

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار - عنابة

Badji-Mokhtar-University
Annaba

Université Badji-Mokhtar-
Annaba
2017/2018



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT** en Chimie

Option : Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

Par **Billel BELHANI**

Synthèse de nouveaux oxazaphosphinanes, sulfamidophosphonates et indénoindoles. Activité anticancéreuse

Soutenue devant le jury composé de :

M^r Oualid HAMDAOUI	Président	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^{me} Malika BERREDJEM	Directrice de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^r Marc LE BORGNE	Examineur	Pr. Université Claude Bernard-Lyon 1
M^r Zouhair BOUAZIZ	Examineur	MCA. Université Claude Bernard-Lyon 1
M^r Abdelkrim GOUASMIA	Examineur	Pr. Université L'Arbi Tébessi-Tébessa
M^r Messaoud LIACHA	Examineur	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^r Nour-Eddine AOUF	Membre invité	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba

Dédicaces

A mes très chers parents (ma chère mère et mon cher père)

A mes frères

A mes sœurs

A tous mes proches

A tous mes amis sans exception

Remerciements

Ces quelques lignes vont me permettre de remercier toutes les personnes qui m'ont beaucoup apporté aussi bien au niveau scientifique que personnel, et sans qui mon travail n'aurait pu aboutir. La difficulté tient dans le fait de n'oublier personne. C'est pourquoi, je remercie par avance ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

Ce présent travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliqué (LCOA), Groupe : Synthèse des biomolécules et modélisation moléculaire (SBMM) de l'Université Badji-Mokhtar-Annaba, Algérie et le laboratoire EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC) 'Institute of Pharmaceutical and Biological Sciences de l'Université Claude Bernard Lyon 1, France.

*Mes premiers remerciements vont tout naturellement au **Professeur Malika BERREDJEM**, ma Directrice de thèse, celle qui m'a permis d'approfondir mes connaissances dans un des vastes domaines de la Science. Je tiens à la remercier vivement de m'avoir accompagné tout au long de ce parcours, de m'avoir guidé et enseigné les réflexes du bon chercheur en m'apprenant à poser les bonnes questions et y répondre avec le maximum de rigueur. Comme je tiens aussi à la remercier pour son aide précieuse lors de la préparation et la rédaction de mes travaux. Ses qualités scientifiques et humaines, son écoute, sa patience, son optimisme et son extraordinaire force de travail font d'elle un exemple dont j'espère pouvoir m'inspirer dans ma vie professionnelle.*

*Je souhaiterais remercier chaleureusement le **Professeur Nour-Eddine AOUF** directeur de laboratoire, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Au cours des quatre années passées au laboratoire, j'ai pu apprécier sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements régulièrement renouvelés.*

*Je tiens à exprimer ma profonde et sincère gratitude et remerciements à Monsieur **Zouhair BOUAZIZ** Docteur à l'université Lyon 1, et Monsieur **Marc LE BORGNE** Professeur à l'université Lyon 1, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire, où j'ai appris beaucoup de choses je ne risque pas de les oublier. Qu'ils trouvent ici toute ma reconnaissance pour leurs*

enthousiasmes leurs gentillesse, leurs bonnes humeurs, leurs soutiens apportés au quotidien tant sur le plan scientifique et sur le plan moral. Je leur remercie également pour l'honneur de qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à remercier vivement les membres du jury:

*Monsieur **Oualid HAMDAOUI**, Professeur à l'université d'Annaba, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.*

***Abdelkrim GOUASMIA**, Professeur à l'université de Tébessa, ainsi que Monsieur **Messaoud LIACHA**, Professeur à l'université d'Annaba, qui malgré leurs charges, ils ont consacré un temps précieux pour examiner cette thèse.*

*J'adresse mes sincères remerciements à l'équipe lyonnaise, en particulier **Christelle MARMINON**, Docteur à l'université Lyon 1, pour notre collaboration et nos riches échanges scientifiques, ainsi que **Nathalie GURAGOSSIAN**, doctorante au Laboratoire B2MC Lyon 1 pour la réalisation des tests biologique.*

*Je remercie Monsieur **Jacques LEBRETON**, Professeur à l'université de Nantes pour les analyses spectrales (RMN et masse).*

Je remercie tous les membres du laboratoire, anciens et nouveaux, pour leur patience et leur aide, avec qui j'ai eu des échanges fructueux.

Pour finir, j'exprime ma sincère gratitude envers tous ceux et celles qui m'ont accompagné de près ou de loin à la concrétisation de cette thèse.

ملخص

العمل المقدم في هذه المذكرة ينقسم إلى جزئين،

في الجزء الأول، نظراً للأهمية الكيميائية و الصيدلانية لمجموعة الفوسفونات، و بهدف تركيب فئة جديدة من الجزيئات المضادة للسرطان، قمنا بتطوير و تصنيع عائلتين جديدتين من المركبات : الـ ألفا-سولفاميدوفوسفونات و الـ أوكسازافوسفينان عن طريق تفاعل Kabachnik-Fields موحد الوعاء.

في مرحلة أولى، إبتكرنا طريقة جديدة لتصنيع الـ ألفا-سولفاميدوفوسفونات كمشتقات جديدة للـ ألفا-أمينوفوسفونات عبر تفاعل موحد الوعاء لعدة مركبات باستعمال الموجات فوق-صوتية و الموجات الدقيقة، في غياب أيّ مذيب عضوي أو محفز.

في مرحلة أخرى، قمنا بتطوير طريقة جديدة لتصنيع هياكل حلقيّة جديدة تتمثل في مركبات الـ أوكسازافوسفينان، عن طريق تفاعل Kabachnik-Fields متبوعاً بتفاعل أسترة تبادلية أدى إلى حلقة داخلية للجزيء.

في الجزء الثاني من عملنا، وفي إطار دراسة تثبيط المقاومة المتعددة للعوامل العلاجية الكيميائية، قمنا بتصميم و تصنيع مركبات جديدة (مثنوية الصيغة) من مشتقات الـ إندينول، كمثبطات لمستقبلات ABCG2. وقد أثبتت نتائج الدراسات البيولوجية في وسط مخبري، أجريّت على خمس عائلات من مشتقات مثنوية من الإندينو [2، 1- b] إندول، أنّ ثلاثاً منها تمتلك فعالية و إنتقائية كبيرة لتثبيط نواقل الـ ABCG2.

استخدمت الطرق الطيفية المختلفة (الرنين النووي المغناطيسي ، مطيافية الكتلة و الأشعة تحت الحمراء) لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المصنعة.

الكلمات المفتاحية : كيمياء خضراء، أمواج فوق-صوتية، أمواج دقيقة، تفاعل موحد الوعاء متعدد المركبات، تفاعل Kabachnik-Fields، ألفا-سولفاميدوفوسفونات، أوكسازافوسفينان، MDR، ABCG2، إندينول، مثنوي، مثبطات.

Résumé

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties,

Dans une première partie, vu l'importance pharmacologique et chimique du motif phosphonate, et dans le but de synthétiser de nouvelles classes de molécules anticancéreuses, nous avons développé une synthèse de deux nouvelles familles contenant le motif phosphonate; les α -sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes *via* la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields.

Dans un premier temps, nous avons développé une nouvelle approche de synthèse des nouveaux α -sulfamidophosphonates dérivés des α -aminophosphonates en une seule étape, en utilisant les irradiations ultrasoniques ou les micro-ondes sans le besoin des solvants ou des catalyseurs toxiques.

Dans un deuxième temps, nous avons rapporté une nouvelle approche de synthèse d'une nouvelle série hétérocyclique d'oxazaphosphinane, en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields suivi par une réaction de trans-estérification (cyclisation intramoléculaire) et toujours dans des conditions *neat*.

Dans une deuxième partie, et dans le but d'inhiber La résistance aux agents chimiothérapeutiques (Multidrug Resistance) ou d'empêcher la chimiorésistance d'ABCG2, qui diminue les concentrations intracellulaires des agents chimiothérapeutiques. Pour cette raison nous avons également conçu et synthétisé de nouveaux composés (type dimère), dérivés d'indéno[1,2-*b*]indole, inhibiteurs d'ABCG2.

Les différentes études biologiques menées *-in vitro-* sur cinq familles de dimères dérivées d'indéno[1,2-*b*]indole, ont permis d'identifier trois familles qui se sont révélées être des inhibiteurs efficaces et sélectifs d'ABCG2.

Les différentes méthodes spectroscopiques (RMN ^1H et ^{13}C , SM, et IR) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Mots clés : chimie verte, irradiations ultrasoniques, micro-ondes, MCR, réaction de Kabachnik-Fields, α -sulfamidophosphonate, oxazaphosphinane, MDR, ABCG2, indéno[1,2-*b*]indole, dimère, inhibiteurs.

Abstract

The work presented in this manuscript consists of two parts,

In a first part, considering the pharmacological and chemical importance of the phosphonate moiety, and aiming to synthesize new classes of anticancer molecules, we developed a synthesis of two new families of compounds containing the phosphonate moiety: α -sulfamidophosphonates and oxazaphosphinanes *via* the "one-pot" reaction of Kabachnik-Fields.

Initially, we developed a new one-pot approach for the synthesis of the new α -sulfamidophosphonates derived from α -aminophosphonates, using ultrasonic irradiations and microwaves under solvent- and catalyst-free conditions.

In the continuation, we have synthesized new heterocyclic compounds (oxazaphosphinanes) by using the reaction of Kabachnik-Fields followed by a trans-esterification reaction (intramolecular cyclization) under *neat* conditions.

In a second part, we investigated the inhibition of the multidrug resistance to prevent the chemo-resistance of ABCG2, which decreases the intracellular concentrations of the chemotherapy agents. In this context we designed and synthesized new compounds (dimers), derived from indéno[1,2-*b*]indole, ABCG2 inhibitors.

The results of the *in vitro* biological studies on five families of indéno[1,2-*b*]indole dimers derivatives, proved three families of them to be effective and selective inhibitors of ABCG2.

The structural characteristics of the synthesized compounds were established by the usual spectroscopic methods (^1H and ^{13}C NMR, MS, and IR).

Keywords : green chemistry, ultrasonic irradiations, microwaves, MCR, Kabachnik-Fields reaction, α -sulfamidophosphonate, oxazaphosphinane, MDR, ABCG2, indéno[1,2-*b*]indole, dimer, inhibitors.

Liste des figures

Introduction générale

<i>Figure 0.1.1 : Différents dérivés d'α-aminophosphonates avec différentes activités biologiques.....</i>	03
<i>Figure 0.1.2 : Dérivés de sulfonamide avec différentes activités biologiques.....</i>	03
<i>Figure 0.1.3 : Inhibiteurs récents d'ABCG2.....</i>	05

Partie 1

Chapitre 1 :

<i>Figure 1.1.1 : Représentation schématique d'un MCR à trois et à six composants.....</i>	13
<i>Figure 1.1.2 : Mortiers.....</i>	18
<i>Figure 1.1.3 : Broyeur à vibration et broyeur à mouvement planétaire.....</i>	19
<i>Figure 1.1.4 : Microréacteurs pour des réactions photochimiques.....</i>	21
<i>Figure 1.1.5 : Fréquences et longueur d'ondes des micro-ondes.....</i>	22
<i>Figure 1.1.6 : Exemples d'appareillages micro-ondes.....</i>	23
<i>Figure 1.1.7 : Domaines du son en fonction de la fréquence.....</i>	25
<i>Figure 1.1.8 : Représentation schématique du phénomène de cavitation.....</i>	26
<i>Figure 1.1.9 : Exemples d'appareillages ultrasons.....</i>	27

Chapitre 2 :

<i>Figure 1.2.1 : Aminoacide et son analogue phosphonique.....</i>	33
<i>Figure 1.2.2 : Structures d'α-aminophosphonates à activité antitumorale.....</i>	37
<i>Figure 1.2.3 : Structures d'α-aminophosphonates à activité antibactérienne.....</i>	37
<i>Figure 1.1.4 : Différentes structures d'α-aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.....</i>	38
<i>Figure 1.2.5 : P-hétérocycles à 6 chaînons ayant des propriétés biologiques.....</i>	40
<i>Figure 1.2.6 : Structure de Bupropion, son métabolite et ses analogues 1,4,2-oxazaphosphinanes.....</i>	41
<i>Figure 1.2.7 : Structure de Chlorméthine et ses analogues oxazaphosphorines.....</i>	41

Chapitre 3 :

<i>Figure 1.3.1 : Spectre RMN ¹H du carboxylsulfamide 1.135c.....</i>	50
<i>Figure 1.3.2 : Spectre RMN ¹³C du carboxylsulfamide 1.135c.....</i>	50

Figure 1.3.3 : Structures des sulfamides synthétisés.....	51
Figure 1.3.4 : Spectre RMN ¹ H du sulfamide 1.136c	52
Figure 1.3.5 : Spectre RMN ¹³ C du sulfamide 1.136c	52
Figure 1.3.6 : Spectre RMN ¹ H de l'α-sulfamidophosphonate 1.139a	58
Figure 1.3.7 : Spectre RMN ¹³ C de l'α-sulfamidophosphonate 1.139a	59
Figure 1.3.8 : Spectre RMN ³¹ P de l'α-sulfamidophosphonate 1.139a	59
Figure 1.3.9 : Spectre de masse de l'α-sulfamidophosphonate 1.139a	60
Figure 1.3.10 : Spectre RMN ¹ H du β-aminoalcool 1.141e	63
Figure 1.3.11 : Spectre de masse du β-aminoalcool 1.141e	63
Figure 1.3.12 : Spectre RMN ¹ H d'oxazaphosphinane 1.142e	66
Figure 1.3.13 : Spectre RMN ¹³ C d'oxazaphosphinane 1.142e	66
Figure 1.3.14 : Spectre RMN ³¹ P d'oxazaphosphinane 1.142e	67

Partie 2

Chapitre 1 :

Figure 2.1.1 : Représentation des différents mécanismes de résistance de la cellule face aux agents anticancéreux.....	87
Figure 2.1.2 : Arbre phylogénétique simplifié des transporteurs ABC.....	90
Figure 2.1.3 : Topologie des transporteurs ABC.....	93
Figure 2.1.4 : Modèle de transport des drogues "ATP switch model".....	94
Figure 2.1.5 : Topologie des transporteurs ABC MDR.....	97
Figure 2.1.6 : Topologie générale d'ABCG2.....	98
Figure 2.1.7 : Modèle d'ABCG2 construit par analogie, dans une conformation ouverte sans substrat (à gauche) issue de MsbA et dans une conformation fermée avec substrat (à droite) issue du modèle de la P-gp murine.....	99
Figure 2.1.8 : Résidus de cystéines impliqués dans la dimérisation d'ABCG2.....	99
Figure 2.1.9 : Localisation tissulaire schématisée d'ABCG2.....	100
Figure 2.1.10 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 1 ^{ère} génération.....	103
Figure 2.1.11 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 2 ^{nde} génération.....	103
Figure 2.1.12 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 3 ^{ème} génération.....	104
Figure 2.1.13 : Structures des inhibiteurs 212(a-c)	104
Figure 2.1.14 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 4 ^{ème} génération.....	105
Figure 2.1.15 : Inhibiteurs récents d'ABCG2.....	105

Chapitre 2 :

<i>Figure 2.2.1 : Isomères du squelette indénoindole.....</i>	117
<i>Figure 2.2.2 : Structure générale d'indéno[1,2-b]indole.....</i>	117
<i>Figure 2.2.3 : Structures des indénoindoles substitués.....</i>	122
<i>Figure 2.2.4 : Inhibiteurs de la topoisomérase II.....</i>	122
<i>Figure 2.2.5 : Structures d'indéno[1,2-b]indoles présentant une activité cytotoxique.....</i>	123
<i>Figure 2.2.6 : Structure de SERM type indénoindoles.....</i>	123
<i>Figure 2.2.7 : Inhibiteurs puissants de la protéine kinase humaine CK2 et de la croissance des cellules tumorales.....</i>	124
<i>Figure 2.2.8 : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....</i>	124

Chapitre 3 :

<i>Figure 2.3.1 : Indéno[1,2-b]indoles inhibiteurs sélectifs d'ABCG2.....</i>	127
<i>Figure 2.3.2 : Homodimères 2.70 ~ 2.70.....</i>	127
<i>Figure 2.3.3 : Monomère 2.70.....</i>	128
<i>Figure 2.3.4 : Spectre RMN ¹H du composé alkylé 2.84c.....</i>	134
<i>Figure 2.3.5 : Spectre RMN ¹³C du composé alkylé 2.84c.....</i>	135
<i>Figure 2.3.6 : Spectre DEPT du composé alkylé 2.84c.....</i>	135
<i>Figure 2.3.7 : Spectre IR du composé alkylé 2.84c.....</i>	136
<i>Figure 2.3.8 : Spectre HRMS du composé alkylé 2.84c.....</i>	137
<i>Figure 2.3.9 : Spectre RMN ¹H d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).....</i>	141
<i>Figure 2.3.10 : Spectre RMN ¹³C d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).....</i>	142
<i>Figure 2.3.11 : Spectre DEPT d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).....</i>	142
<i>Figure 2.3.12 : Spectre IR d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).....</i>	143
<i>Figure 2.3.13 : Spectre HRMS d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).....</i>	144
<i>Figure 2.3.14 : Homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH.....</i>	145
<i>Figure 2.3.15 : Monomère 2.71-3OH.....</i>	145
<i>Figure 2.3.16 : Spectre RMN ¹H du composé 2.93c.....</i>	148
<i>Figure 2.3.17 : Spectre RMN ¹³C du composé 2.93c.....</i>	149
<i>Figure 2.3.18 : Spectre DEPT du composé 2.93c.....</i>	149
<i>Figure 2.3.19 : Spectre IR du composé 2.93c.....</i>	150
<i>Figure 2.3.20 : Spectre HRMS du composé 2.93c.....</i>	151
<i>Figure 2.3.21 : Spectre RMN ¹H d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c).....</i>	154
<i>Figure 2.3.22 : Spectre RMN ¹³C d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c).....</i>	155

<i>Figure 2.3.23 : Spectre DEPT d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c)</i>	155
<i>Figure 2.3.24 : Spectre IR d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c)</i>	156
<i>Figure 2.3.25 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c)</i>	157
<i>Figure 2.3.26 : Hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH</i>	158
<i>Figure 2.3.27 : Spectre RMN ¹H d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c)</i>	160
<i>Figure 2.3.28 : Spectre RMN ¹³C d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c)</i>	161
<i>Figure 2.3.29 : Spectre DEPT d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c)</i>	161
<i>Figure 2.3.30 : Spectre IR d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c)</i>	162
<i>Figure 2.3.31 : Spectre HRMS d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c)</i>	163
<i>Figure 2.3.32 : Homodimères : 2.71-1OH ~ 2.71-1OH et 2.71-4OH ~ 2.71-4OH</i>	164
<i>Figure 2.3.33 : Spectre RMN ¹H d'homodimère 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95c)</i>	167
<i>Figure 2.3.34 : Spectre RMN ¹³C d'homodimère 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95c)</i>	168
<i>Figure 2.3.35 : Spectre DEPT d'homodimère 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95c)</i>	168
<i>Figure 2.3.36 : Spectre IR d'homodimère 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95c)</i>	169
<i>Figure 2.3.37 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95c)</i>	170
<i>Figure 2.3.38 : Spectre RMN ¹H d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c)</i>	173
<i>Figure 2.3.39 : Spectre RMN ¹³C d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c)</i>	174
<i>Figure 2.3.40 : Spectre DEPT d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c)</i>	174
<i>Figure 2.3.41 : Spectre de IR d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c)</i>	175
<i>Figure 2.3.42 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c)</i>	176

Chapitre 4 :

<i>Figure 2.4.1 : Tests d'inhibition des autres témoins</i>	211
<i>Figure 2.4.2 : Tests d'inhibition des homodimères 2.95 (a-c) et 2.96 (a-c)</i>	213

Conclusion générale

<i>Figure 3.1.1 : les α-sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes synthétisés</i>	217
<i>Figure 3.1.2 : les nouvelles familles des dimères synthétisées</i>	218

Liste des schémas

Partie 1

Chapitre 1 :

<i>Schéma 1.1.1 : Observation de Laurent et Gerhardt</i>	14
<i>Schéma 1.1.1 : Historique des principales MCR découvertes avant 1960</i>	15
<i>Schéma 1.1.3 : MCR à partir d'aldéhydes</i>	16
<i>Schéma 1.1.4 : Réaction à multicomposants sans solvant réalisée dans les conditions classiques</i>	17
<i>Schéma 1.1.5 : Réaction à multicomposants réalisée au mortier</i>	19
<i>Schéma 1.1.6 : Réaction de Knoevenagel sous broyeur</i>	20
<i>Schéma 1.1.7 : Réaction photochimique</i>	21
<i>Schéma 1.1.8 : Synthèse de 2-Arylbenzimidazoles sous irradiation micro-onde</i>	24
<i>Schéma 1.1.9 : Synthèse de 3,4-dihydropyrimidones sous irradiation micro-onde</i>	24
<i>Schéma 1.1.10 : Synthèse de l'imidazole d'indolyl 2,5-disubstitués sous irradiation micro-onde</i>	24
<i>Schéma 1.1.11 : Synthèse de 1,4-dihydropyridines sous ultrasons</i>	27
<i>Schéma 1.1.12 : Synthèse de pyrrolidines sous ultrasons</i>	28
<i>Schéma 1.1.13 : addition de Michael de DPH au n-butyle fumarate sous ultrasons</i>	28

