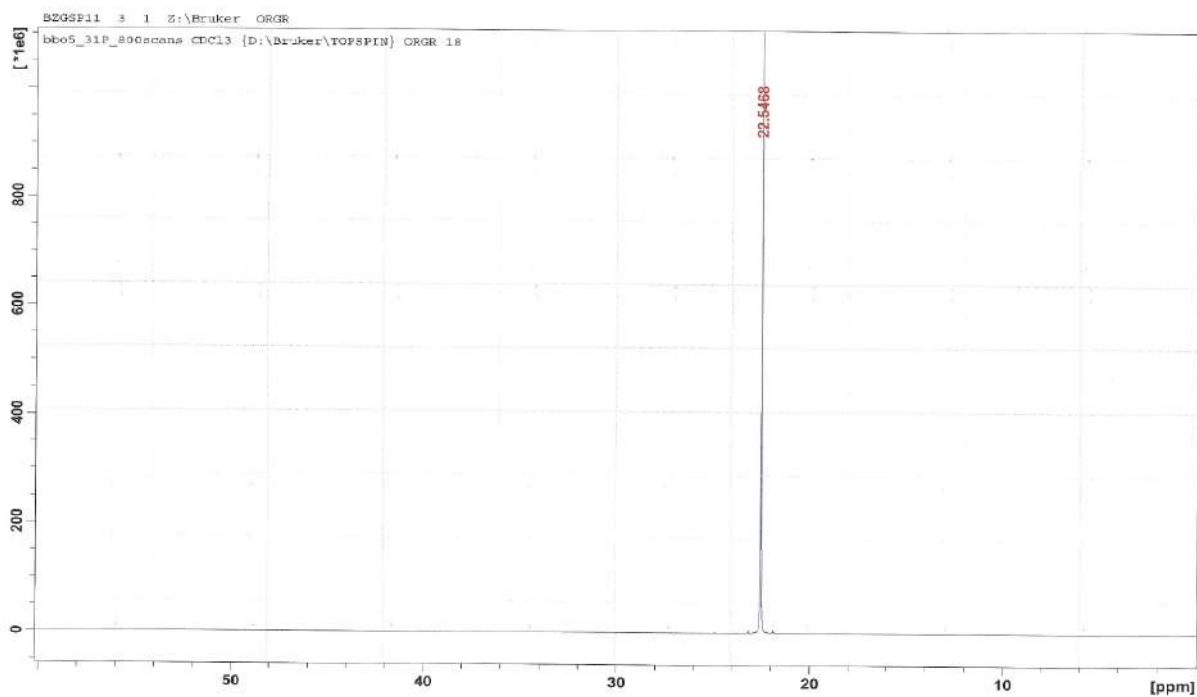
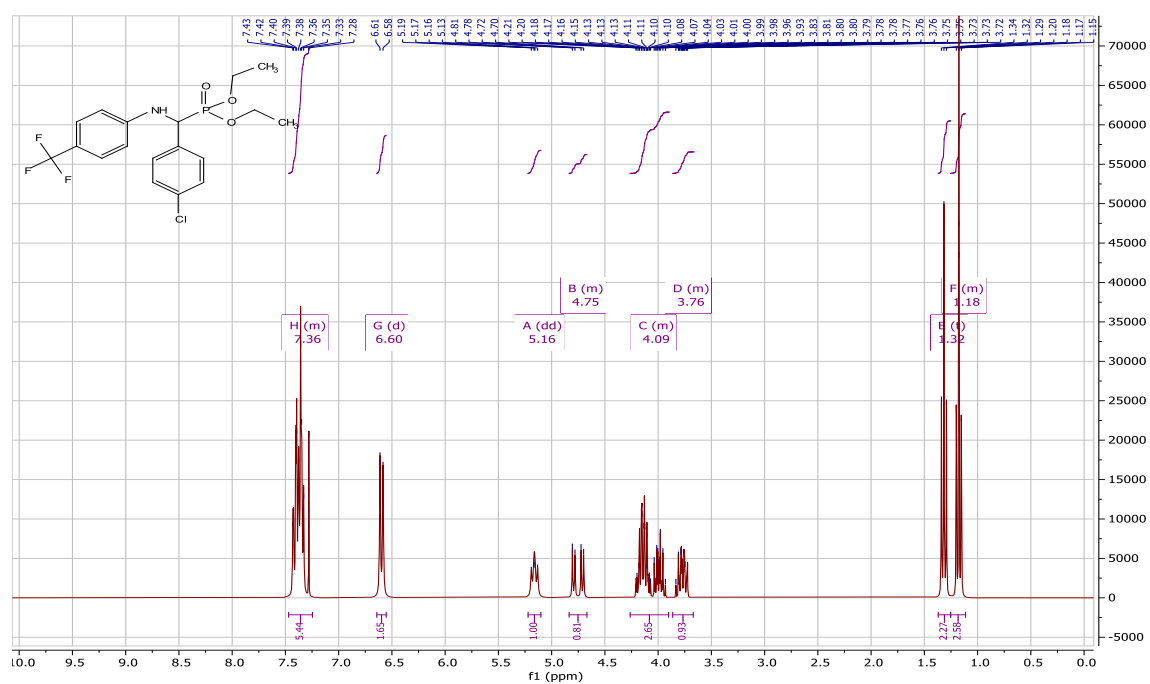


Figure 32. Spectre RMN ^{13}C du composé 4k

Figure 33. Spectre RMN ^{31}P du composé 4kFigure 34. Spectre RMN ^1H du composé 4l

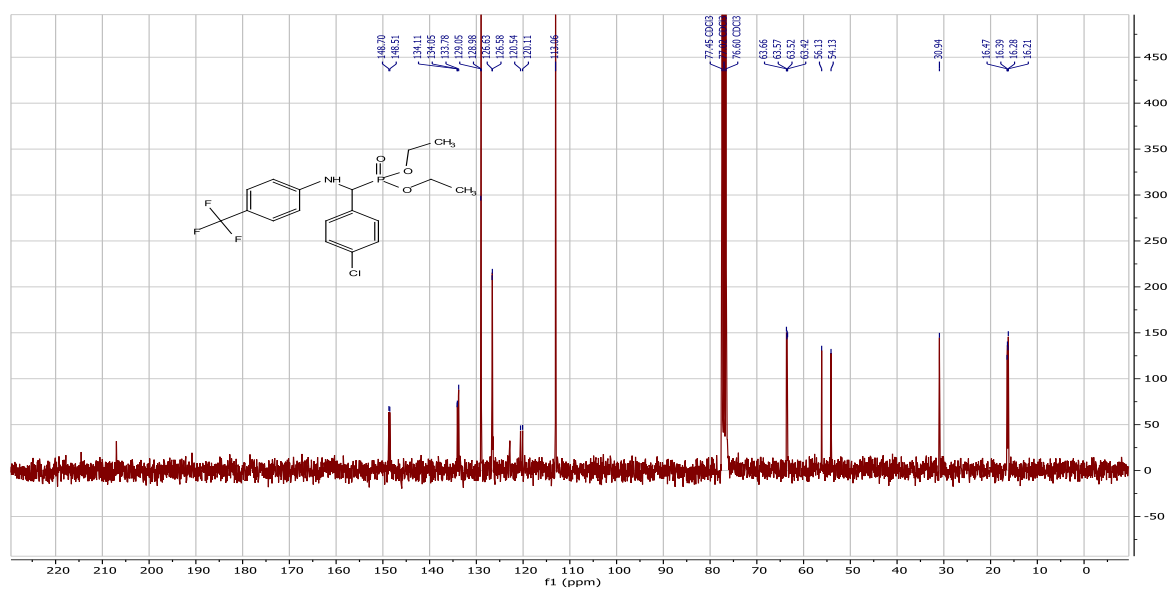


Figure 35. Spectre RMN ^{13}C du composé 4l

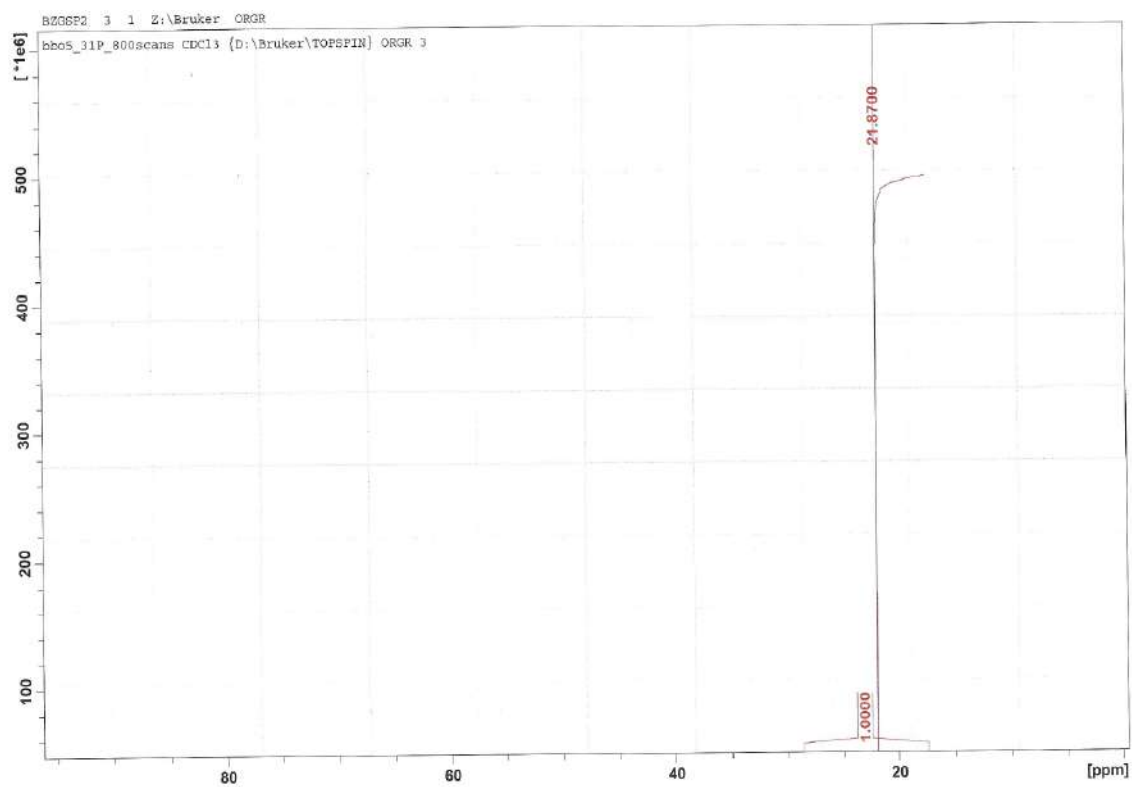


Figure 36. Spectre RMN ^{31}P du composé 4l

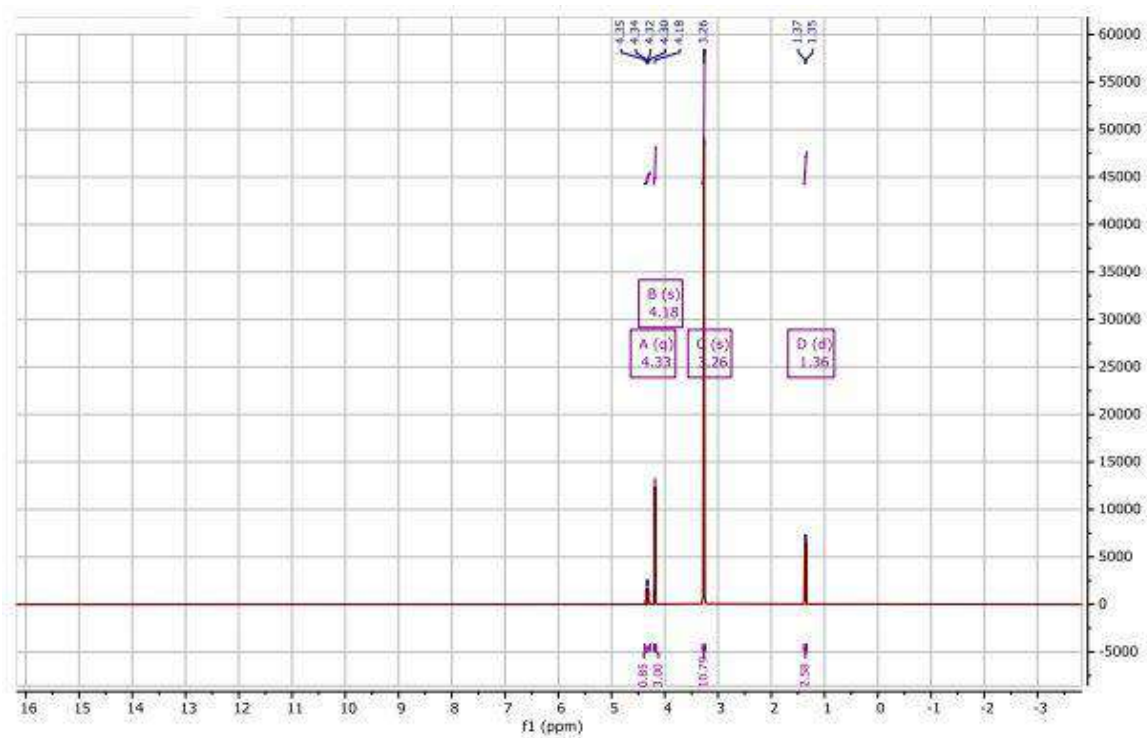


Figure 37 : Spectre RMN ^1H du NaDES Bet:LA (1:1)

Production scientifique

Publications internationales :

- ❖ Natural deep eutectic solvents [BetaineCl][Lactic Acid] as efficient and sustainable catalyst for one-pot synthesis of α -aminophosphonates.

Ahmed Yasmine Benzaim, Zinelaabidine Cheraïet, Samia Guezane-Lakoud, Achwaq Zadem, Abbas Boukhari. *Journal of the Indian Chemical Society*, 2025

Communications internationales :

- ❖ The 5th International Days on Organic Chemistry of Annaba (JICOA'22), 04 & 05 Décembre 2022, Annaba - Algérie