Chapitre 2 :

<i>Schéma 1.2.1 : Principales stratégies pour la synthèse de dérivés α-aminophosphonates</i> ...	33
<i>Schéma 1.2.2 : Réaction de Kabachnik-Fields</i>	34
<i>Schéma 1.2.3 : Mécanisme proposé pour la réaction de Kabachnik-Fields</i>	34
<i>Schéma 1.2.4 : Réaction de Pudovik sur une imine chirale</i>	35
<i>Schéma 1.2.5 : Réaction de Pudovik catalysée par CdI_2</i>	35
<i>Schéma 1.2.6 : Réaction de Mitsunobu</i>	35
<i>Schéma 1.2.7 : Alkylation énantiosélective</i>	36
<i>Schéma 1.2.8 : Synthèse d'oxazaphosphinanes à partir d'o-aminophénol</i>	39
<i>Schéma 1.2.9 : Synthèse d'oxazaphosphinanes énantio pure à partir d'aminoalcool</i>	39
<i>Schéma 1.2.10 : Synthèse des oxazaphosphinanes à partir d'imine</i>	40

Chapitre 3 :

<i>Schéma 1.3.1 : Réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields</i>	47
<i>Schéma 1.3.2 : Synthèse des α-sulfamidophosphonates</i>	48

<i>Schéma 1.3.3 : Synthèse des carboxylsulfamides</i>	49
<i>Schéma 1.3.4 : Déprotection de N-Boc dans l'eau</i>	51
<i>Schéma 1.3.5 : Synthèse des α-sulfamidophosphonates</i>	53
<i>Schéma 1.3.6 : Synthèse selon la voie A</i>	53
<i>Schéma 1.3.7 : Synthèse selon la voie B</i>	55
<i>Schéma 1.3.8 : Mécanisme proposé pour la formation des α-sulfamidophosphonates assistée par US et MO</i>	57
<i>Schéma 1.3.9 : Synthèse des oxazaphosphinanes</i>	61
<i>Schéma 1.3.10 : Réduction des acides aminés</i>	61
<i>Schéma 1.3.11 : Synthèse des oxazaphosphinanes</i>	64
<i>Schéma 1.3.12 : Mécanisme proposé pour la formation des oxazaphosphinanes assistée par US</i>	65

Partie 2

Chapitre 2 :

<i>Schéma 2.2.1 : Préparation des indéno[1,2-b]indoles via la synthèse indolique de fisher</i> ..	118
<i>Schéma 2.2.2 : Mécanisme proposé pour la préparation des indéno[1,2-b]indoles via la synthèse indolique de fisher</i>	118
<i>Schéma 2.2.3 : Synthèse des indéno[1,2-b]indole-10-ones</i>	119
<i>Schéma 2.2.4 : Préparation des indéno[1,2-b]indole-10-ones</i>	119
<i>Schéma 2.2.5 : Synthèse des indéno[1,2-b]indoles 10-substituées</i>	120
<i>Schéma 2.2.6 : Préparation des indéno[1,2-b]indole-10-ones</i>	120
<i>Schéma 2.2.7 : Préparation des indéno[1,2-b]indoles sous micro-onde</i>	121
<i>Schéma 2.2.8 : Mécanisme proposé pour la synthèse des indéno[1,2-b]indoles</i>	121

Chapitre 3 :

<i>Schéma 2.3.1 : Synthèse du monomère 2.70</i>	129
<i>Schéma 2.3.2 : Synthèse de l'énaminone</i>	129
<i>Schéma 2.3.3 : Mécanisme de la formation de l'énaminone</i>	129
<i>Schéma 2.3.4 : Synthèse de dihydroxyindéno[1,2-b]indole</i>	130
<i>Schéma 2.3.5 : Mécanisme réactionnel de formation du dihydroxyindéno[1,2-b]indole</i>	130
<i>Schéma 2.3.6 : Synthèse du TETA</i>	130
<i>Schéma 2.3.7 : Déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-b]indole</i>	131
<i>Schéma 2.3.8 : Mécanisme réactionnel de déshydroxylation</i>	131

<i>Schéma 2.3.9 : Synthèse de la 9-hydroxy-5H-indéno[1,2-b]indol-10-one.....</i>	132
<i>Schéma 2.3.10 : Mécanisme de l'oxydation catalytique.....</i>	132
<i>Schéma 2.3.11 : Réaction d'alkylation du composé 2.70.....</i>	132
<i>Schéma 2.3.12 : Mécanisme réactionnel de l'alkylation.....</i>	133
<i>Schéma 2.3.13 : Accès aux homodimères 2.70 ~ 2.70.....</i>	138
<i>Schéma 2.3.14 : Accès aux homodimères 2.70~2.70 en une seule étape.....</i>	139
<i>Schéma 2.3.15 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'accès aux homodimères 2.70 ~ 2.70.....</i>	139
<i>Schéma 2.3.16 : Synthèse du monomère 2.71-3OH.....</i>	145
<i>Schéma 2.3.17 : Synthèse de l'énaminone.....</i>	146
<i>Schéma 2.3.18 : Synthèse de la ninhydrine.....</i>	146
<i>Schéma 2.3.19 : Accès au dihydroxyindéno[1,2-b]indole.....</i>	146
<i>Schéma 2.3.20 : Synthèse de 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-b]indole-9,10-dione.....</i>	147
<i>Schéma 2.3.21 : Alkylation du monomère 2.71-3OH.....</i>	147
<i>Schéma 2.3.22 : Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH.....</i>	152
<i>Schéma 2.3.23 : Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH en une seule étape....</i>	153
<i>Schéma 2.3.24 : Synthèse des hétérodimères 2.70~ 2.71-3OH.....</i>	158
<i>Schéma 2.3.25 : Synthèse des monomères 2.71-1OH et 2.71-4OH.....</i>	164
<i>Schéma 2.3.26 : Synthèse de la ninhydrine.....</i>	165
<i>Schéma 2.3.27 : Accès aux dihydroxyindéno[1,2-b]indole.....</i>	165
<i>Schéma 2.3.28 : Déshydroxylation de deux régioisomères.....</i>	165
<i>Schéma 2.3.29 : Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH en une seule étape....</i>	166
<i>Schéma 2.3.30 : Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH en deux étapes.....</i>	166
<i>Schéma 2.3.31 : Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH en une seule étape....</i>	171
<i>Schéma 2.3.32 : Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH en deux étapes.....</i>	171

Chapitre 4 :

<i>Schéma 2.4.1 : réduction du réactif MTT en formazan sous l'action de la succinate déshydrogénase.....</i>	208
--	-----

Conclusion générale

<i>Schéma 3.1.1 : Synthèse des α-sulfamidophosphonates et des oxazaphosphinanes via la réaction de Kabachnik-Fields.....</i>	216
--	-----

Liste des tableaux

Partie 1

Chapitre 3 :

<i>Tableau 1.3.1 : Les dérivés des α-sulafamidophosphonates synthétisés.....</i>	54
<i>Tableau 1.3.2 : Essais de synthèse des α-sulfamidophosphonates.....</i>	55
<i>Tableau 1.3.3 : La comparaison des deux méthodes US et MO.....</i>	56
<i>Tableau 1.3.4 : Dérivés des β-aminoalcools utilisées.....</i>	62
<i>Tableau 1.3.5 : Les dérivés des oxazaphosphinanes synthétisés.....</i>	64

Partie 2

Chapitre 1 :

<i>Tableau 2.1.1 : Les membres de la famille des transporteurs ABC.....</i>	91
<i>Tableau 2.1.2 : Maladies génétiques associées aux transporteurs ABC.....</i>	95

Chapitre 3 :

<i>Tableau 2.3.1 : Les dérivés alkylés du composé 2.70 synthétisés.....</i>	133
<i>Tableau 2.3.2 : Les homodimères 2.70 ~ 2.70 synthétisés.....</i>	140
<i>Tableau 2.3.3 : Dérivés du monomère 2.71-3OH alkylé synthétisés.....</i>	147
<i>Tableau 2.3.4 : Dérivés des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH synthétisés.....</i>	153
<i>Tableau 2.3.5 : Dérivés des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH synthétisés.....</i>	159
<i>Tableau 2.3.6 : Dérivés des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH et 2.71-1OH ~ 2.71-1OH synthétisés.....</i>	172

Chapitre 4 :

<i>Tableau 2.4.1 : Tests d'inhibition des homodimères 2.72 (a-f).....</i>	209
<i>Tableau 2.4.2 : Tests d'inhibition des homodimères 2.85 (a-f).....</i>	210
<i>Tableau 2.4.3 : Tests d'inhibition des hétérodimères 2.94 (a-f).....</i>	211
<i>Tableau 2.4.4 : Tests de cytotoxicité des dimères.....</i>	212
<i>Tableau 2.4.5 : Tests d'inhibition des homodimères 2.96 (a-c).....</i>	214

Liste des abréviations

Chromatographie et spectroscopie

CCM	chromatographie sur couche mince	d	(RMN) doublet
DEPT	distortionless enhanced polarization transfer	HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution
IR	(spectroscopie) infrarouge	dd	(RMN) doublet de doublet
IRTF	Infra Rouge à Transformée de Fourier	CI	(MS) ionisation chimique
RMN	résonance magnétique nucléaire	SM	spectroscopie de masse
ESI	électrospray ionisation	R_f	(CCM) rapport frontal
C_{IV}	(RMN) carbone quaternaire	m	(RMN) multiplet
dt	(RMN) doublet de triplet	M	(MS) masse molaire
EI	(MS) ionisation élémentaire	q	(RMN) quadruplet
J	(RMN) constante de couplage	s	(RMN) singulet
δ	(RMN) déplacement chimique	t	(RMN) triplet
ν	(IR) fréquences d'absorption	UV	ultraviolet

Unités et constantes physiques

atm	atmosphère	mol	mole
cm	centimètre	min	minute
°C	degré Celsius	MHz	mégahertz
éq	équivalent	ppm	partie par million
F	point de fusion	m	mètre
h	heure	mg	milligramme
Hz	hertz	Rdt	rendement
g	gramme	s	seconde
GHz	gigahertz	t	temps
kg	kilogramme	W	watt
KHz	kilohertz	λ	longueurs d'onde
l	litre	μm	micromètre
m/z	(SM) masse par charge élémentaire	μM	micromolaire

Solvants

DCM	dichlorométhane	DMSO	diméthylsulfoxyde
DMF	diméthylformamide	THF	tétrahydrofurane

Réactifs

DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane	TBAB	bromure de tétrabutylammonium
DPH	diphényltoïne	TEA	triéthylamine
ICS	isocyanate de chlorosulfonyle	TETA	tétraéthylthionylamide
LDA	diisopropylamidure de lithium	TMTA	tétraméthylthionylamide
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide		

Groupements chimiques

Ac	acétyle	Et	éthyle
Alk	alkyle	Me	méthyle
Ar	aryle	Ph	phényle
Bu	butyle	Pr	propyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle	R	radical
Cy	cyclohexyle	Tf	triflate (trifluorométhylsulfonate)

Autres abréviations

ABC	ATP-Binding Cassette	MO	micro-ondes
ADN	acide désoxyribonucléique	NBD	nucleotide binding domain
ADP	adénosine diphosphate	OMS	organisation mondiale de la santé
ATP	adénosine triphosphate	SN	substitution nucléophile
Anh	anhydre	t.a.	température ambiante
BDP	binding dependant protein	MDR	multidrug resistance
BHE	barrière hémato-encéphalique	TMD	trans membrane domain
CA	anhydrase carbonique	TR	rapport thérapeutique
e.e	excès énantiomérique	US	ultrasons
TCTP	translationally controlled tumor protein	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
HUGO	human genome organisation	VHC	virus de l'hépatite C
hν	photochimie	MCR	Réaction multicomposant
IUPAC	union internationale de chimie pure et appliquée	SERM	modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques
MXR	mitoxantrone resistance associated gene))))	irradiation ultrasonore

Sommaire

Dédicaces

Remerciements

الملخص

Résumé

Abstract

Liste des figures

Liste des Schémas

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Sommaire

Introduction général..... 01

Partie 1

Chapitre 1 Etude Bibliographique :

Chimie Verte-Ultrason et Micro-onde-Réactions Multicomposants

1.1. Les douze principes de la chimie verte.....	11
1.2. les réactions à multicomposants (MCR).....	12
1.2.1. Définition d'une MCR.....	12
1.2.2. Historique.....	13
1.3. Synthèse sans solvant.....	17
1.3.1. Méthodes classiques.....	17
1.3.2. Mortier.....	18
1.3.3. Broyeurs.....	19
1.3.4. Photochimie.....	20
1.3.5 Micro-ondes.....	22
1.3.6. La Sonochimie et les Ultrasons.....	25
Conclusion.....	28
Références bibliographiques.....	29

Chapitre 2

Etude Bibliographique :

Les α -aminophosphonates et Les oxazaphosphinanes

2.1. Les α -aminophosphonates et les acides α -aminophosphoniques.....	33
2.1.1. Méthodes de synthèse.....	33
2.1.2. Activités biologiques.....	36
2.1.2.1. α -aminophosphonates comme agents antitumoraux.....	36
2.1.2.2. α -aminophosphonates comme agents antibactériens.....	37
2.1.2.3. α -aminophosphinanes comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.....	37
2.2. Les oxazaphosphinanes et les oxazaphosphorines.....	38
2.2.1. Méthodes de synthèse.....	38
2.2.1.1. À partir d' <i>o</i> -aminophenol.....	38
2.2.1.2. À partir d'aminoalcool.....	39
2.2.1.3. À partir d'imine.....	39
2.2.2. Activités biologiques.....	40
2.2.2.1. oxazaphosphinanes comme agents antidépresseurs.....	40
2.2.2.2. oxazaphosphorines comme agents anticancéreux.....	41
Conclusion.....	42
Références bibliographiques.....	43

Chapitre 3

Résultats et Discussion :

Synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates et d'Oxazaphosphinanes

3.1. Préparation des α -sulfamidophosphonates.....	48
3.1.1. Préparation des sulfamides.....	48
3.1.1.1. Synthèse des carboxylsulfamides.....	48
3.1.1.2. Déprotection des carboxylsulfamides.....	51
3.1.2. Préparation des α -sulfamidophosphonates.....	53
3.1.2.1. Voie A : en utilisant les ultrasons.....	53
3.1.2.2. Voie B : en utilisant le micro-onde.....	55

3.1.2.3. Mécanisme réactionnel proposé.....	57
3.2. Synthèse des oxazaphosphinanes.....	61
3.2.1. Préparation des β -aminoalcools.....	61
3.2.2. Préparation des oxazaphosphinanes sous irradiation ultrasonique.....	64
3.2.3. Mécanisme réactionnel proposé.....	64
Conclusion.....	68
Références bibliographiques.....	69

Chapitre 4

Partie Expérimentale

4.1. Généralités.....	72
4.2. Les α -sulfamidophosphonates.....	73
4.2.1. Mode opératoire général.....	73
4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des α -sulfamidophosphonates.....	74
4.3. Les oxazaphosphinanes.....	81
4.3.1. Mode opératoire général.....	81
4.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des oxazaphosphinanes.....	81

Partie 2

Chapitre 1

Etude Bibliographique : Cancer et phénotype

1.1. Cancer et phénotype de résistance à de multiples drogues MDR.....	85
1.1.1. Le cancer.....	85
1.1.2. Les différents types de traitements.....	85
1.1.2.1. La chirurgie.....	85
1.1.2.2. La radiothérapie.....	86
1.1.2.3. La chimiothérapie.....	86
1.1.3. Le phénotype MDR.....	86
1.1.3.1. La diminution de la pénétration des agents anticancéreux au sein de la cellule.....	87
1.1.3.2. Le métabolisme du médicament.....	87
1.1.3.3. L'altération de la cible du médicament.....	88

1.1.3.4. L'accroissement de la réparation des lésions de l'ADN.....	88
1.1.3.5. La mutation de protéines impliquées dans le mécanisme d'apoptose.....	88
1.1.3.6. La diminution de l'accumulation intracellulaire des médicaments.....	88
1.2. Les transporteurs ABC.....	88
1.2.1. Généralités.....	88
1.2.2. Classification.....	89
1.2.3. Topologie, structure et mode d'action.....	92
1.2.3.1. Les domaines transmembranaires (TMD).....	93
1.2.3.2. Les domaines de fixation des nucléotides (NBD).....	93
1.2.4. Mécanisme de transport des protéines ABC.....	93
1.2.5. Pathologies associées aux transporteurs ABC humains.....	94
1.2.5.1. Les pathologies génétiques.....	94
1.2.5.2. Les transporteurs ABC impliqués dans le phénotype MDR.....	96
1.3. La protéine ABCG2.....	97
1.3.1. Découverte d'ABCG2.....	97
1.3.2. Topologie et structure d'ABCG2.....	98
1.3.3. La dimérisation.....	99
1.3.4. Localisation.....	100
1.3.4.1. Tissulaire.....	100
1.3.4.2. Cellulaire.....	101
1.3.5. Rôles physiologiques d'ABCG2.....	101
1.3.5.1. Barrières hémato-tissulaire.....	101
1.3.5.2. Intestins-colon-foie-reins.....	101
1.3.5.3. Glandes mammaires.....	101
1.3.5.4. Cellules souches.....	102
1.3.6. Les inhibiteurs d'ABCG2.....	102
Références bibliographiques.....	107

Chapitre 2

Etude Bibliographique : les indéno[1,2-b]indoles

2.1. Généralité sur les indéno[x,y-b]indoles.....	117
2.2. Méthodes de synthèse.....	118

2.3. Activités biologiques des indénoindoles.....	122
2.3.1. Inhibiteur de la topoisomérase II.....	122
2.3.2. Activité antiproliférative.....	122
2.3.3. Ciblage des récepteurs aux estrogènes.....	123
2.3.4. Inhibiteur potentiel de la protéine kinase humaine CK2.....	123
2.3.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	124
Conclusion.....	124
Références bibliographiques.....	125

Chapitre 3

Résultats et Discussion :

*Synthèse de nouveaux dérivés des dimères de type indéno[1,2-*b*]indoles*

3.1. Synthèse des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72).....	128
3.1.1. Synthèse du monomère 2.70.....	128
3.1.1.1. Synthèse de l'énaminone.....	129
3.1.1.2. Accès au dihydroxyindéno[1,2- <i>b</i>]indole.....	130
3.1.1.3. Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2- <i>b</i>]indole-9,10-dione.....	130
a. Préparation du TETA.....	130
b. La déshydroxylation.....	131
3.1.1.4. Accès au 9-hydroxy-5H-indéno[1,2- <i>b</i>]indol-10-one.....	131
3.1.2. Alkylation du monomère 2.70.....	132
3.1.3. Synthèse des homodimères.....	138
3.1.3.1. A partir de monomère alkylé 2.84 et le monomère 2.70.....	138
3.1.3.2. Directement à partir du monomère 2.70.....	138
3.2. Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85).....	145
3.2.1. Synthèse du monomère 2.71-3OH.....	145
3.2.1.1. Synthèse de l'énaminone.....	146
3.2.1.2. Synthèse de la ninhydrine.....	146
3.2.1.3. Accès au dihydroxyindéno[1,2- <i>b</i>]indole.....	146
3.2.1.4. Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2- <i>b</i>]indole-9,10-dione.....	147
3.2.2. Alkylation du monomère 2.71-3OH.....	147
3.2.3. Synthèse des homodimères.....	152

3.2.3.1. A partir du monomère 2.71-3OH alkylé et le monomère 2.71-3OH.	152
3.2.3.2. Directement à partir du monomère 2.71-3OH.....	152
3.3. Synthèse des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94).....	158
3.4. Synthèse des homodimères : 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95) et 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96).....	164
3.4.1. Synthèse des monomères 2.71-1OH et 2.71-4OH.....	164
3.4.1.1. Synthèse de la ninhydrine.....	164
3.4.1.2. Accès au dihydroxyindéno[1,2- <i>b</i>]indole.....	165
3.4.1.3. Accès aux 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2- <i>b</i>]indole-9,10-diones.....	165
3.4.2. Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH.....	166
3.4.2.1. En une seule étape à partir du monomère 2.71-1OH	166
3.4.2.2. En Deux étapes en passant par le monomère 2.71-1OH alkylé.....	166
3.4.3. Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH.....	171
3.4.3.1. En une seule étape à partir du monomère 2.71-4OH.....	171
3.4.3.2. En deux étapes en passant par le monomère 2.71-4OH alkylé	171
Conclusion.....	177
Références bibliographiques.....	178

Chapitre 4

Partie Expérimentale

4.1. Généralités.....	185
4.2. Alkylation du monomère 2.70 (2.84).....	186
4.2.1. Mode opératoire général.....	186
4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés 2.70 alkylés (2.84).....	186
4.3. Alkylation du monomère 2.71-3OH (2.93).....	189
4.3.1. Mode opératoire général.....	189
4.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés 2.71-3OH alkylés (2.93).....	190
4.4. Synthèse des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72).....	191
4.4.1. Mode opératoire général.....	191
4.4.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72).....	191
4.5. Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85).....	194
4.5.1. Mode opératoire général.....	194

4.5.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85).....	194
4.6. Synthèse des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94)	197
4.6.1. Mode opératoire général.....	197
4.6.2. Caractéristiques physico-chimiques des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94)...	198
4.7. Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95).....	201
4.7.1. Mode opératoire général.....	201
4.7.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95).....	202
4.8. Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96).....	203
4.8.1. Mode opératoire général.....	203
4.8.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96).....	204
4.9. Les tests d'inhibition de la protéine ABCG2 et les tests de cytotoxicité MTT.....	206
4.9.1. Lignées cellulaires.....	206
4.9.2. Culture cellulaire.....	206
4.9.3. Tests d'inhibition de la protéine ABCG2.....	206
a. Principe.....	206
b. Protocole.....	207
4.9.4. Test de cytotoxicité MTT.....	208
a. Principe.....	208
b. Protocole.....	208
4.9.5. Tests d'inhibition.....	209
4.9.6. Cytotoxicité des dimères.....	212
<i>Conclusion générale</i>	215

Introduction générale

Le cancer est un problème majeur de santé publique. L'OMS estime à 8,2 millions le nombre de décès survenus, dans le monde, à cause du cancer en 2012, soit 13% de la mortalité mondiale. Ce nombre pourrait augmenter jusqu'à 13,1 millions en 2030, c'est pourquoi, la lutte contre cette maladie est devenue un enjeu majeur.

Plusieurs types de thérapies sont utilisés à ce jour, les plus courantes étant la chirurgie et la radiothérapie dans les cas de cancers localisés et la chimiothérapie dans le cas de cancer généralisé et/ou métastatique. Cette dernière est le traitement le plus utilisé et quelque fois la seule capable de traiter certains cancers, malgré des effets secondaires importants.

Pour répondre à la demande croissante de médicaments anticancéreux et de nouveaux principes actifs, l'industrie chimique doit développer de nouvelles méthodes de synthèse rapides, efficaces et respectueuses de l'environnement pour constituer une gamme de composés ayant un fort potentiel thérapeutique.

Les réactions multicomposants, sont ainsi devenues l'outil majeur de cette industrie, lui permettant la production des bibliothèques variées de molécules ayant des structures apparentées. Grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une étape, les réactions multicomposants offrent une grande efficacité pour synthétiser des structures d'une grande complexité moléculaire. Parmi les molécules actives, notre attention a été retenue par deux familles; les phosphonates et les sulfonamides.

Les composés organophosphorés sont de plus en plus présents dans la chimie organique moderne en raison de leur utilisation dans des domaines variés tels que les domaines biologique [1], thérapeutique [2] et agricole [3]. Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs [4] ou comme auxiliaires chiraux [5].

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates et des acides α -aminophosphoniques ainsi que les hétérocycles phosphorylés qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antitumoral [6], antibactérien [7], inhibiteur de la transcriptase inverse du virus VIH [8], antidépresseur [9] et anticancéreux [10] (*Figure 0.1.1*).

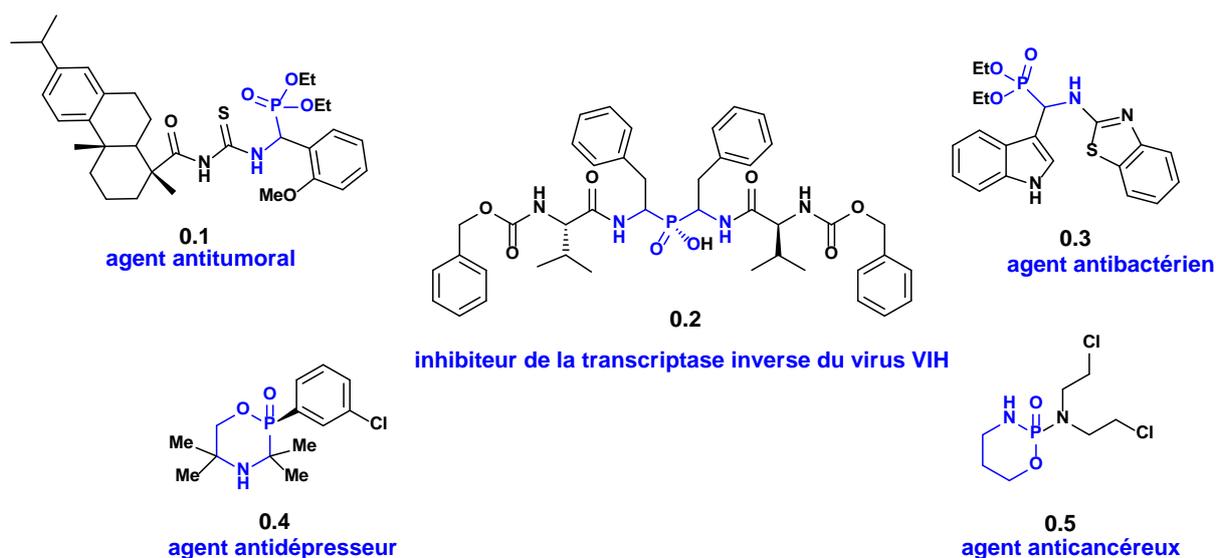


Figure 0.1.1 : Différents dérivés d' α -aminophosphonates avec différentes activités biologiques.

Les sulfonamides représentent une importante classe de composés pharmacologiques utilisés dans le domaine thérapeutique. Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de certains dérivés de sulfonamides en tant qu'inhibiteur de l'anhydrase carbonique isoforme associé au cancer [11], agent antinéoplasique [12], agent hypoglycémique [13], et comme inhibiteur de la polymérase de génotype 1 virus de l'hépatite C (VHC) [14] (*Figure 0.1.2*).

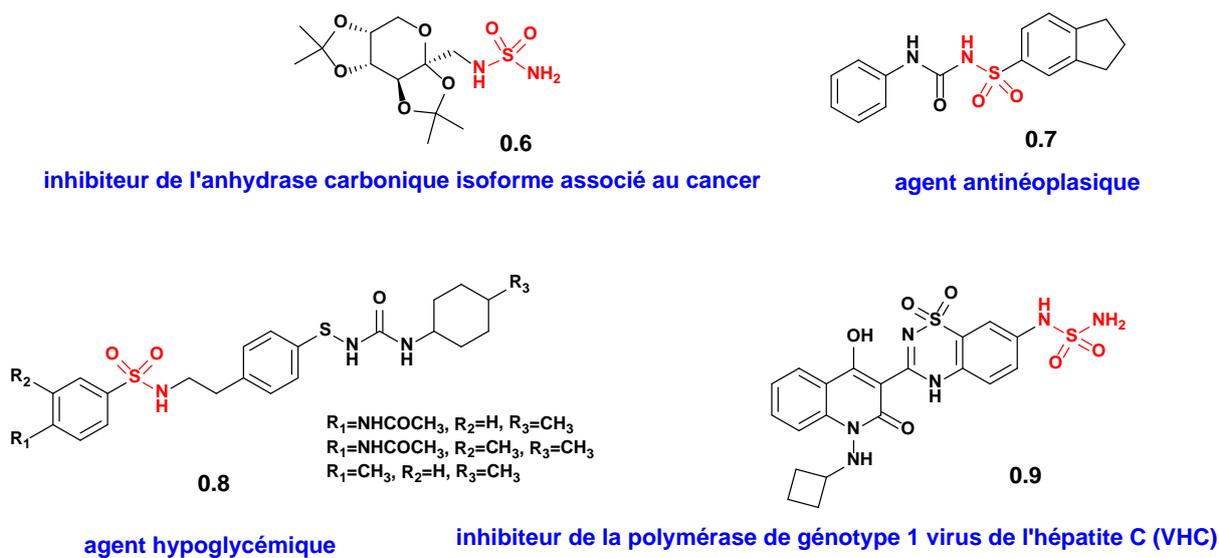


Figure 0.1.2 : Dérivés de sulfonamide avec différentes activités biologiques.

Il paraît évident que la présence de ces deux motifs (phosphonate et sulfonamide) dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la recherche de nouveaux composés contenant le motif phosphonate, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles familles d' α -aminophosphonates et d'oxazaphosphinanes en utilisant des méthodes simples, efficaces et respectueuses de l'environnement, dans le but de trouver de nouveaux principes actifs qui possèdent une activité anticancéreuse ou d'autres activités intéressantes.

Malheureusement, les cellules cancéreuses deviennent souvent résistantes aux agents anticancéreux utilisés. Dans ce cas, non seulement la chimiothérapie s'avère inefficace, mais les cellules cancéreuses développent aussi une résistance à d'autres agents chimiothérapeutiques annulant définitivement toute chance de guérison du patient. Ce phénomène, appelé phénotype de résistance à de multiples drogues (MDR), peut-être dû à différents mécanismes dont l'un des principaux est la surexpression de transporteurs ABC, dont les plus impliqués sont ABCB1 (ou P-gp), ABCC1 (ou MRP1) et ABCG2 (ou BCRP, ABCP, MXR).

Afin de pallier au phénomène de chimiorésistance, le développement de nouveaux inhibiteurs de ces protéines est au cœur de nombreuses études. Au sein de notre Equipe d'Accueil (EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC)), nous nous intéressons particulièrement à la protéine ABCG2.

Les indénoindoles est une classe importante de molécules bioactives qui ont présenté des activités biologiques variées dans la littérature, telles que ; des inhibiteurs de la topoisomérase II [15,16], antiprolifératives [17], ciblage des récepteurs aux estrogènes [18], inhibiteurs potentiels de la protéine kinase humaine CK2 [19,20] et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique [21], faisant ainsi des indénoindoles une famille de choix dans la synthèse de nouveaux ligands. Egalement, les indénoindoles appartenant à une génération récente des inhibiteurs actifs et sélectifs d'ABCG2, où ils ont montré les meilleures activités inhibitrices d'ABCG2 [22-26] (*Figure 0.1.3*).

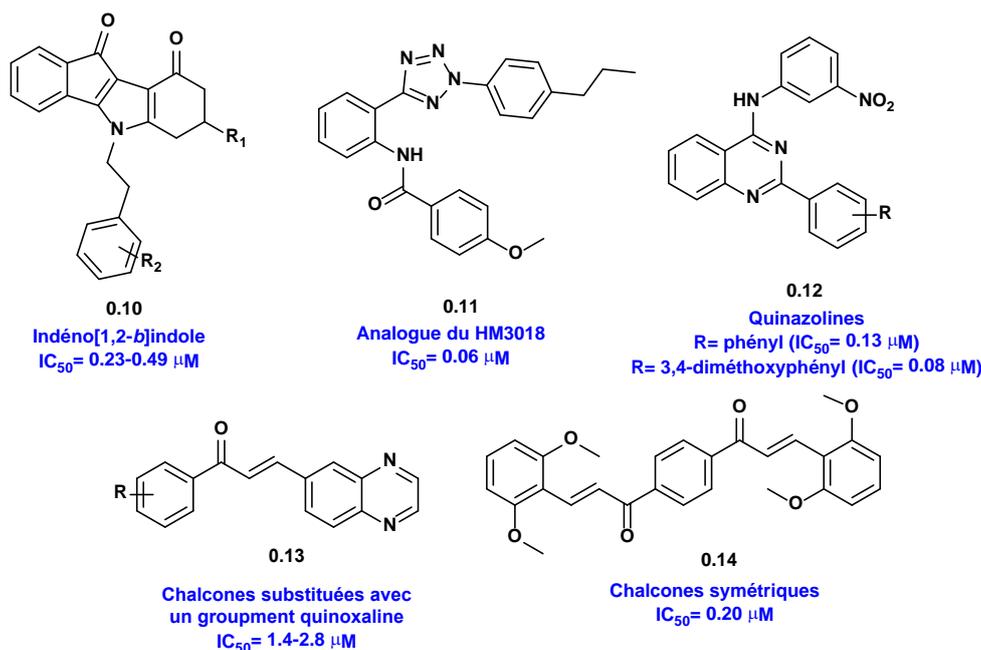


Figure 0.1.3 : Inhibiteurs récents d'ABCG2.

Par conséquent, la conception et la synthèse de nouveaux ligands type dimère issus de la famille des indéno[1,2-*b*]indoles ciblant ces protéines dans le but d'améliorer l'activité des médicaments anticancéreux constituent l'axe principal de mes travaux de deuxième partie de thèse.

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

La première partie de cette thèse comporte quatre chapitres :

Dans le **premier chapitre**, nous allons aborder une étude bibliographique sur la chimie verte et ces principes, les réactions à multicomposants, ainsi que la synthèse sans solvant où on va présenter quelques notions de base sur les ultrasons et les micro-ondes et leurs applications comme techniques vertes d'activation de différentes réactions organiques.

Le **deuxième chapitre**, passera en revue quelques composés contenant le motif α -aminophosphonate ou l'hétérocycle oxazaphosphinane qui constituent la cible potentielle des molécules qu'on veut synthétiser au cours de ce travail. Nous exposerons les différentes méthodes de synthèse ainsi que leurs intérêts pharmacologiques rapportés dans la littérature.

Les résultats de nos travaux concernant la synthèse de deux nouvelles familles contenant le motif phosphonate ; les α -sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes *via* la réaction «one-pot» de Kabachnik-Fields, seront discutés et interprétés dans le **troisième chapitre**.

Le **quatrième chapitre** sera consacré aux protocoles expérimentaux des synthèses réalisées et la caractérisation structurale des molécules obtenues.

La deuxième partie de cette thèse comporte également quatre chapitres :

Dans le **premier chapitre** de cette partie, nous exposerons les données bibliographiques concernant le cancer, le phénotype de résistance MDR, les transporteurs ABC ainsi que notre cible biologique (la protéine ABCG2), sa structure, sa localisation, ses rôles physiologiques et les différents inhibiteurs connus d'ABCG2.

Dans Le **deuxième chapitre**, nous présenterons une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des indéno[1,2-*b*]indoles rapportées dans la littérature et leurs intérêts pharmacologiques impressionnants.

Le **troisième chapitre** sera consacré à la discussion et l'interprétation des résultats de nos travaux concernant la conception et la synthèse de nouvelles séries type dimères issus de la famille des indéno[1,2-*b*]indoles, où on passera par un enchaînement réactionnel multi-étapes pour arriver à nos molécules désirées.

Le **quatrième chapitre** sera dédié à la partie expérimentale, avec les modes opératoires concernant les molécules cibles, leurs caractéristiques physiques et spectrales. Egalement, il va présenter les différentes études biologiques menées *-in vitro-* sur cinq familles de dimères dérivées d'indéno[1,2-*b*]indole, pour identifier leur pouvoir d'inhibition sélectifs sur l'ABCG2.

Références bibliographiques

- [1] (a) Akbas, H. Okumus, A. Kiliç, Z. Hökelek, T. Süzen, Y. Koç, L. Y. Açık, L. Çelik, Z. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 294; (b) Mudryk, Z. J. Perlinski, P. Antonowicz, J. Robak, D. *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, *101*, 566.
- [2] (a) Cupisti, A. Zadeh, K. K. *Seminars in Nephrology.* **2013**, *33*, 180; (b) Dabrzalska, M. Zablocka, M. Mignani, S. Majoral, J. P. Maculewicz, B. K. *Int. J. Pharm.* **2015**, *492*, 266.
- [3] Eddleston, M. Buckley, N. A. Eyer, P. Dawson, A. H. *The Lancet.* **2008**, *371*, 597.
- [4] (a) Kann, N. Rein, T. *Synthesis.* **2003**, 579; (b) Bricklebank, N. *Organophosphorus Chem.* **2003**, *33*, 289.
- [5] (a) Molt, O. Schrader, T. *Synthesis.* **2002**, 2633; (b) Jiang, X. Minnaard, A. J. Hessen, B. Feringa, B. L. Duchateau, A. L. L. Andrien, J. G. O. Boogers, J. A. F. de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503.
- [6] Huang, X. C. Wang, M. Pan, Y. M. Tian, X. Y. Wang, H. S. Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283.
- [7] Narayana Reddy, M. V. Siva Kumar, B. Balakrishna, A. Reddy, C. S. Nayak, S. K. Reddy, C. D. *ARKIVOC.* **2007**, *xv*, 246.
- [8] (a) Stowasser, B. Budt, K. H. Jian-Qi, L. Peyman, A. Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625; (b) US patent 5663139, Sep 2, **1997**; (c) Dreyer, G. B. AbdelMeguid, S. S. Zhao, B. Murthy, K. Winborne, E. Choi, J. W. DesJarlais, R. L. Minnich, M. D. Culp, J. S. Debouck, C. Tomaszek, T. A. Jr. Meek, T. D. *Biochemistry.* **1993**, *32*, 7972; (d) World patent 9200954, Jan 23, **1992**; (e) US patent 5707979, Jan 13, **1998**; (f) Cristau, H. J. HerveÂ, A. Virieux, D. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 877.
- [9] Silverman, R.B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd ed Elsevier; Burlington, MA.* **2004**, 530.
- [10] Volle, J. N. Kaloyanov, N. Saada, C. Virieux, D. Pirat, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4695.
- [11] Rodriguez, O. M. Marescab, A. Témperaa, C. A. Bravao, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4447.
- [12] Howbert, J. J. Grossman, C. S. Crowell, T. A. Rieder, B. J. Harper, R. W. Grindey, G. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2393.

- [13] Zhang, H. Zhang, Y. Wu, G. Zhou, J. Huang, W. Hu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1740.
- [14] Krueger, A. C. Madigan, D. L. Jiang, W. W. Kati, W. M. Liu, D. Liu, Y. Maring, J. C. Masse, S. Daniel, K. F. Mc. Mo, T. H. Molla, A. Montgomery, D. Pratt, J. K. Rockway, T. W. Zhang, R. Kempf, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3367.
- [15] Bal, C. Baldeyrou, B. Moz, F. Lansiaux, A. Colson, P. Kraus-Berthier, L. Léonce, S. Pierré, A. Boussard, M. F. Rousseau, A. Wierzbicki, M. Bailly, C. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 1911.
- [16] Kashyap, M. Kandekar, S. Baviskar, A. T. Das, D. Mohapatra, P. Satapathy, S. R. Siddharth, S. Preet, R. Guchhait, S. K. Kundu, C. N. Banerjee, U. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 934
- [17] Hong, B. C. Jiang, Y. F. Chang, Y. L. Lee, S. J. *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 647.
- [18] Miller, C. P. Collini, M. D. Bach, D. T. *U.S. Patent 6,107,292*, **2000**.
- [19] Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Goetz, C. Totzke, F. Bednarski, P. Le Borgne, M. Jose, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2282.
- [20] Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Hamberger, J. Le Borgne, M. Bednarski, P. Goetz, C. Totzke, F. Jose, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *424*, 71.
- [21] Ekinci, D. Çavdar, H. Durdagi, S. Talaz, O. Şentürk, M. Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 68.
- [22] Jabor Gozzi, G. Bouaziz, Z. Winter, E. Daflon-Yunes, N. Aichele, D. Nacereddine, A. Marminon, C. Valdameri, G. Zeinyeh, W. Bollacke, A. Guillon, J. Lacoudre, A. Pinaud, N. Cadena, S. M. Jose, J. Le Borgne, M. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 265.
- [23] Kohler, S. C. Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3910.
- [24] Juvale, K. Gallus, J. Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.
- [25] Winter, E. Gozzi, G. J. Chiaradia-Delatorre, L. D. Daflon-Yunes, N. Terreux, R. Gauthier, C. Mascarello, A. Leal, P. C. Cadena, S. M. Yunes, R. A. Nunes, R. J. Creczynski-Pasa, T. B. Di Pietro, A. *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 609.
- [26] Winter, E. Devantier Neuenfeldt, P. Chiaradia-Delatorre, L. D. Gauthier, C. Yunes, R. A. Nunes, R. J. Creczynski-Pasa, T. B. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2930.

Partie 1

Chapitre 1
Etude Bibliographique :
-Chimie Verte
-Ultrason et Micro-onde
-Réactions
Multicomposants

L'industrie chimique s'est progressivement dégradée au rythme de catastrophes aux conséquences humaines ou écologiques lourdes. Par exemple, durant les années soixante, le DDT [1] (insecticide longtemps considéré comme une solution miracle dans la lutte contre le paludisme en raison de son efficacité dans l'éradication des moustiques vecteurs de la maladie) se révèle être un polluant organique persistant [2].

En revanche, tout au long de sa phase d'expansion intense, l'industrie chimique a libéré des substances de manière non-contrôlée dans les airs, les eaux ou les sols. En effet, la dilution était alors considérée comme la meilleure solution aux problèmes de pollution ! La prise de conscience relativement récente de l'étendue et des effets de cette pollution a imposé la nécessité de changer le mode de développement de l'industrie chimique. Une réflexion sur une « réforme de la chimie » s'est engagée, réflexion qui s'insère dans le cadre de travaux de plus grande ampleur sur l'impact des activités humaines sur l'environnement :

La Commission Mondiale sur l'Environnement et le Développement (« commission Bruntland ») publie son rapport. « Our common future » (« Notre avenir à tous »). Il définit et popularise le concept de développement durable (« sustainable development ») [3] :

Le développement durable est un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs.