Communication par affiche intitulée : "Novel method of α -aminophosphonates synthesis with TEAP".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Zinelaabidine CHERAIET, Achwaq ZADEM, Abbas BOUKHARI

- ❖ 1st International Conference on Innovative Materials for Sustainable Development (Inno-MSD), 13-15 Décembre 2022, Annaba – Algérie.

Communication orale intitulée: "Molecular docking analysis of new α -aminophosphonates".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Zinelaabidine CHERAIET, Abbas BOUKHARI.

- ❖ Deuxième Colloque Maghrébin sur la Chimie Hétérocyclique (CMCH 2-2018), 26-27 Octobre 2018, Kairouan – Tunisie.

Communication par affiche intitulée : "Synthesis of derivatives of Chloroquinolin".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Ismahène BAZINE, Zinelaabidine CHERAIET, Abbas BOUKHARI.

- ❖ The 2nd International Symposium on catalysis and Specialty Chemicals (ISCSC-2018), 1-3 Octobre 2018, Tlemcen – Algérie.

Communication par affiche intitulée : "Isoxazolidine's synthesis by intramolecular reaction"

Ahmed Yasmine BENZAIM, Ismahène BAZINE, Zinelaabidine CHERAIET, Abbas BOUKHARI.

Communications nationales :

- ❖ The 1st national online conference on Material Science, Chemistry and Environment (SM'CE2024), 28 Novembre 2024.

Communication orale intitulée: "Calculation of the thermodynamic parameters of a new series of α -aminophosphonates".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Zinelaabidine CHERAIET and Abbes BOUKHARI.

- ❖ Green Chemical Processes, Impact on the Environment and Sustainable Development (GCPIESD'24), 06 Mars 2024, Annaba – Algérie.

Communication orale intitulée : "Nouvelle démarche de synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Zinelaabidine CHERAIET, Abbes BOUKHARI.

- ❖ The second National Seminar on Chemistry and its Applications (SNCA-2-2023), 29-30 Novembre 2023, Batna – Algérie.

Communication par affiche intitulée : "Nouveau catalyseur pour la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates".

Ahmed Yasmine BENZAIM, Zinelaabidine CHERAIET, Abbes BOUKHARI.