Le concept de « chimie verte » (« green chemistry ») a été développé aux États-Unis au début des années 1990 dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques.

En 1991, l'agence américaine pour la protection de l'environnement (« U.S. Environmental Protection Agency ») lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante :

La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses [4,5].

Dans cette définition, le terme « dangereuses » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérogène, mutagène...) ou global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...)

Cette définition a été développée en douze principes par les chimistes américains Anastas et Warner, qui ont contribué à faire naître et à populariser ce concept [6].

1.1. Les douze principes de la chimie verte

- ✓ **Prévention** : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.
- ✓ **Économie d'atomes** : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
- ✓ **Synthèses chimiques moins nocives** : lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
- ✓ **Conception de produits chimiques plus sécuritaires** : les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
- ✓ **Solvants et auxiliaires plus sécuritaires** : lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives.
- ✓ **Amélioration du rendement énergétique** : les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.
- ✓ **Utilisation de matières premières renouvelables** : lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non-renouvelables.
- ✓ **Réduction de la quantité de produits dérivés** : lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.
- ✓ **Catalyse** : les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.
- ✓ **Conception de substances non-persistantes** : les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.

- ✓ **Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution** : des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses.
- ✓ **Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents** : les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Aujourd'hui, dans de nombreux pays, sont financés des programmes de recherche qui visent à incorporer un ou plusieurs de ces 12 principes lors de la mise en œuvre d'une synthèse ou d'un procédé chimique. Ils sont parfois développés dans le cadre d'instituts spécialement dédiés à la chimie verte dont l'objectif premier est son développement, la diffusion de ses procédés et leur incorporation en recherche fondamentale et industrielle.

1.2. Réactions multicomposants (MCR)

1.2.1. Définition d'une MCR

Lors d'une synthèse classique en chimie organique, il existe en général une succession d'étapes durant lesquelles des liaisons sont formées entre deux réactifs de départ. A chaque étape, il s'agit généralement d'isoler et de purifier l'intermédiaire obtenu, qui sera alors réengagé dans de nouvelles conditions réactionnelles pour l'étape suivante.

Ce type de synthèse apparaît comme assez complexe à mettre en œuvre, lente et peu efficace. Récemment, le concept de « synthèse idéale » [7] est apparu, faisant intervenir des processus multi-étapes au cours desquels plusieurs liaisons sont formées par une succession de réactions, sans avoir à isoler les intermédiaires : ces processus sont généralement considérés comme des réactions tandem.

Les MCRs sont un cas particulier de réactions tandem. Elles impliquent des réactions bimoléculaires mettant en jeu des processus domino, c'est-à-dire que les transformations successives résultent de la fonctionnalité formée lors de l'étape précédente. Elles sont définies comme des réactions faisant intervenir au minimum trois réactifs qui sont mélangés en une seule étape pour conduire à un produit final incorporant la majorité des atomes des réactifs de départ [8-10] (*Figure 1.1.1*).

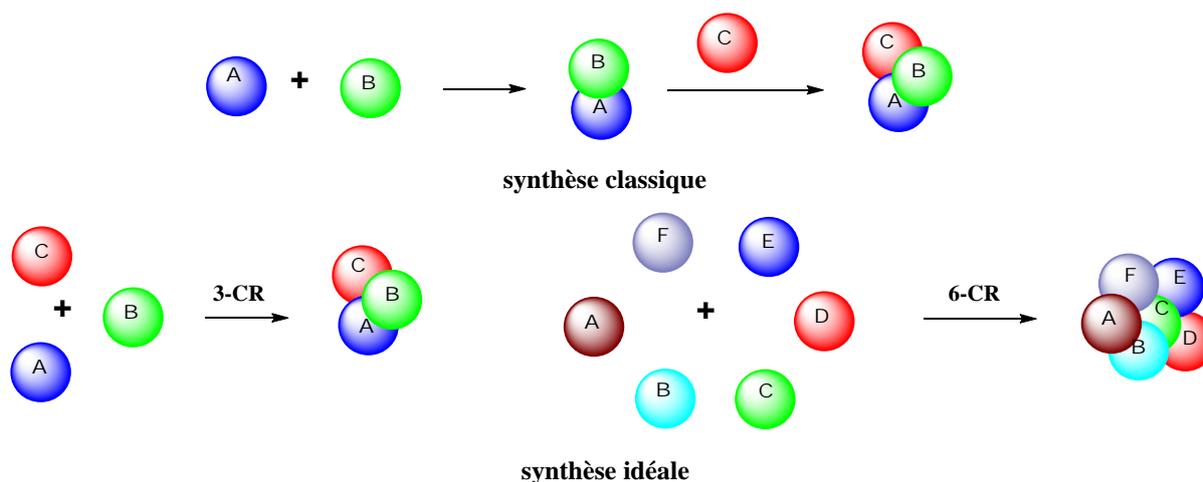


Figure 1.1.1 : Représentation schématique d'une MCR à trois et à six composants.

Elles présentent plusieurs avantages par rapport à des réactions chimiques :

- ✓ Elles sont tout d'abord plus **convergentes**, **sélectives** et **économiques en atomes** et permettent la formation de plusieurs liaisons en une seule étape.
- ✓ Elles permettent d'obtenir une **grande diversité** et une **grande complexité** de produits : la structure du produit de la réaction peut en effet facilement être diversifiée en faisant varier la structure des réactifs de départ.
- ✓ Elles sont **simples à mettre en œuvre** : idéalement, une MCR s'effectue en mélangeant simultanément tous les réactifs au début de la réaction, qui vont ensuite se combiner d'une manière bien précise dans des conditions expérimentales définies. Le caractère monotope, économique en temps et en nombre de purifications, fait de ces réactions des processus idéaux pour la synthèse automatisée. De plus, les réactifs utilisés sont généralement commerciaux ou aisément accessibles.

A une époque où les enjeux de la chimie organique sont de plus en plus importants, que ce soit en terme de coût, d'environnement, ou de complexité et de diversité structurale, les MCRs présentent un intérêt considérable pour la synthèse organique.

1.2.2. Historique

Bien que le terme ne soit apparu que dans les années 1960, c'est dès 1850 qu'a été développée la synthèse d' α -aminoacides de Strecker [11], considérée comme la première réaction multicomposant. Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour former un α -aminonitrile **1.7**, qui est ensuite hydrolysé en acide α -aminé correspondant **1.8** (*Schéma 1.1.2*).

Strecker est l'inventeur reconnu de cette réaction, toutefois, douze ans plus tôt, lors de la réaction de l'huile d'amande amère avec l'ammoniaque, Laurent et Gerhardt auraient observé l'intermédiaire de cette synthèse multi-composants (*Schéma 1.1.1*) [12].

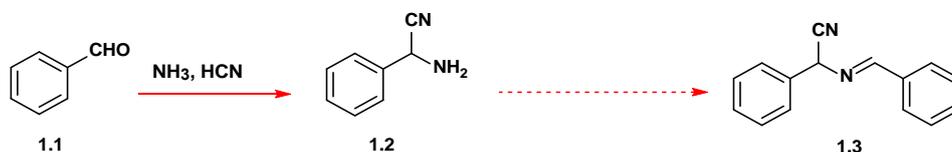


Schéma 1.1.1 : Observation de Laurent et Gerhardt.

La synthèse des 1,4-dihydropyridines **1.12**, découverte par Hantzsh en 1881, est la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. Ces dihydropyridines **1.12** sont obtenues par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules d' α -cétoesters en présence d'ammoniaque [13].

En 1890, le même auteur rapporte une MCR importante permettant l'accès aux pyrroles **1.16** (*Schéma 1.1.2*) [14].

Peu de temps après, en 1891, Biginelli rapporte la formation d'un autre hétérocycle, la dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one **1.20** à partir d'un aldéhyde aromatique **1.19**, d'urée et d'un β -cétoester **1.18** en milieu acide [15]. Cette réaction est encore aujourd'hui largement étudiée et reste une méthode de choix pour la synthèse de ces composés particuliers [16].

C'est en 1912 que Mannich décrit la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable **1.21** donnant accès aux β -aminocétones **1.24** [17]. Ce sont des MCRs les plus importantes largement documentées dans la littérature.

En 1921, Passerini fut le premier à exploiter la réactivité des isonitriles dans une réaction à trois composants. Par addition d'un isonitrile sur un aldéhyde activé **1.26** par l'acide carboxylique **1.25**, elle permet un accès rapide aux α -acyloxy-carboxamides **1.28** [18].

Bucherer et Bergs décrivent dans les années 1930 la première réaction à quatre composants permettant l'accès à des hydantoïnes **1.33** [19]. Obtenues grâce à l'ajout d'un quatrième composant à la réaction de Strecker, le CO₂, ces hydantoïnes se sont révélées être d'importants précurseurs pour la synthèse d' α -aminoacides non naturels [20].

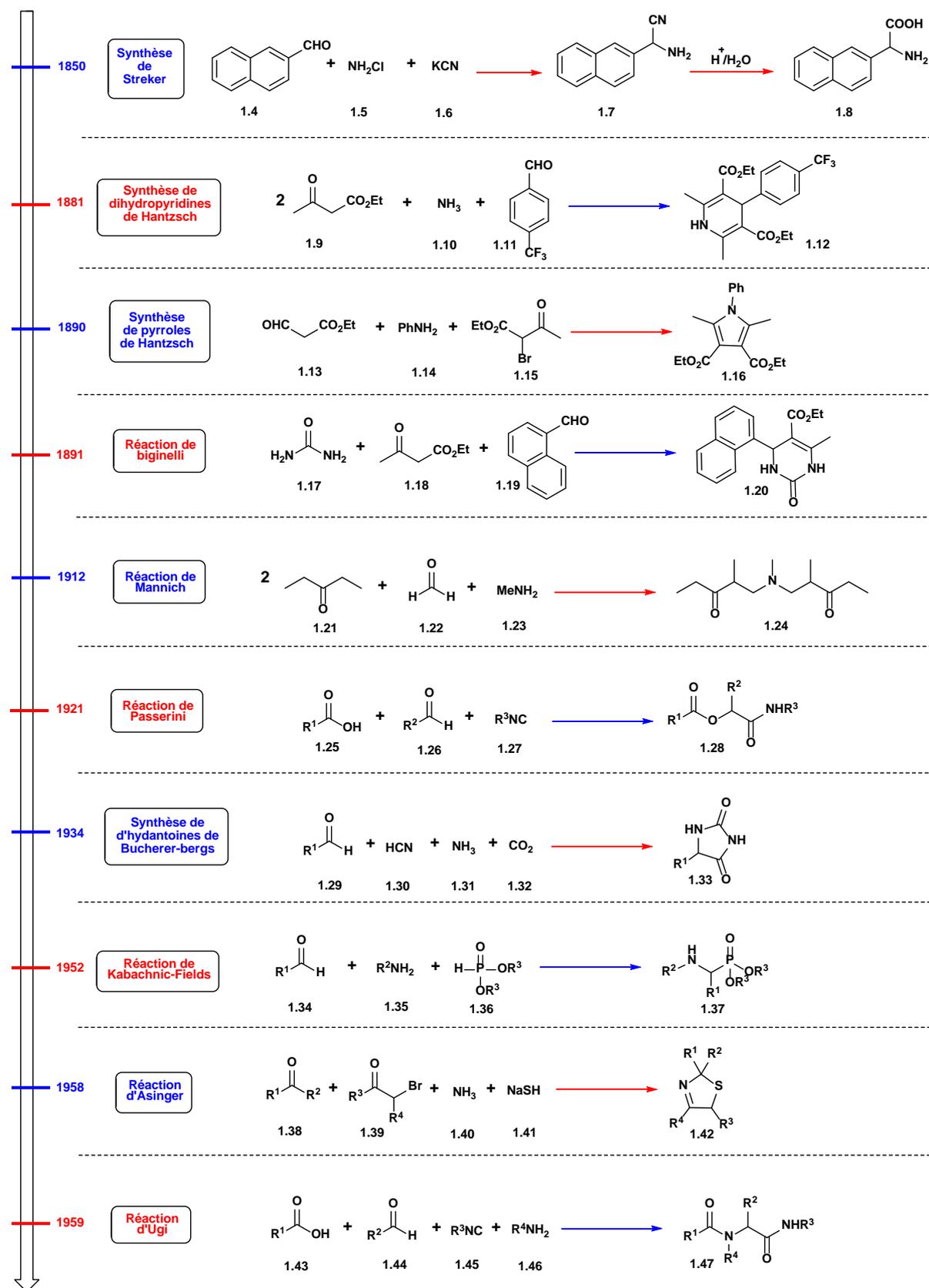


Schéma 1.1.2 : Historique des principales MCR découvertes avant 1960.

Au début des années 1950, Kabachnik [21] et Fields [22] ont montré indépendamment que la réaction d'une amine, d'un composé carbonylé et d'un phosphite de dialcyle mène à la formation de dérivés α -aminophosphonates **1.37**. Cette réaction porte aujourd'hui le nom de ses créateurs est donc connu sous le nom de réaction de Kabachnik-Fields. Certainement l'une des plus utilisées, cette réaction se révèle être encore aujourd'hui un outil puissant pour la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques. Il s'agit d'une réaction clé de ce travail de thèse et son étude sera plus approfondie dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Asinger a réalisé en 1958 la formation *in situ* de thiols à partir de composés carbonylés α -halogénés **1.39** et d'hydrogénosulfure de sodium (NaSH) pour les faire réagir avec des composés carbonylés et de l'ammoniaque et conduire à des thiazolines **1.42** [23].

Certainement l'une des réactions multicomposants les plus célèbres, celle découverte par Ugi en 1959 permet d'accéder aux α -acétamidoamides **1.47** à partir d'un acide carboxylique, d'un composé carbonylé **1.44**, d'un isonitrile et d'une amine primaire [24].

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 MCR importantes historiquement sont basées sur la réactivité du groupement carbonyle (*Schéma 1.1.3*).

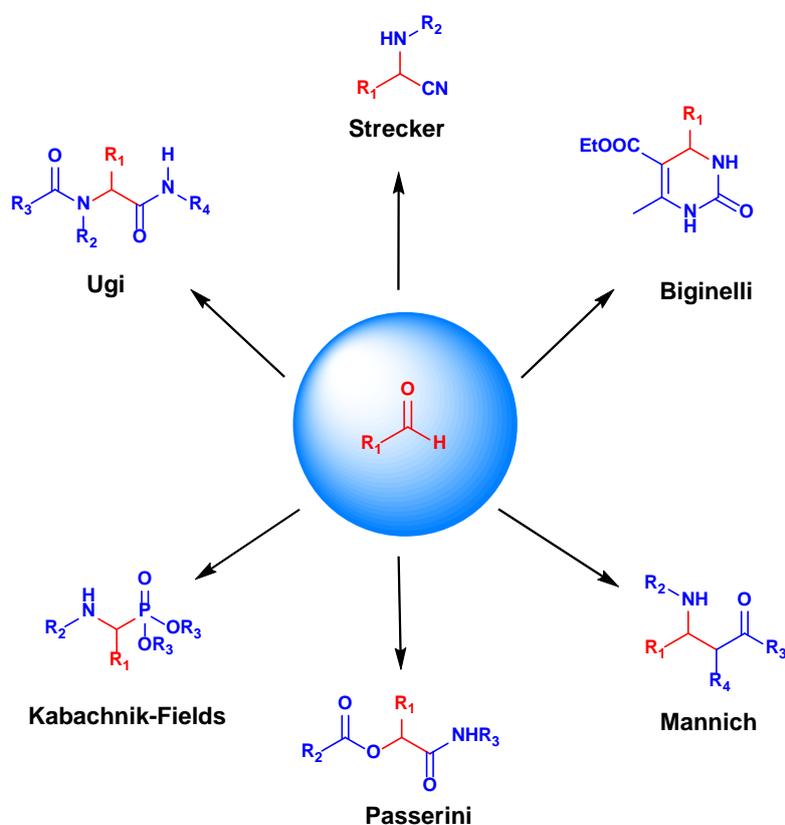


Schéma 1.1.3 : MCR à partir d'aldéhydes.

1.3. Synthèse sans solvant

Les solvants sont des liquides généralement inertes qui dissolvent les réactifs, leur permettent d'entrer en contact, d'interagir et de réagir. Par ailleurs, la présence d'un solvant permet de contrôler, à l'échelle du laboratoire et surtout à l'échelle industrielle, les échanges thermiques au cours d'une réaction [25].

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique.

Les techniques de synthèse en absence de solvant peuvent faire appel à un appareillage classique, notamment dans le cas où l'un des réactifs est liquide. Par contre, les réactions solide-solide font appel à des appareillages plus spécifiques (qui peuvent, dans certains cas, être aussi utilisés avec des liquides), de type mortier ou broyeur. Des techniques d'activation autres qu'un effet thermique ou énergétique comme la photochimie ou les micro-ondes et les ultrasons sont particulièrement adaptées puisqu'elles peuvent s'affranchir de l'utilisation de solvant comme activateur ou vecteur de chaleur.

1.3.1. Méthodes classiques

La réaction se produit par simple mélange de tous les réactifs (liquides, solides ou gaz) éventuellement chauffés (bain d'huile, sable) ou refroidis. Aucun appareillage sophistiqué n'est requis, à la seule exception des réactions impliquant l'utilisation de gaz, le montage devant alors être étanche. De nombreux exemples de réactions sans solvant entre des solides, des solides et des gaz, ou en utilisant des réactifs inorganiques supportés (en tant que catalyseurs) ont été décrits. Si un des réactifs est un liquide, il peut jouer le rôle de solvant. Dans les réactions de type gaz-solide, le gaz est en excès et éliminé à la fin de la réaction par piégeage.

✓ Réaction de Biginelli dans des conditions classiques

La réaction de Biginelli [15] est une cyclocondensation sans solvant ni catalyseur en une seule étape entre un composé β -dicarboxylé **1.48**, un aldéhyde et l'urée ou thiourée, qui permet d'aboutir à des dihydropyrimidinones **1.51** différemment substituées (*Schéma 1.1.4*).

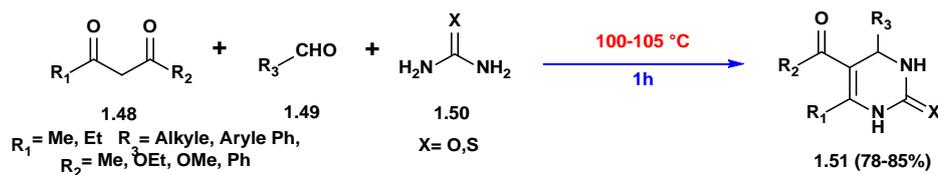


Schéma 1.1.4 : Réaction à multicomposants sans solvant réalisée dans les conditions classiques.

1.3.2. Mortier

L'utilisation d'un mortier (*Figure 1.1.2 a*), actionné manuellement, a permis d'effectuer un grand nombre de réactions. L'action provoquée par les frottements entre le pilon et le bol du mortier fournit l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction et le produit final peut être récupéré directement dans le mortier sans utilisation de solvant [26].

Cependant, pour simplifier l'utilisation de ce type d'appareillage, des mortiers mécaniques ont été développés comme celui représenté (*Figure 1.1.2 b*), qui évite une fastidieuse action manuelle. On peut ainsi envisager des temps de broyage nettement plus long.



a-mortier et pilon actionné manuellement



b-mortier mécanique

Figure 1.1.2 : Mortiers.

✓ Synthèse des dérivés de 2-amino-4,6-diphenylisophthalonitrile réalisé au mortier

Récemment, *Rong et al.* [27] ont décrit la condensation en une seule étape d'un aldéhyde **1.52** et d'une cétone aromatiques **1.53** avec le malonitrile **1.54** après 3 à 5 min de broyage (*Schéma 1.1.5*). Les produits attendus, selon une réaction multicomposant, sont isolés après une simple filtration dans l'eau puis recristallisation dans l'éthanol.

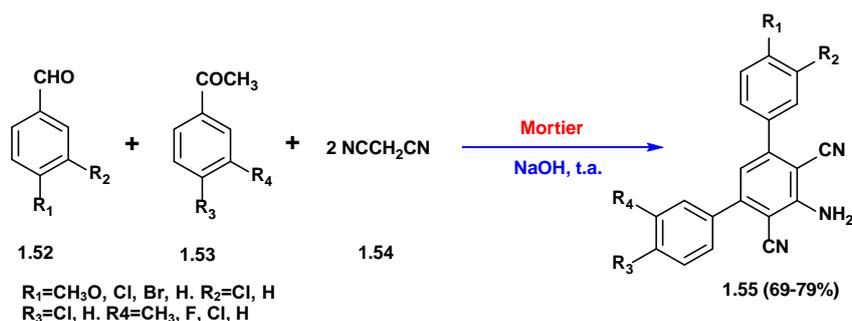


Schéma 1.1.5 : Réaction à multicomposants réalisée au mortier.

1.3.3. Broyeurs

Comme nous venons de le montrer dans le paragraphe précédent, l'utilisation d'un simple mortier permet d'effectuer un certain nombre de réactions sans solvants. Cependant, des instruments mécanisés permettant de broyer de manière plus efficace et intense ont été développés. A l'origine utilisés pour le broyage de matières inorganiques, ces appareils se montrent adaptés à la synthèse organique. Ils permettent de mener des réactions en utilisant des réactifs solides sans avoir à les dissoudre dans un solvant organique, mais aussi d'effectuer des réactions avec un ou plusieurs réactifs liquides associés à des solides (*Figure 1.3*) [28].



a-vibrobroyeur



b-broyeur planétaire

Figure 1.1.3 : Broyeur à vibration et broyeur à mouvement planétaire.

✓ Condensation de Knoevenagel effectuée au broyeur

Un très grand nombre de réactions effectuées au broyeur sans solvant sont aujourd'hui décrites dans la littérature. Nous avons choisi de présenter ici les réactions les plus récentes et significatives de la diversité des applications des différents broyeurs.

La réaction de condensation de Knoevenagel a été largement étudiée sans solvant et notamment, sur de grandes quantités (*Schéma 1.1.6*). Kaupp *et al.* [29] ont ainsi montré l'applicabilité de cette réaction au vibrobroyeur avec de nombreux substrats, utilisant notamment des aldéhydes aromatiques et différentes dicétones.

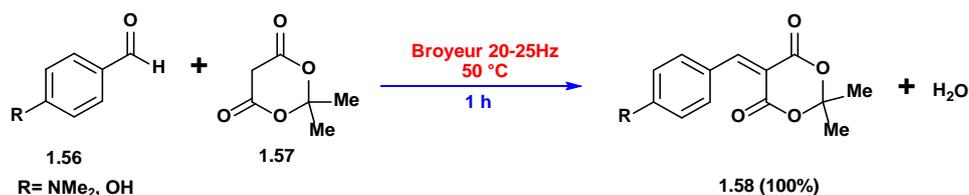


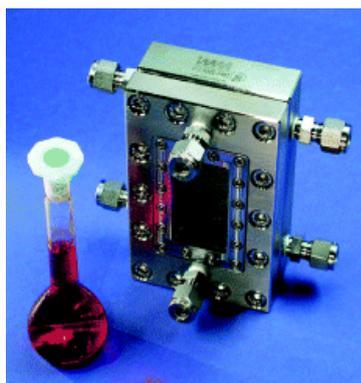
Schéma 1.1.6 : Réaction de Knoevenagel sous broyeur.

Dans cet exemple, le seul sous-produit formé est de l'eau simplement éliminée par séchage sous vide.

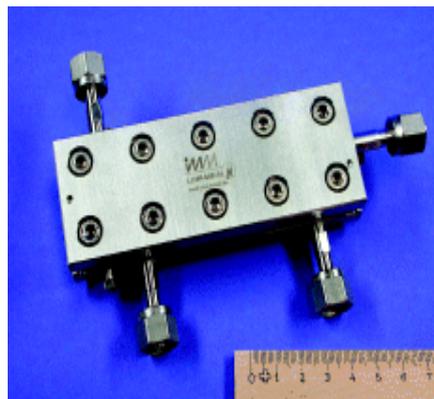
1.3.4. Photochimie

Les réactions photochimiques sont le plus souvent utilisées pour la préparation de molécules tendues, mono ou polycycliques, à travers la formation de liaisons C–C, en évitant l'utilisation de groupes activants ou protecteurs et la formation de sous-produits. Avant de réaliser une réaction photochimique, il est indispensable de connaître le spectre d'absorption électromagnétique des substances à irradier, afin de sélectionner la longueur d'onde d'irradiation. Des phénomènes d'échauffement dus aux lampes se produisent lors de l'irradiation, d'où la nécessité de prévoir un système de refroidissement des réacteurs.

Il existe des microréacteurs, issus de la recherche en génie chimique, utilisés pour un grand nombre de réactions, dont la photooxygénation. Les réactions sont effectuées de manière isotherme, ce qui réduit la formation de produits secondaires, et le niveau de sécurité est amélioré. La **Figure 1.1.4** illustre quelques exemples de réacteurs utilisés pour effectuer des réactions gaz-liquide, liquide-liquide ou en aérosol [30].



a-gaz-liquide



b-liquide-liquide



c-aérosol

Figure 1.1.4 : Microréacteurs pour des réactions photochimiques.

✓ Synthèse de phtalides chiraux via une réaction photochimique

La synthèse de phtalides chiraux **1.60** a été effectuée par voie photochimique à l'état solide (Schéma 1.1.7). L'échantillon solide de départ se trouve au fond du réacteur, il est refroidi à 15 °C et irradié avec une lampe UV-visible à mercure (haute pression) pendant 2 h. Les phtalides obtenus, avec de très bons rendements, sont énantiomériquement enrichis [31].

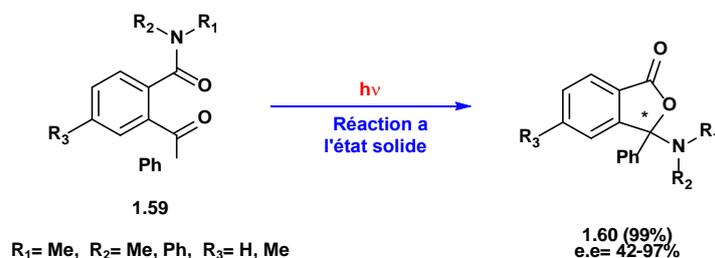


Schéma 1.1.7 : Réaction photochimique.

1.3.5. Micro-ondes

L'utilisation des micro-ondes (**MO**) pour accélérer une réaction chimique est une alternative valable aux autres méthodes de chauffage (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants.

Les micro-ondes sont un rayonnement électromagnétique à des longueurs d'onde λ (du spectre électromagnétique) comprises entre 1 cm et 1 m. Les interactions entre ce rayonnement électromagnétique issu des micro-ondes et le substrat (matériaux ou molécules) sont responsables de l'échauffement. La fréquence réglementaire, quel que soit l'usage (domestique, médical ou industriel), est de 2450 MHz ($\lambda = 12,2$ cm) (**Figure 1.1.5**) [32,33]. Cette technique d'activation prend encore plus d'ampleur lorsque les réactions sont effectuées sans solvant en présence :

- ✓ D'oxydes minéraux en « milieu sec » (*dry media*) ou de catalyseurs supportés.
- ✓ En conditions de transfert de phase.
- ✓ Ou en mettant en jeu seulement les réactifs, sans aucun catalyseur ni support (*neat*).

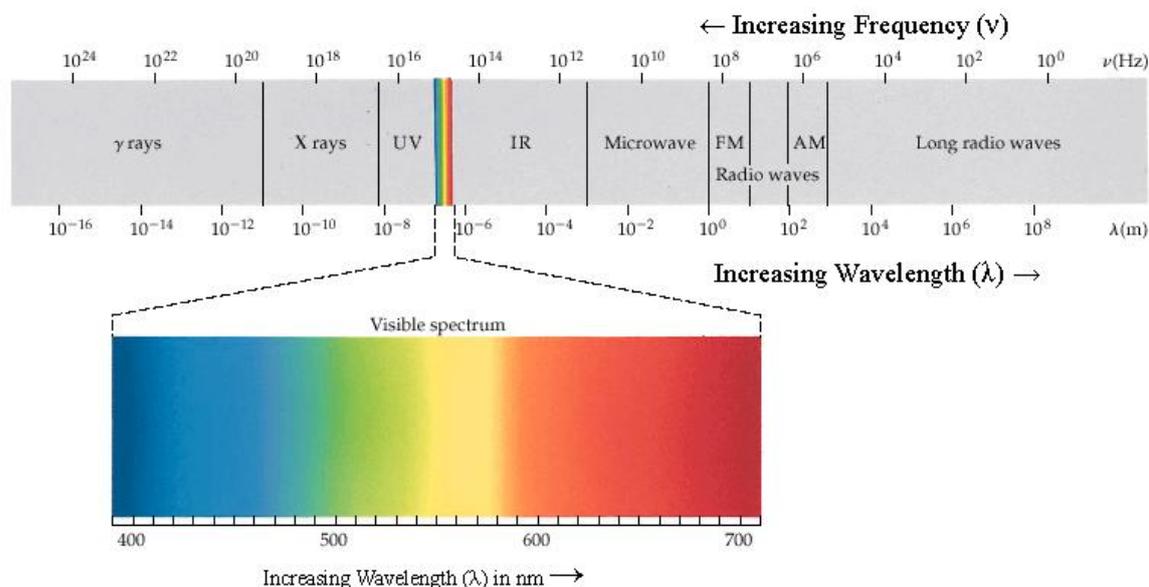


Figure 1.1.5 : Fréquences et Longueurs d'ondes des Micro-ondes.

De façon générale, avant irradiation aux micro-ondes, la préparation de l'échantillon se réalise en mélangeant tous les réactifs, éventuellement en présence d'un catalyseur, ou par adsorption sur le support minéral insoluble. A la fin de la réaction, le produit désiré est récupéré par simple extraction avec un solvant approprié, suivi éventuellement d'une filtration, pour éliminer le support solide. Ce dernier peut ainsi être réutilisé et, dans certains cas, sans perte

d'activité. La radiation électromagnétique est absorbée directement par les réactifs dans une réaction « *neat* », ou par les oxydes minéraux (très mauvais conducteurs de chaleur) dans des conditions de « *dry media* ». Il en résulte un chauffage très rapide, difficilement accessible par chauffage classique, et un effet micro-onde plus important. Les temps de réaction sont nettement réduits (le plus souvent quelques minutes d'irradiation micro-onde suffisent), du fait de l'obtention de températures élevées ; la conversion, le rendement, le degré de pureté des produits sont accrus et, parfois, la sélectivité des réactions est améliorée. Cela est dû à un court séjour des produits à haute température et à la simplification des modes opératoires par rapport aux méthodes classiques avec du solvant. Le contrôle et la maîtrise de la température (par fibre optique ou détection infrarouge) ainsi que de la puissance micro-onde émise du magnétron tout au long d'une réaction sont indispensables pour assurer une bonne fiabilité et reproductibilité [34].

Les réacteurs commerciaux utilisés au laboratoire sont de deux types : **multimodes** (fours à micro-ondes domestiques ou appareillages spécifiquement dédiés à la synthèse organique) ou **monomodes** (*Figure 1.1.6*).

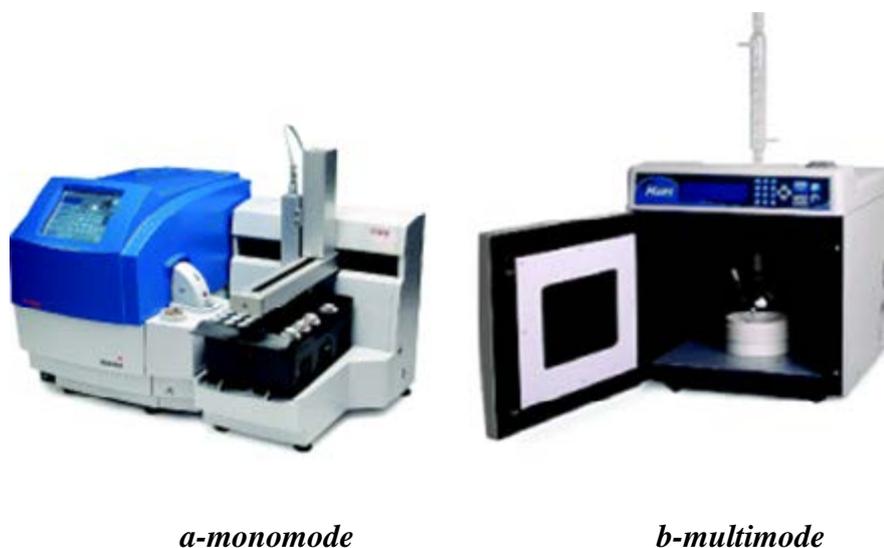


Figure 1.1.6 : Exemples d'appareillages micro-ondes.

Plusieurs exemples de réactions sans solvant, avec ou sans supports minéraux, ont été décrits, notamment de protection/déprotection, condensation, réarrangement, oxydation, réduction et synthèse de composés hétérocycliques.

✓ Synthèse de dérivés des 2-Arylbenzimidazoles

La synthèse de 2-Arylbenzimidazoles **1.63** a pu être réalisée avec de bons rendements, sans solvant, sous irradiation micro-ondes (*Schéma 1.1.8*), en utilisant des acides carboxyliques **1.62** avec l'*o*-phénylénédiamine **1.61** en présence de l'acide chlorhydrique [35].



Schéma 1.1.8 : Synthèse de 2-Arylbenzimidazoles sous irradiation micro-onde.

✓ Synthèse de dérivés des 3,4-dihydropyrimidones

La réaction sans solvant à **trois composants** en une seule étape, entre des aldéhydes aromatiques, des β -cétocesters et l'urée (thiourée) avec l'acide formique comme catalyseur (*Schéma 1.1.9*), a permis d'aboutir à des 3,4-dihydropyrimidones **1.67**, en quelques minutes et avec de bons rendements dans des conditions « *neat* » [36].

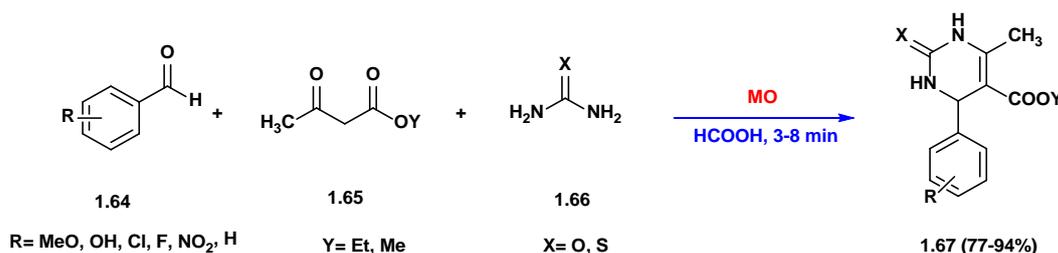


Schéma 1.1.9 : Synthèse de 3,4-dihydropyrimidones sous irradiation micro-onde.

✓ Synthèse de dérivés de l'imidazole d'indolyl substitué

Biradar et al. [37] ont synthétisé l'imidazole d'indolyl 2,5-disubstitués **1.70** (*Schéma 1.1.10*). La réaction a été réalisée par la condensation d'un indole **1.68**, une dicétone **1.69** et l'acétate d'ammonium sous micro-ondes. La méthode est rapide, efficace et respectueuse de l'environnement.

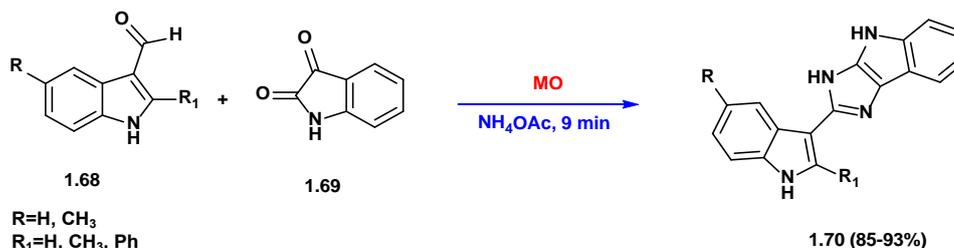


Schéma 1.1.10 : Synthèse de l'imidazole d'indolyl 2,5-disubstitués sous irradiation micro-onde.

1.3.6. Sonochimie et les Ultrasons

Dans la littérature l'importance et l'utilisation des ultrasons dans différents domaines a connu un grand essor.

- ✓ **En industrie** : coupe ou soudure des thermoplastiques, soudure des métaux non ferreux.
- ✓ **En alimentation** : pour découper les fromages, pâtes, viandes, poissons, gâteaux à très haute vitesse et sans pertes.
- ✓ **En médecine** : échographie par ultrasons focalisés.
- ✓ **En biotechnologie** : pour l'activation et la désactivation d'enzymes, aussi pour la manipulation et la séparation de cellules biologiques.
- ✓ **En télémétrie** : pour mesurer des distances grâce aux sonars.
- ✓ **En chimie** : c'est le domaine d'application le plus répandu, appelé aussi **Sonochimie** et c'est l'un des éléments de notre contribution.

Le terme « **sonochimie** » est utilisé pour décrire les processus chimiques et physiques qui se produisent en solution grâce à l'énergie apportée par les « **ultrasons** », notés généralement **US** ou représentés schématiquement par quatre parenthèses «)))) ».

Le spectre sonore est généralement divisé en quatre intervalles définis en fonction de la fréquence de l'onde acoustique émise : les infrasons, les sons audibles, les ultrasons et les hypersons (*Figure 1.1.7*).

Les ultrasons sont des ondes élastiques qui possèdent toutes les propriétés générales des ondes sonores telles que la déformation du milieu dans lequel elles se propagent. Aussi, les ultrasons ont une vitesse de propagation de 340 m/s dans l'air et de 1500 m/s dans l'eau [38,39].

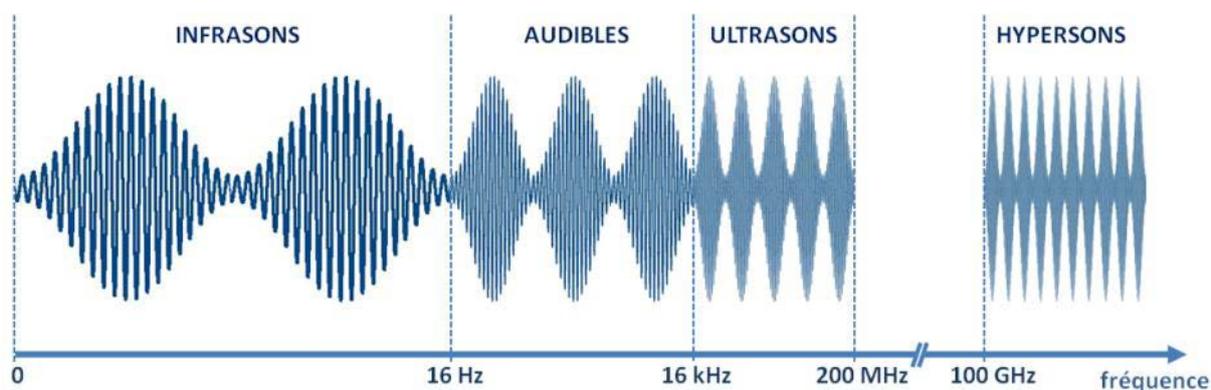


Figure 1.1.7 : Domaines du son en fonction de la fréquence.

Dans le milieu liquide, l'action des ultrasons repose essentiellement sur le phénomène de cavitation. La cavitation est définie comme une perturbation du milieu liquide continu sous

l'effet de contraintes excessives, accompagnée par la formation, l'expansion et finalement l'implosion violente de bulles créées par cette perturbation. La cavitation décrit l'oscillation non linéaire d'une bulle de gaz et/ou de vapeur dans un liquide (**Figure 1.1.8**). La variation de pression responsable de la croissance de la bulle peut être provoquée par un champ acoustique de forte puissance [40]. En s'effondrant sur elles-mêmes, ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale, comparable à la température à la surface du Soleil, de très haute pression, des ondes de choc, des microcourants acoustiques et des microjets [41].

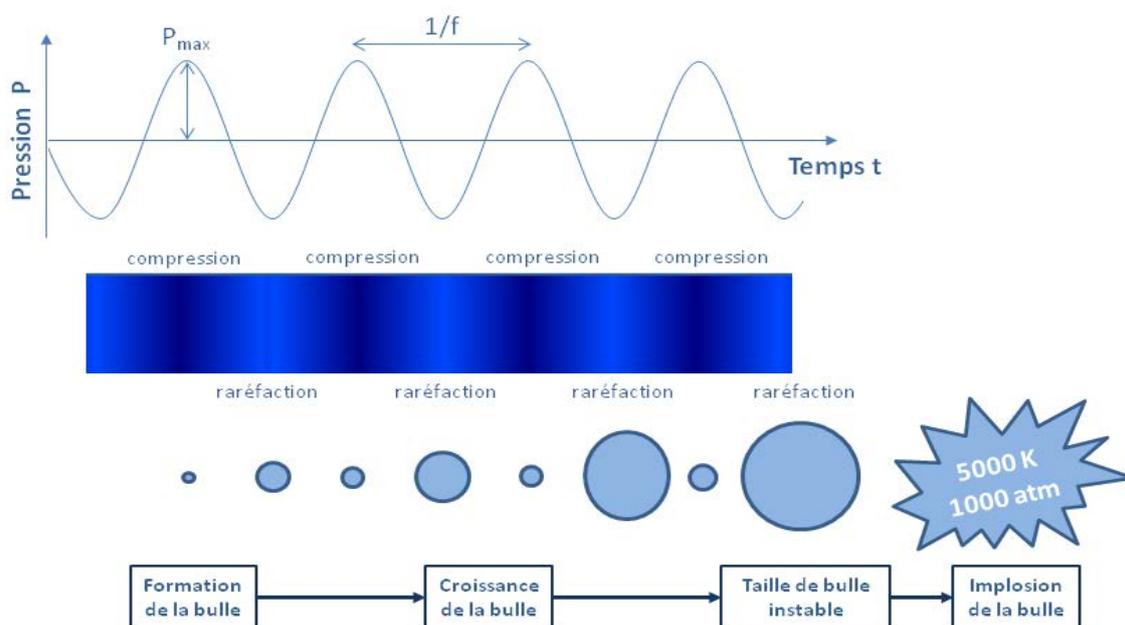


Figure 1.1.8 : Représentation schématique du phénomène de cavitation.

Les effets de la sonochimie peuvent être observés dans les réactions chimiques par :

- ✓ Augmentation de la vitesse réactionnelle.
- ✓ Augmentation du rendement de la réaction.
- ✓ Utilisation plus efficace de l'énergie.
- ✓ Nouvelles méthodes pour la commutation des voies réactionnelles.
- ✓ Amélioration de la performance des catalyseurs.
- ✓ Evitement des catalyseurs de transfert de phase.
- ✓ Activation des métaux et des matières solides.
- ✓ Augmentation de la réactivité des produits de départ.
- ✓ Amélioration de la synthèse de particules.

Les réactions à ultrasons sont assistées soit par un bain à ultrasons, soit par sonotrode (**Figure 1.1.9**), une sonde ultrasonique plongée dans le milieu réactionnel.



a-Bain à ultrasons

b-Sonotrode

Figure 1.1.9 : Exemples d'appareillages ultrasons.

L'application des ultrasons en synthèse de composés hétérocycliques a suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs, en témoignant le nombre des publications qui paraissent chaque année, plusieurs exemples de réactions sans solvant, ont été décrits.

✓ Synthèse de 1,4-dihydropyridines sous ultrasons

La réaction sans solvant à trois composants, entre des aldéhydes aromatiques **1.71**, un β -cétoster **1.72** et l'acétate d'ammonium **1.73** (**Schéma 1.1.11**), a permis d'aboutir à des 1,4-dihydropyridines **1.74** avec de bons rendements dans des conditions « *neat* » [42].

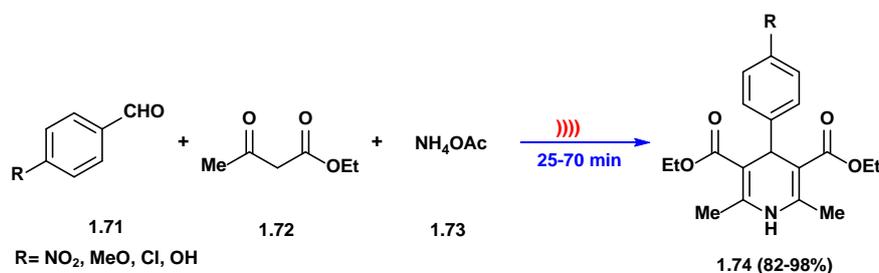


Schéma 1.1.11 : Synthèse de 1,4-dihydropyridines sous ultrasons.

✓ Synthèse de pyrrolidines via l'addition aza-Michael sous ultrasons

Amara *et al.* [43] ont pu réaliser la double addition aza-Michael en une seule étape sous irradiation ultrasonique (**Schéma 1.1.12**), la réaction a été réalisée sans solvant ni catalyseur pour former la pyrrolidine **1.77**.

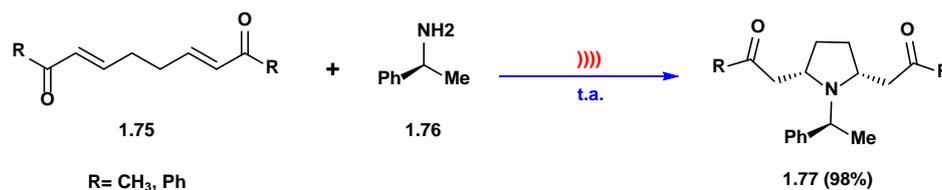
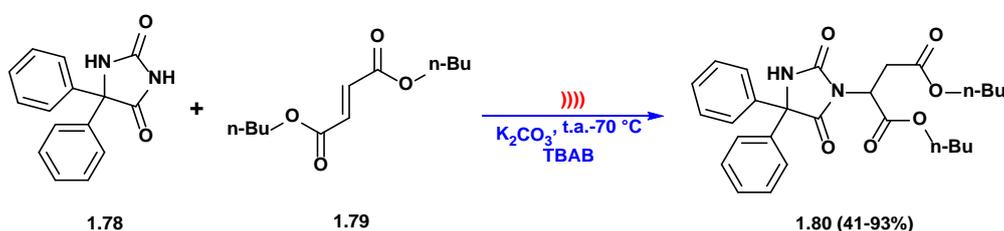


Schéma 1.1.12 : Synthèse de pyrrolidines sous ultrasons.

✓ **Addition de Michael de DPH au *n*-butyle fumarate sous ultrasons**

Récemment, *Imanzadeh et al.* [44] ont réalisé l'addition de Michael de le phénhytoïne **1.78** à une ester α,β -insaturé **1.79** sous irradiation ultrasonique (*Schéma 1.1.13*), la réaction a été réalisée sans solvant en présence de TBAB comme catalyseur et le K₂CO₃ comme base.



*Schéma 1.1.13 : addition de Michael de DPH au *n*-butyle fumarate sous ultrasons.*

Conclusion

Cette étude bibliographique, qui est loin d'être exhaustive, nous a permis de présenter les douze piliers de la chimie verte sans lesquels nous ne pouvons aborder toute recherche dans les domaines de la chimie, notamment la synthèse organique.

Nous avons ensuite défini les réactions à multicomposants vu leurs respect de quelques-uns de ces principes, cela nous a permis d'introduire la réaction de Kabachnik-Fields, objectif de notre travail.

Nous avons développé l'un de ces principes : la synthèse sans solvant, dont l'application élimine une grande partie des déchets et favorise la diminution de la pollution.

Références bibliographiques

- [1] Malacria, M. Goddard, J. P. Ollivier, C. *Chimie et développement durable*, Doc. K 1200, Technique de l'ingénieur, **2009**, 5.
- [2] Anastas, P. T. Williamson, T. C. *Green chemistry: frontier in benign chemical syntheses and processes*, Oxford university press, **1999**.
- [3] Bruntland, C. G. *The World Commission on Environment and Development: Our Common future*, Oxford University Press, **1987**, 43.
- [4] EPA, *Pollution Act of 1990*, United States, **1990**. chap. 42, pp. 133.
- [5] Anastas, P. T. Williamson, T. C. *Green Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1996**.
- [6] Anastas, P. T. Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301.
- [7] (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1; (b) Dömling, A. Ugi, I. *Angew. Chem.* **2000**, 39, 3168.
- [8] Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1133.
- [9] Zhu, J. Bienaymé, H. *Multicompet reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [10] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- [11] Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [12] Laurent, A. Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181.
- [13] (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637; (b) Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- [14] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- [15] (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 447.
- [16] (a) Kumar, B. R. P. Sankar, G. Baig, R. B. N. Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192; (b) Matache, M. Dobrota, C. Bogdan, N. D. Funeriu, D. P. *Curr. Org. Synth.* **2011**, 8, 356.
- [17] Mannich, C. Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1912**, 250, 647.

- [18] (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126; (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181; (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432; (d) Banfi, L. Riva, R. *Organic Reactions*, Charette, A.B., Wiley, **2005**, *65*, 1.
- [19] (a) Bucherer, H. T. Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291; (b) Bergs, H. *DE-B 566*, **1929**, 94.
- [20] (a) Bucherer, H. T. Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151; (b) Chubb, F.L. Edward, J. T. Wong, S. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2315.
- [21] Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, *83*, 689.
- [22] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
- [23] Asinger, F. Thiel, M. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.
- [24] (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; (b) Ugi, I. Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [25] Tanaka, K. *Solvent-Free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 433.
- [26] Hoffman, N. Gramain, J. C. Bouas-Laurent, H. *l'actualité chimique*, Mars **2008**, N°317, p 6.
- [27] Rong, L. Li, X. Wang, H. Shi, D. Tu, S. *Chem. lett.* **2006**, *35*, 1314.
- [28] Oliveira, P. F. M. Baron, M. Chamayou, A. André-Barrès, C. Guidetti, B. Baltas, M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56736.
- [29] Kaupp, G. Naimi-Jamal, M. R. Ren, H. Zoz, H. *Process Worldw.* **2003**, *6*, 24.
- [30] Sekhone, B. S. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2010**, *2*, 827.
- [31] Sakamoto, M. Sekine, N. Myoshi, H. Mino, T. Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10210.
- [32] Nasir-Baig, R. B. Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559.
- [33] Gedye, R. Smith, F. Westway, K. Ali, H. Rousell, J. *Tetrahedron lett.* **1986**, *27*, 279.
- [34] Gallawa, J. C. "The Complete Microwave Oven Service Handbook " *Microtech, Florida*, **2007**.
- [35] Wang, R. Lub, X. X. Yu, X. Q. Shi, L. Suna, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *266*, 198.
- [36] Jiang, C. You, Q. D. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 647.

- [37] Biradar, J. S. Somappa, S. B. Mugali, P. S. *Der Pharma Chemica*. **2012**, 4, 437.
- [38] Draye, M. Estager, J. Goddard, J. P. Ollivier, Malacria, C. M. *Techniques de l'ingénieur*, **2009**, 112.
- [39] (a) Suslick, K. S. Price, G. J. *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1999**, 29, 295; (b) Chowdhury, P. Viraraghavan, T. *Sci. Total Environ.* **2009**, 407, 2474.
- [40] Draye, M. Estager, J. Goddard, J. P. Ollivier, Malacria, C. M. *Techniques de l'Ingénieur*, **2009**, 1.
- [41] Suslick, K. S. Hammerton, D. A. Cline, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5641.
- [42] Wang, S. X. Li, Z. Y. Zhang, J. C. Li, J. T. *Ultrason. Sonochem.*, **2008**, 15, 677.
- [43] Amara, Z. Drège, E. Troufflard, C. Retailleauc, P. Joseph, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7148.
- [44] Imanzadeh, G. H. Rezaee- Gatar, S. *Arkivoc.* **2015**, v, 121.

Chapitre 2
Etude Bibliographique:
Les α -aminophosphonates
et Les oxazaphosphinanes

2.1. Les α -aminophosphonates et les acides α -aminophosphoniques

Les acides α -aminophosphoniques sont l'une des familles de composés organophosphorés les plus importantes dans la synthèse organique. On retrouve ces composés dans divers domaines tels que l'alimentation, l'agriculture et la médecine [1,2]. L'intérêt biologique des α -aminophosphonates est considérable et leur production est un sujet majeur pour l'industrie pharmaceutique.

La structure des acides α -aminophosphoniques rappelle en effet celle des α -aminoacides dans lesquelles la fonction carboxylique est remplacée par une fonction phosphonique (*Figure 1.2.1*).

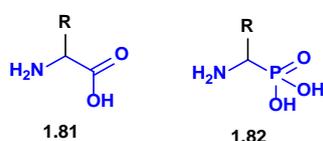


Figure 1.2.1 : Aminoacide et son analogue phosphonique.

2.1.1. Méthodes de synthèse

Une grande variété de méthodes est présentée dans la littérature pour la préparation des dérivés α -aminophosphonates [3-6]. Les différentes stratégies sont résumées sur le schéma suivant.

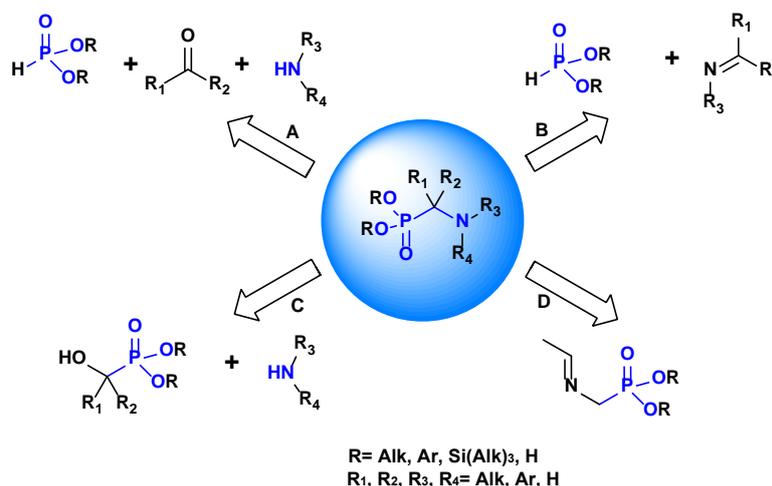


Schéma 1.2.1 : Principales stratégies de synthèse des dérivés α -aminophosphonates.

Au début des années 1950, *Kabachnik* [7] et *Fields* [8] ont montré indépendamment que la réaction d'une amine **1.84**, d'un composé carbonyle **1.83** et d'un phosphite de dialcyle **1.85** mène à la formation de dérivés α -aminophosphonates **1.86** (voie A). Cette réaction porte

aujourd'hui le nom de ses créateurs et est donc connue sous le nom de réaction de Kabachnik-Fields.

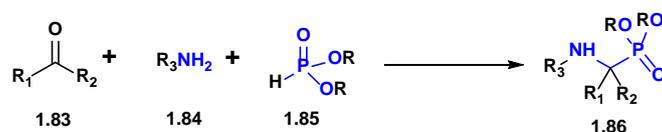


Schéma 1.2.2 : Réaction de Kabachnik-Fields.

La gamme de composés qui peut être impliquée dans ce procédé est extrêmement large. La réaction peut être effectuée avec ou sans catalyseur, avec ou sans solvant. Il y a beaucoup d'exemples de cette réaction dans la littérature, son mécanisme dépend de la nature des substrats (*Schéma 1.2.3*). L'amine et le composé hydrophosphorylé forment un complexe où un des deux partenaires peut réagir avec le composé carbonylé. Souvent, la basicité de l'amine permet de déterminer la voie que prend la réaction. Des amines peu basiques comme l'aniline, qui peuvent agir comme donneurs de proton dans des liaisons hydrogènes, favorisent la formation de l'imine, alors que les amines alkylées comme la cyclohexanamine ne forment pas d'imine [4].

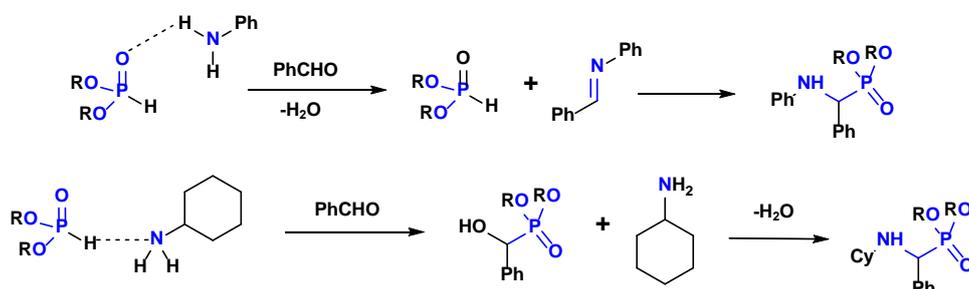


Schéma 1.2.3 : Mécanisme proposé pour la réaction de Kabachnik-Fields.

L'addition catalysée ou non-catalysée d'un composé hydrophosphorylé sur une imine est en fait une réaction de Pudovik [9] (voie B). Beaucoup d'acides aminophosphoniques ont été obtenus par l'addition du phosphite de diéthyle sur une imine portant un groupement benzyle qui pourra être clivé par la suite par une réaction d'hydrogénation avec un catalyseur au palladium. Cette réaction peut être effectuée en présence des catalyseurs acides ou basiques ou juste en chauffant. Beaucoup d'exemples de cette réaction sont décrits dans la littérature et plusieurs revues y sont en partie consacrées [3,4]. Voici un exemple de cette réaction appliquée à une imine chirale (*Schéma 1.2.4*). L'aminophosphonate **1.88** est obtenu par une réaction avec un excès de sel de sodium du phosphite de diéthyle en solution dans le phosphite de diéthyle avec un rendement de 98% et un excès diastéréomérique de 95% [10].

L'hydrogénation du groupement α -méthyl-benzyle et la déprotection du groupement phosphonate conduisent au dérivé aminophosphonique **1.89**.

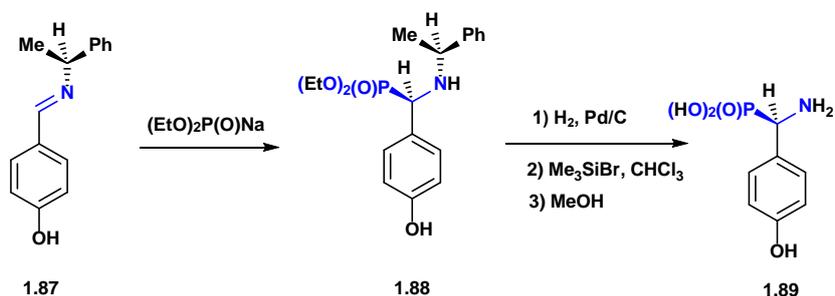


Schéma 1.2.4 : Réaction de Pudovik sur une imine chirale.

La réaction de Pudovik peut aussi être activée par un acide de Lewis comme ZnCl_2 , PdCl_2 , NiCl_2 , LaCl_3 , AlCl_3 et CdI_2 . *Kabachnik et al.* [11] ont synthétisé différents aminophosphonates par une réaction de Pudovik catalysée par de l'iodure de cadmium (Schéma 1.2.5).

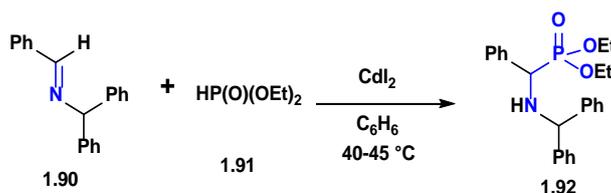


Schéma 1.2.5 : Réaction de Pudovik catalysée par CdI_2 .

La voie C est l'amination nucléophile d'un hydroxyphosphonate **1.93**. Elle peut être réalisée par une réaction de Mitsunobu, soit une réaction one-pot entre un alcool **1.93**, un triphénylphosphine et un nucléophile comme l'azide (HN_3) (Schéma 1.2.6) [12].

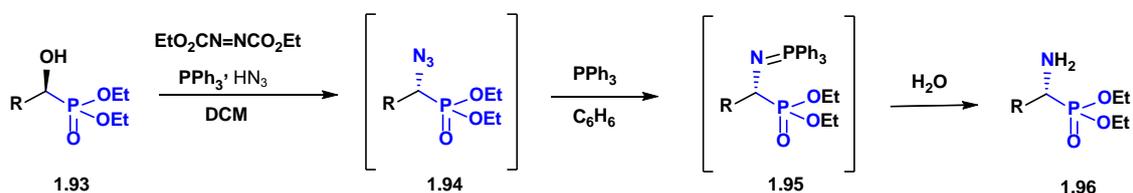


Schéma 1.2.6 : Réaction de Mitsunobu.

La première étape conduit à l'azoture correspondant **1.94** avec une inversion de configuration. L'azoture est ensuite réduit en amine **1.96** par traitement avec la triphénylphosphine et suivi par une hydrolyse avec un rendement entre 70 et 90% selon les substituants.

De nombreuses méthodes de synthèse des dérivés aminophosphoniques, basées sur la voie D, supposent que la combinaison d'un groupement phosphoryle, d'un carbone α et d'une amine soit utilisée comme synthon. La synthèse de l'aminophosphonique ciblé est alors effectuée par l'introduction des groupements fonctionnels désirés sur le carbone α ou/et sur l'atome d'azote ou/et sur l'atome de phosphore. La génération de carbanions sur les dérivés aminophosphonates et leur fonctionnalisation avec un agent électrophile approprié est une approche populaire pour la synthèse de dérivés aminophosphonates polyfonctionnalisés divers. Dans ces processus, une imine synthétisée à partir d'un dérivé aminophosphonique et d'un aldéhyde ou d'une cétone est souvent utilisée comme produit de départ.

L'alkylation énantiosélective de l'imine d'un dérivé du camphre **1.97** est effectuée par traitement de l'imine avec du diisopropylamidure de lithium et divers agents alkylants (*Schéma 1.2.7*) [13].

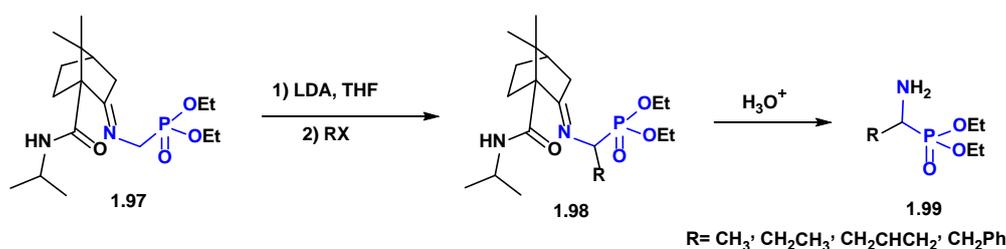


Schéma 1.2.7 : Alkylation énantiosélective.

Les rendements sont de l'ordre de 70 % pour l'étape d'alkylation et de 60 à 70% pour l'étape d'hydrolyse. L'énantiosélectivité est faible lorsque R=Me (22%), moyenne lorsque R=Et (56%) et excellente lorsque R=CH₂-CH=CH₂ et CH₂Ph (91% et 99% respectivement).

2.1.2. Activités biologiques

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des esters α -aminophosphonates et des acides α -aminophosphoniques qui sont connus comme analogues des acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antibiotique [14], antibactérien [15-17], antiviral [18] et herbicide [19].

2.1.2.1. α -aminophosphonates comme agents antitumoraux

Ces dernières années, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses [20-22].

Parmi les nombreux exemples présents dans la littérature, *Huang et al.* [22] ont développé la synthèse d'une nouvelle série des α -aminophosphonates (**1.100-1.102**) dérivés de l'acide déhydroabiétique (*Figure 1.2.2*). Ces dérivés ont été examinés *in vitro vis-à-vis* des cellules

tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle de 5-fluorouracil (médicament anticancéreux utilisé comme référence).

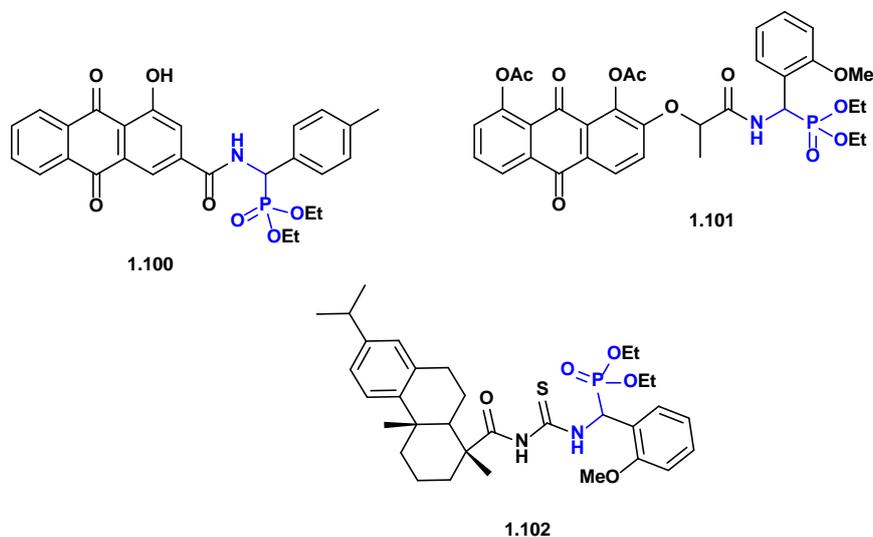


Figure 1.2.2 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale.

2.1.2.2. α -aminophosphonates comme agents antibactériens

Récemment, une nouvelle série d' α -aminophosphonates (**1.103,1.104**) a été synthétisée par Narayana Reddy *et al.* [23] (Figure 1.2.3), et évaluée pour son activité antibactérienne *in vitro vis-à-vis* des bactéries à Gram positif (*Escherichia coli*) et à Gram négatif (*Staphylococcus aureus*). Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à la pénicilline (médicament utilisé dans le traitement d'infections bactériennes).

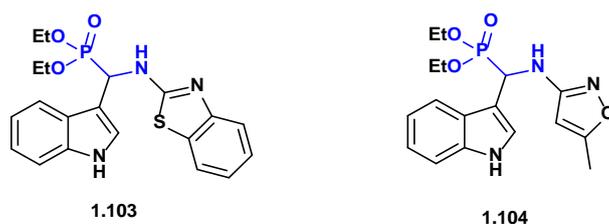


Figure 1.2.3 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antibactérienne.

2.1.2.3. α -aminophosphinates comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le rétrovirus responsable du tristement célèbre syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Comme tous les rétrovirus, les inhibiteurs de protéases constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux, ils ont pour fonction de protéger l'organisme d'une activité protéolytique exogène en empêchant une cellule infectée de produire de nouvelles particules virales. Plusieurs dérivés d' α -

aminophosphinates (**1.105-1.107**) (*Figure 1.2.4*) ont été testés pour leur activité inhibitrice de la protéase du VIH [24].

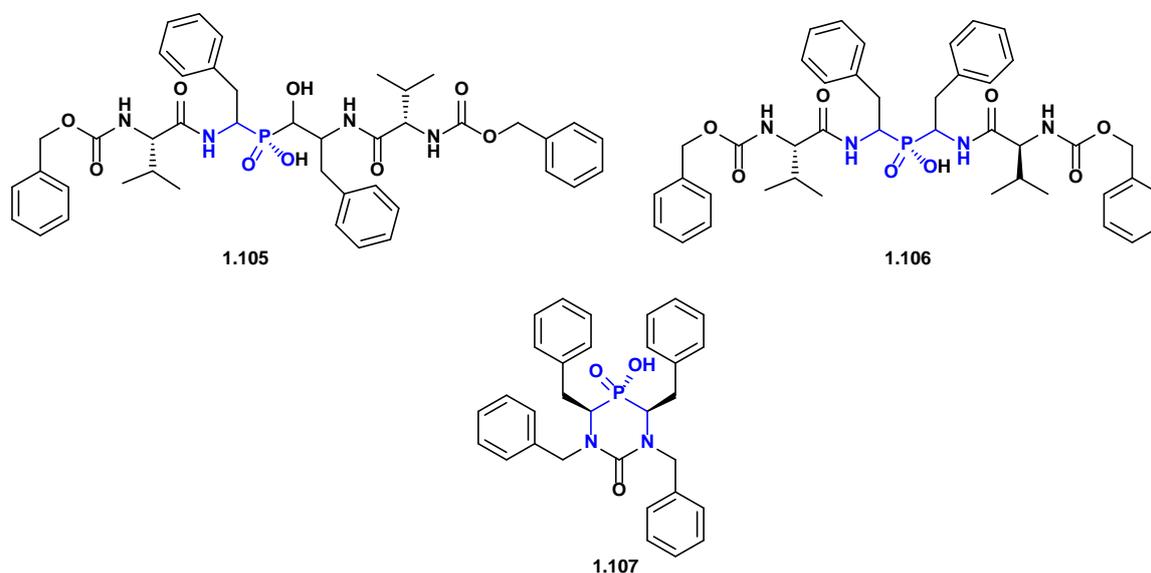


Figure 1.2.4 : Différentes structures d' α -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.

2.2. Les oxazaphosphinanes et les oxazaphosphorines

La synthèse et l'élaboration de molécules inédites à activité thérapeutique potentielle est un axe majeur de recherche en synthèse organique. Les hétérocycles constituent une classe importante de composés que l'on trouve dans la structure de nombreuses familles de produits naturels, synthétiques et dans la structure d'une grande partie de médicaments.

Les hétérocycles phosphorylés occupent une place prédominante dans la chimie organique et l'industrie des produits pharmaceutiques, et parmi ces hétérocycles les oxazaphosphinanes et les oxazaphosphorines.

2.2.1. Méthodes de synthèse

2.2.1.1. À partir d'*o*-aminophénol

La synthèse d'oxazaphosphinane peut être effectuée également par une stratégie de type MCR. Par exemple *Wang et al.* [25] ont fait réagir l'*o*-aminophénol **1.108** et la cétone **1.110** avec le dichlorophosphinite d'alkyl **1.109** à reflux dans le THF pour obtenir l'oxazaphosphinanes **1.111** correspondant (*Schéma 1.2.8*). La réaction passe certainement par la formation d'un intermédiaire imine phosphoré qui se cyclise pour donner le cycle à 6 chaînons correspondants.

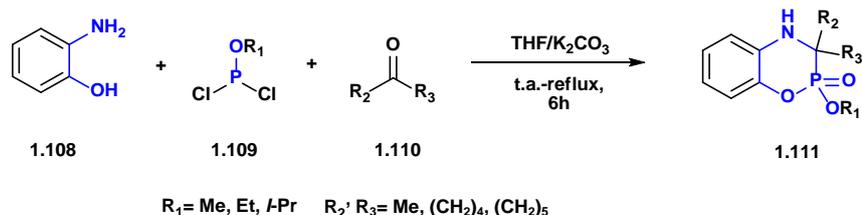


Schéma 1.2.8 : Synthèse d'oxazaphosphinanes à partir de l'o-aminophénol.

2.2.1.2. À partir d'aminoalcool

Cristau et al. [26] ont décrit la synthèse d'oxazaphosphinane à partir d'aminoalcool (*Schéma 1.2.9*), commençant par la préparation d'une imine potentiellement réactive en faisant réagir l'aminoalcool **1.112** avec le benzaldéhyde afin d'avoir le motif désiré **1.113**. L'intermédiaire obtenu est immédiatement engagé dans une réaction de condensation avec le diméthyl phosphonite pour former l' α -aminophosphonate. Enfin, la formation d'oxazaphosphinane correspondant **1.114** est réalisée par une cyclisation intramoléculaire à température ambiante dans le THF et en présence de *t*-BuOK pendant 36h.

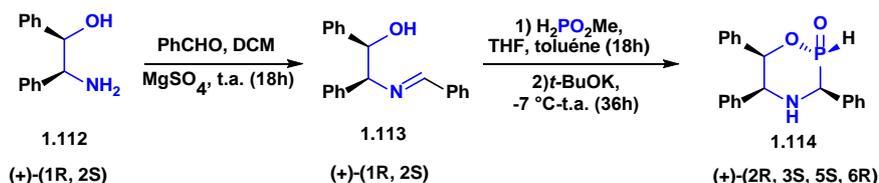


Schéma 1.2.9 : Synthèse d'oxazaphosphinane énantiopure à partir d'aminoalcool.

2.2.1.3. À partir d'imine

Récemment, la synthèse d'oxazaphosphinane a été développée par *Dimukhametov et al.* [27] à partir d'une imine (*Schéma 1.2.10*), commençant par la préparation d'un intermédiaire potentiellement réactif en faisant réagir l'imine **1.115** avec le dichlorophénylphosphine afin d'avoir le motif désiré **1.116**. L'intermédiaire obtenu subit une cyclisation intramoléculaire à température ambiante en présence de H_2O pour former l'oxazaphosphinane correspondant **1.118**.

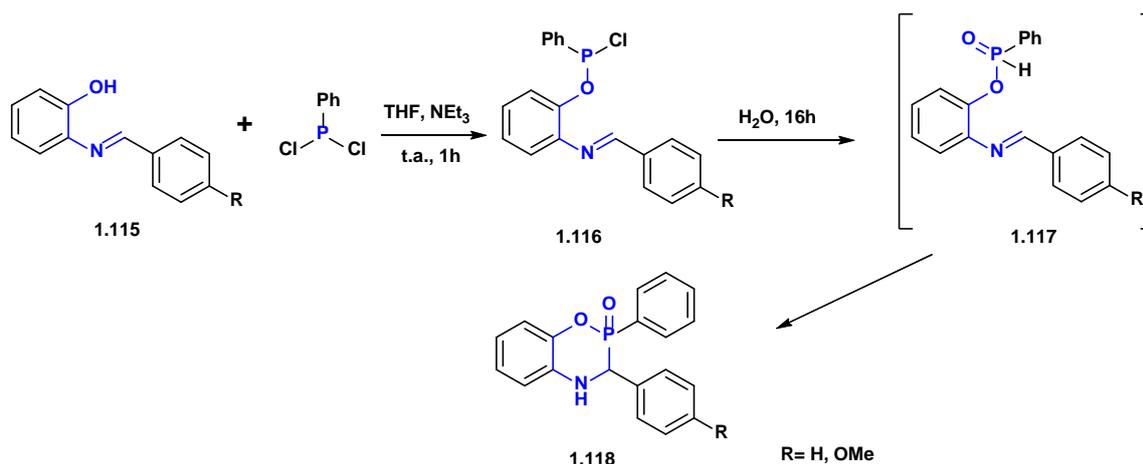


Schéma 1.2.10 : Synthèse des oxazaphosphinanes à partir d'imine.

2.2.2. Activités biologiques

Les P-hétérocycles à 6 chaînons ont attiré l'attention de la communauté scientifique en raison du spectre d'activités biologiques qu'ils peuvent montrer [28]. Parmi les exemples cités dans la littérature, on trouve les oxaphosphinanes **1.119** présentant des propriétés antiprolifératives [29], l'azaphosphinane **1.120** qui s'est révélée efficace comme insecticide biodégradable [30] et les oxazaphosphinanes **1.121** qui peuvent être utilisées en tant que médicaments antitumoraux [31].

Des équipes de recherche ont décrit la synthèse d'une série d'oxaphosphinanes **1.122** qui constituent une nouvelle famille de sucres phosphorylés [32], ainsi que l'oxazaphosphinane **1.123** analogue de l'hydroxybupropion, qui a été évaluée en tant qu'antidépresseur [33]. D'autres travaux ont décrit également la synthèse de la tétrahydrophosphinine **1.124**, analogue de la vitamine D₂ [34].

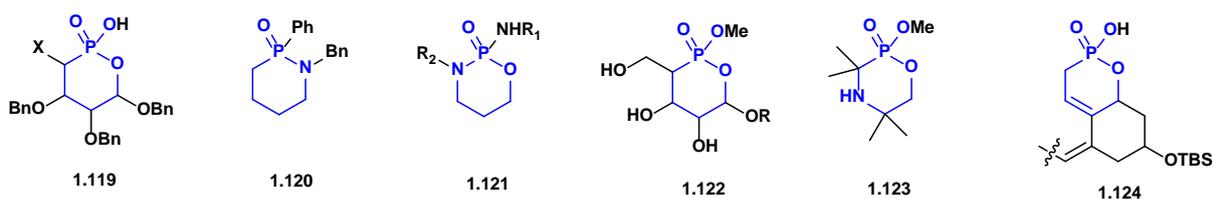


Figure 1.2.5 : P-hétérocycles à 6 chaînons ayant des propriétés biologiques.

2.2.2.1. Oxazaphosphinanes comme agents antidépresseurs

Le bupropion **1.125** a tout d'abord été utilisé comme antidépresseur (Wellbutrin) et comme aide au sevrage tabagique (Zyban). Son métabolite principal, le (2*S*,3*S*)-hydroxybupropion (Radafaxine) **1.126** présente une activité similaire sur les systèmes de recapture de la dopamine, conjuguée à une meilleure inhibition des transporteurs de la noradrénaline. En

outre, le (2*S*,3*S*)-hydroxybupropion **1.126** a montré une meilleure biodisponibilité, avec une concentration plasmatique plus élevée chez l'homme que son composé parent [35]. Des phosphinates P-cycliques (1,4,2-oxazaphosphinanes **1.127**) ont été synthétisés par *Volle et al.* [33] comme analogues de l'hydroxybupropion. Les essais *in vivo* sur des souris, en utilisant le test de nage forcée, a démontré la capacité des 1,4,2-oxazaphosphinanes de diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique et à reproduire l'activité observée avec le médicament commercial, le Bupropion ou de son métabolite à une concentration plus faible. De plus, l'étude dose-réponse a montré que le composé **1.128** possède un effet significatif à 10 mg/kg, et donc peut être considéré comme deux fois plus efficace que l'hydroxybupropion **1.126** (*Figure 1.2.6*).

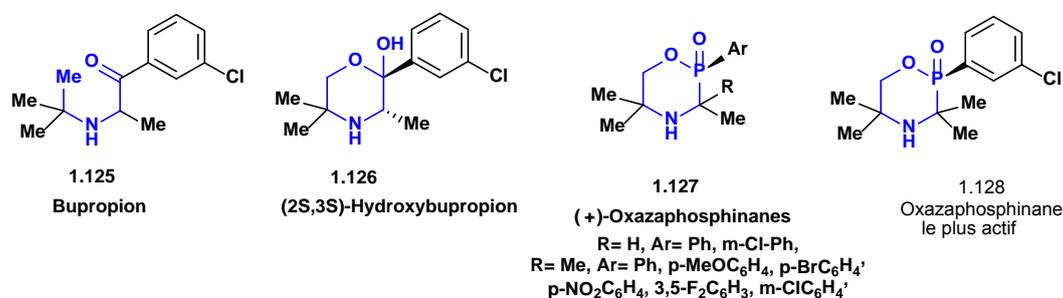


Figure 1.2.6 : Structure de Bupropion, son métabolite et ses analogues 1,4,2-oxazaphosphinanes.

2.2.2.2. Oxazaphosphorines comme agents anticancéreux

Les oxazaphosphorines comme le Cyclophosphamide (Endoxan®) **1.130** et l'Ifosfamide (Holoxan®) **1.131** agissent comme la Chlorméthine **1.129** après métabolisation par les cytochromes et libération d'une moutarde à l'azote. Ils sont notamment utilisés pour le traitement du cancer de l'ovaire et des sarcomes (*Figure 1.2.7*) [36].

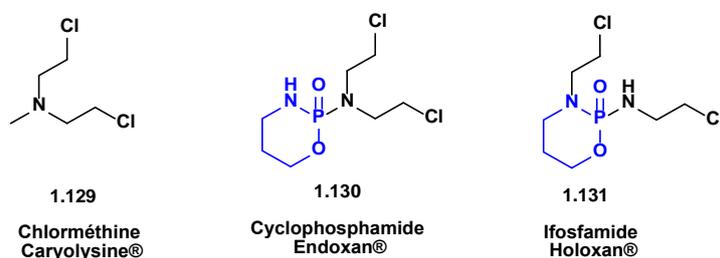


Figure 1.2.7 : Structure de Chlorméthine et ses analogues oxazaphosphorines.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue quelques composés contenant le motif α -aminophosphonate ou l'hétérocycle oxazaphosphinane qui ont été créés dans le but de trouver de nouvelles biomolécules capables d'interagir sélectivement ou bien d'interférer avec les processus biologiques. Il paraît évident que la présence du motif groupement phosphonate dans différentes molécules génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes. L'objectif de cette thèse est de synthétiser de nouvelles familles d' α -aminophosphonates et d'oxazaphosphinanes en utilisant des méthodes simples et efficaces, dans le but de trouver des activités biologiques différentes.

Références bibliographiques

- [1] (a) Skopeta, D. Schworer, R. Schmodt, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3351; (b) Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2641; (c) Moore, J. D. Sprott, K. T. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8123; (d) Liu, W. Rogers, C. J. Fisher, A. J. Toney, M. *Biochemistry.* **2002**, *41*, 12320; (e) Kafarski, P. Lejczak, B. *Curr. Med. Chem: Anti-Cancer Agents.* **2001**, *1*, 301.
- [2] (a) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349; (b) Moonen, K. Laureyn, I. Stevens, C.V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177.
- [3] Kukhar, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 859.
- [4] Cherkasov, R. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857.
- [5] Kukhar, V. P. Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, New York: Wiley. **2000**, 634.
- [6] Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 409.
- [7] Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, *83*, 689.
- [8] Fields, E. K. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
- [9] Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, *83*, 865.
- [10] Cherenok, S. Vovk, A. Muravyova, I. Shivanyuk, A. Kukhar, V. Lipkowski, J. Kalchenko, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 549.
- [11] Kabachnik, M. M. Ternovskaya, T. N. Zobnina, E. V. Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 480.
- [12] Gajda, T. Matusiak, M. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2193.
- [13] Cabella, G. Jommi, G. pagliarin, R. Sello, G. Sisti, M. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 1817.
- [14] Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2212.
- [15] Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2641.
- [16] Moore, J. D. Sprott, K. T. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8123.
- [17] Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, M. D. *Biochemistry.* **2002**, *41*, 12320.
- [18] Huang, J. Chen, R. *Heteroatom. Chem.* **2000**, *11*, 480.
- [19] Chen, T. He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 291.

- [20] Ye, M. Y. Yao, G. Y. Pan, Y. M. Liao, Z. X. Zhang, Y. Wang, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 116.
- [21] Qin, J. M. Li, J. F. Ye, M. Y. Huang, R. Z. Xu, Q. Pan, Y. M. Wang, H. S. Yao, G. Y. *Indian J. Chem.* **2014**, *53*, 1584.
- [22] Huang, X. C. Wang, M. Pan, Y. M. Tian, X. Y. Wang, H. S. Zhang, Y. *bioorg. med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283.
- [23] Narayana Reddy, M. V. Siva Kumar, B. Balakrishna, A. Reddy, C. S. Nayak, S. K. Reddy, C. D. *ARKIVOC.* **2007**, *xv*, 246.
- [24] (a) Stowasser, B. Budt, K. H. Jian-Qi, L. Peyman, A. Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625; (b) US patent 5663139, Sep 2, **1997**; (c) Dreyer, G. B. AbdelMeguid, S. S. Zhao, B. Murthy, K. Winborne, E. Choi, J. W. DesJarlais, R. L. Minnich, M. D. Culp, J. S. Debouck, C. Tomaszek, T. A. Jr. Meek, T. D. *Biochemistry.* **1993**, *32*, 7972; (d) World patent 9200954, Jan 23, **1992**; (e) US patent 5707979, Jan 13, **1998**; (f) Cristau, H. J. HerveÂ, A. Virieux, D. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 877.
- [25] Wang, B. Miao, Z. Huang, Y. Chen, R. *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 65.
- [26] Cristau, H. J. Monbrun, J. Tillard, M. Pirat, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3183.
- [27] Dimukhametov, M. N. Mironov, V. F. Mironova, E. V. Krivolapov, D. B. Dobrynin, A. B. Litvinov, I. A. Musin R. Z. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1882.
- [28] Kunitomo, A. Masao, C. Masatoshi, K. Hirofumi, M. Kunio, S. Yoshihito, T. Ayumi, T. *WO2005014603 A1.* 7 Mars **2002**.
- [29] (a) Zhang, H. Tsukuhara, R. Tigyi, G. Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6061; (b) Babouri, R. Rolland, M. Sainte-Catherine, O. Kabouche, Z. Lecouvey, M. Bakalara, N. Volle, J. N. Virieux, D. Pirat, J. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *104*, 33.
- [30] Hewitt, D. G. Newland, G. L. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 579.
- [31] Gilard, V. Martino, R. Malet-Martino, M. Niemeyer, U. Pohl, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2542.
- [32] (a) Cristau, H. J. Monbrun, J. Schleiss, J. Virieux, D. Pirat, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3741; (b) Stoianova, D. S. Whitehead, A. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5880.
- [33] Volle, J. N. Kaloyanov, N. Saada, C. Virieux, D. Pirat, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4695.

[34] Ahmed, M. Atkinson, C. E. Barrett, A. G. M. Malagu, K. Procopiu, P. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 669.

[35] Morgan, P. F. Musso, D. Partridge, J. J. WO99/37305. **1999**.

[36] Silverman, R.B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd ed Elsevier; Burlington, MA. **2004**, 530.

Chapitre 3
Résultats et Discussion :
Synthèse de nouveaux
dérivés
d' α -aminophosphonates
et d'Oxazaphosphinanes

3.1. Préparation des α -sulfamidophosphonates

Dans le but de préparer de nouvelles molécules bioactives dans les meilleures conditions. Nous avons proposé une stratégie pour la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonamide contenant le motif phosphonates.

La synthèse a été réalisée en deux parties successives, la première c'est la synthèse de sulfamide en deux étapes. En deuxième partie le sulfamide synthétisé entre dans une réaction à trois composants pour former les α -sulfamidophosphonates attendu (*Schéma 1.3.2*), cette réaction représente l'étape clé de notre travail.

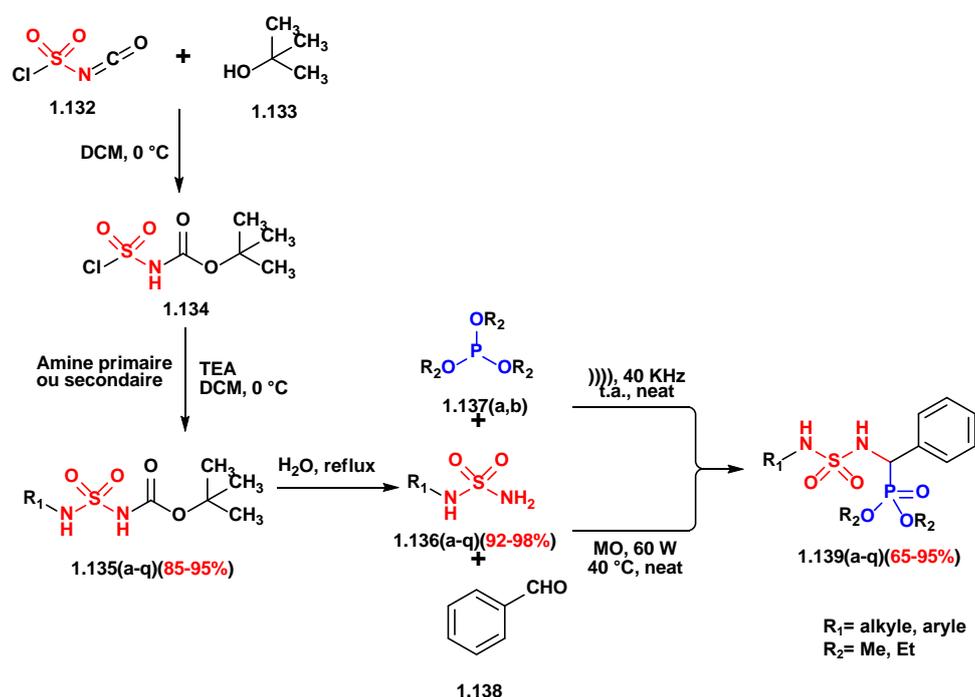


Schéma 1.3.2 : Synthèse des α -sulfamidophosphonates.

3.1.1. Préparation des sulfamides

3.1.1.1. Synthèse des carboxylsulfamides

La synthèse de ces précurseurs nécessite trois étapes successives. Tout d'abord, on commence par la formation des carboxylsulfamides en deux réactions successives (carbamoylation-sulfamoylation), en se basant sur l'aménagement bifonctionnel de l'ICS [16], suivie d'une réaction de déprotection du groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonate (Boc) pour aboutir aux sulfamides correspondants.

La première étape consiste à préparer le carbamate de chlorosulfonyle en faisant réagir un alcool sur l'isocyanate de chlorosulfonyle à 0°C dans le dichlorométhane anhydre, pendant une demi-heure.

Dans notre cas, nous avons choisis l'alcool tertibutylique pour former un intermédiaire contenant un groupement **BOC** qui nous permet de déprotéger facilement la fonction amine. La deuxième étape de sulfamoylation est effectuée en additionnant le carbamate résultant à une solution d'amine primaire ou secondaire, dans un milieu basique. Après 2 heures de réaction, on obtient des carboxylsulfamides avec de très bons rendements (*Schéma 1.3.3*).

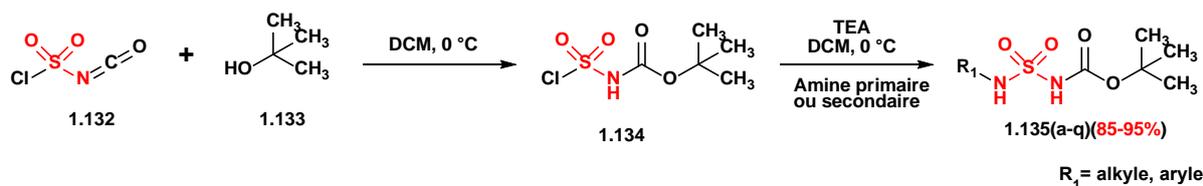


Schéma 1.3.3 : Synthèse des carboxylsulfamides.

La plupart des carboxylsulfamides sont obtenus sous forme de poudre blanche avec des rendements allant de 82 jusqu'à 95% après cristallisation dans l'éther diéthylique ou purification sur colonne de gel de silice.

En **RMN ¹H**, la structure de carboxylsulfamides a été caractérisée par un singulet vers 1.35-1.51 ppm correspond aux neuf protons de groupement **N-Boc**, et les protons du système aromatique vers 7.07-7.32 ppm.

En **RMN ¹³C**, L'apparition de deux signaux caractéristiques du groupement introduit (C=O et 3CH₃) vers 149.5 et 27.5 ppm respectivement indique les structures attendues.

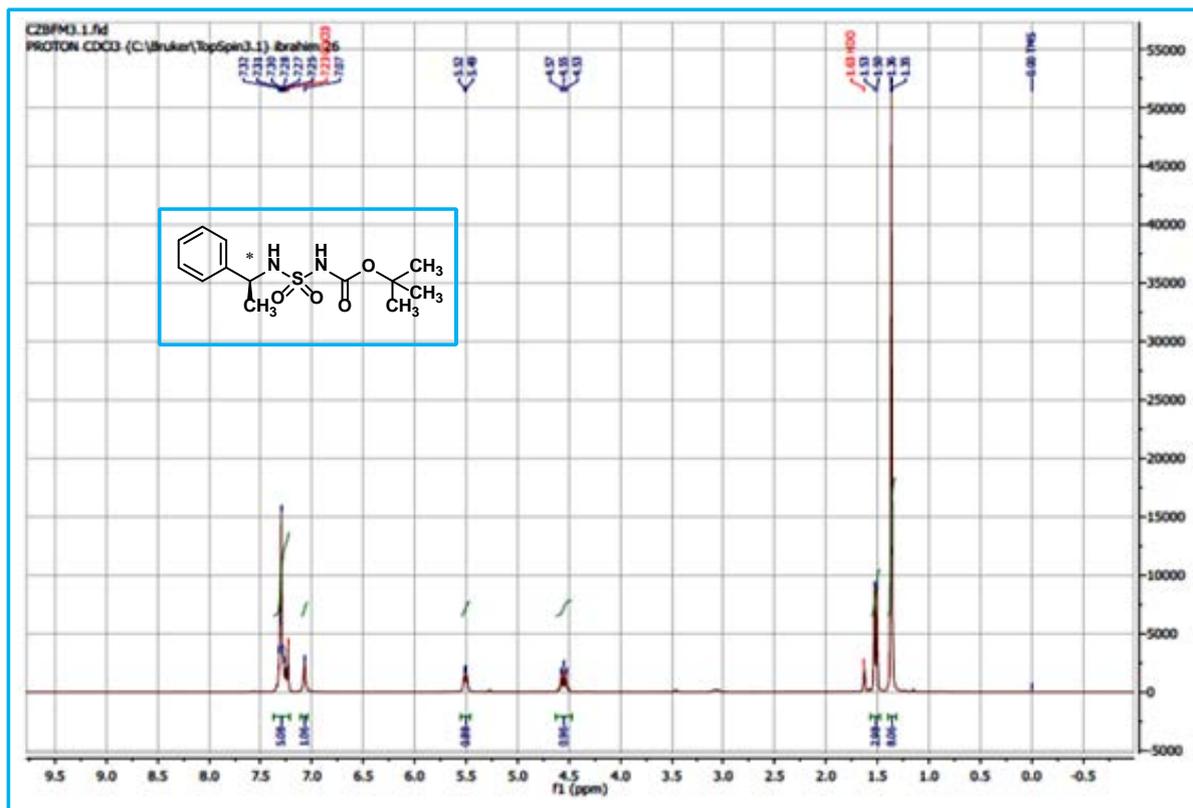


Figure 1.3.1 : Spectre RMN ^1H du carboxylsulfamide 1.135c.

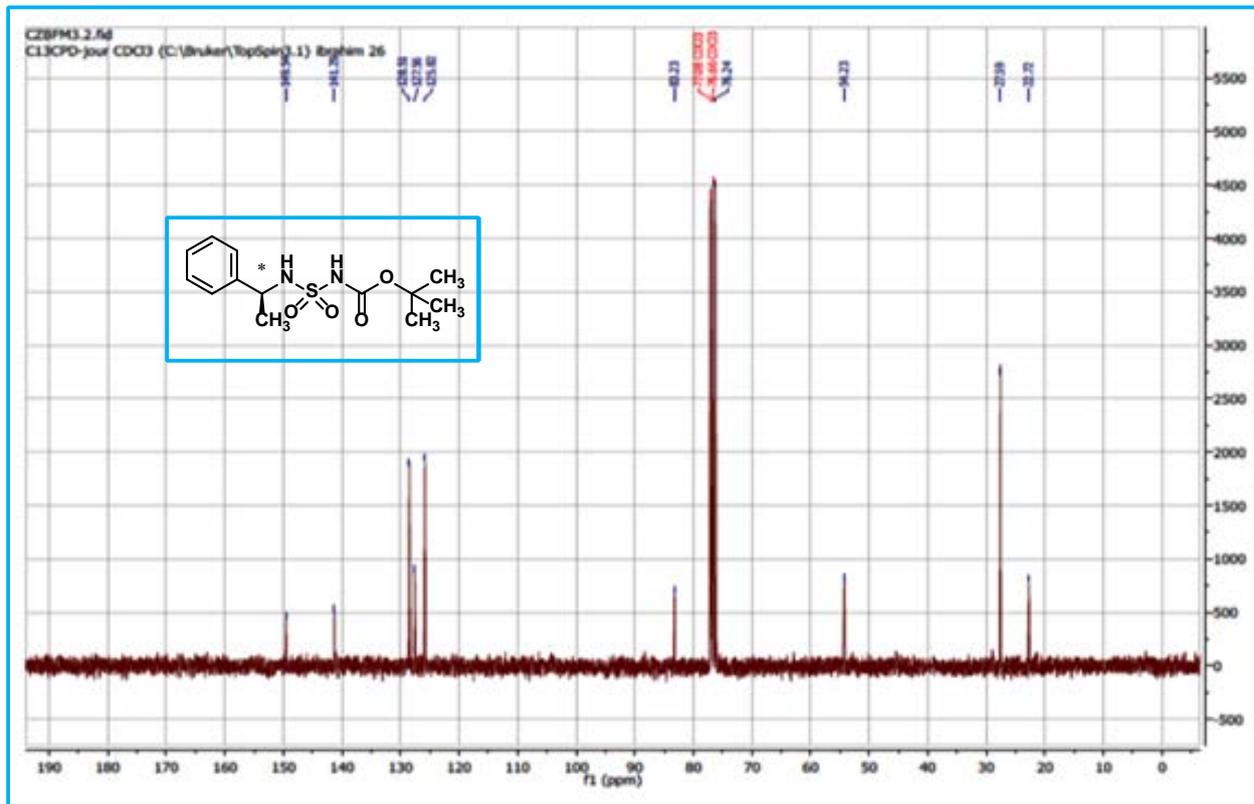


Figure 1.3.2 : Spectre RMN ^{13}C du carboxylsulfamide 1.135c.

3.1.1.2. Déprotection des carboxysulfamides

Différentes voies de protection/déprotection dans l'eau ont fait l'objet de plusieurs travaux réalisés dans notre laboratoire. Une nouvelle méthode de déprotection de groupement protecteur *N*-Boc a été élaborée dans notre laboratoire par *Cheraïet et al.* [17], qui semble aisée en comparaison avec les méthodes classiques.

Tous les carboxysulfamides résultants précédemment ont été déprotégés dans l'eau distillée, à reflux pendant 30 minutes (*Schéma 1.3.4*), où l'évolution de la réaction par CCM, montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

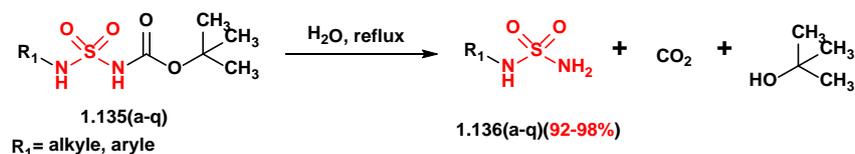


Schéma 1.3.4 : Déprotection de N-Boc dans l'eau.

Tous les dérivés des sulfamides synthétisés dans cette réaction sont regroupés dans la figure suivante:

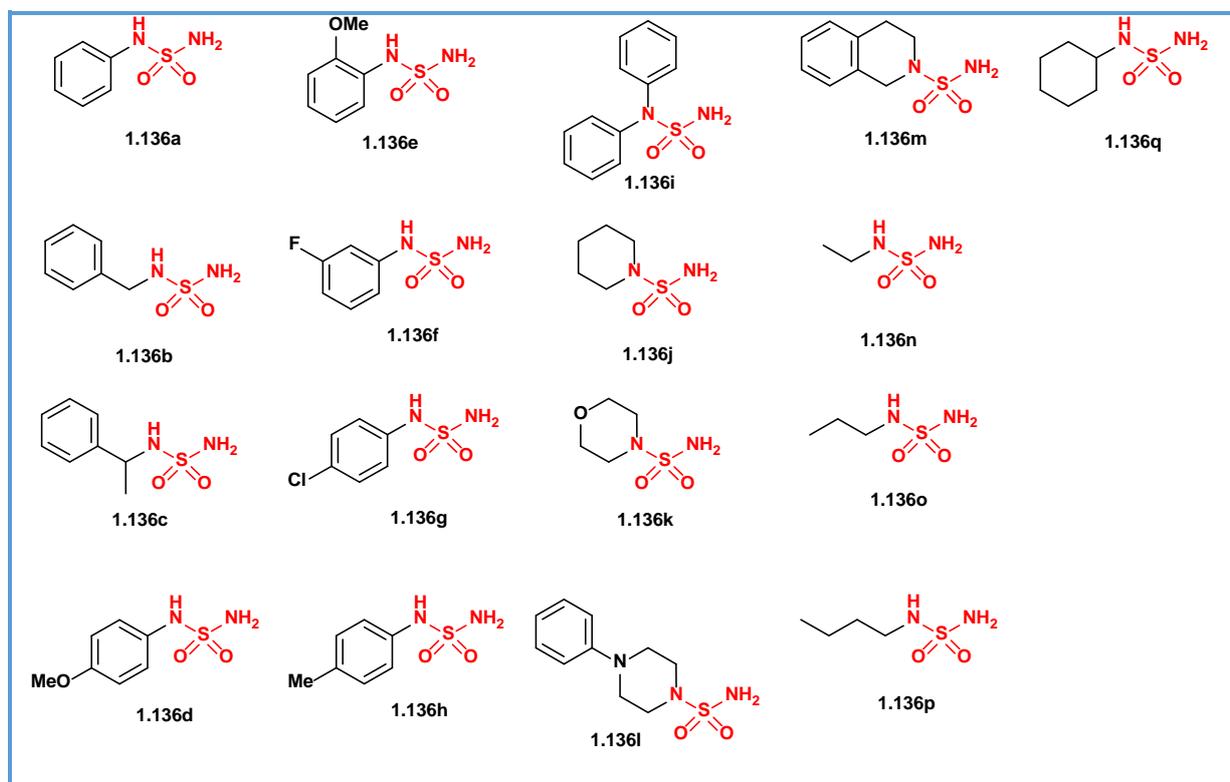


Figure 1.3.3 : Structures des sulfamides synthétisés.

En RMN ^1H , la déprotection est confirmée par la disparition du singulet à 1.4 ppm du groupement *tert*-butyloxy-carboyle (Boc).

La spectroscopie RMN ^{13}C confirme la déprotection par la disparition des trois pics caractéristiques du groupement Boc.

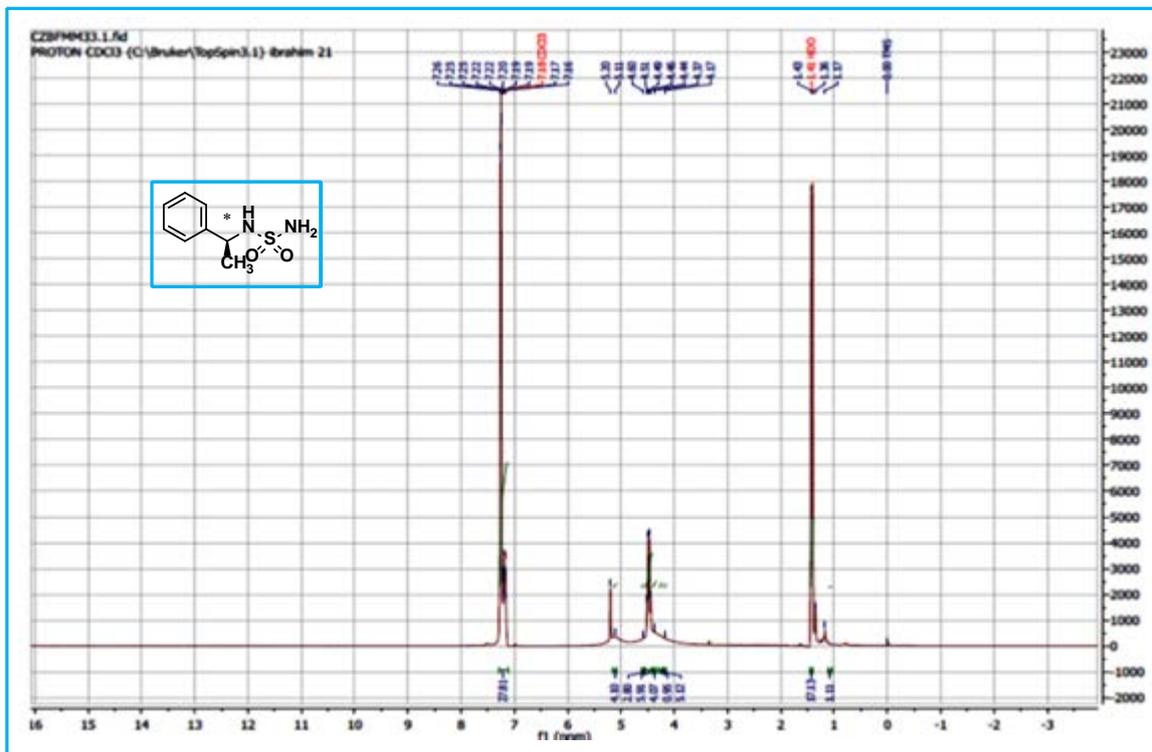


Figure 1.3.4 : Spectre RMN ^1H du sulfamide 1.136c.

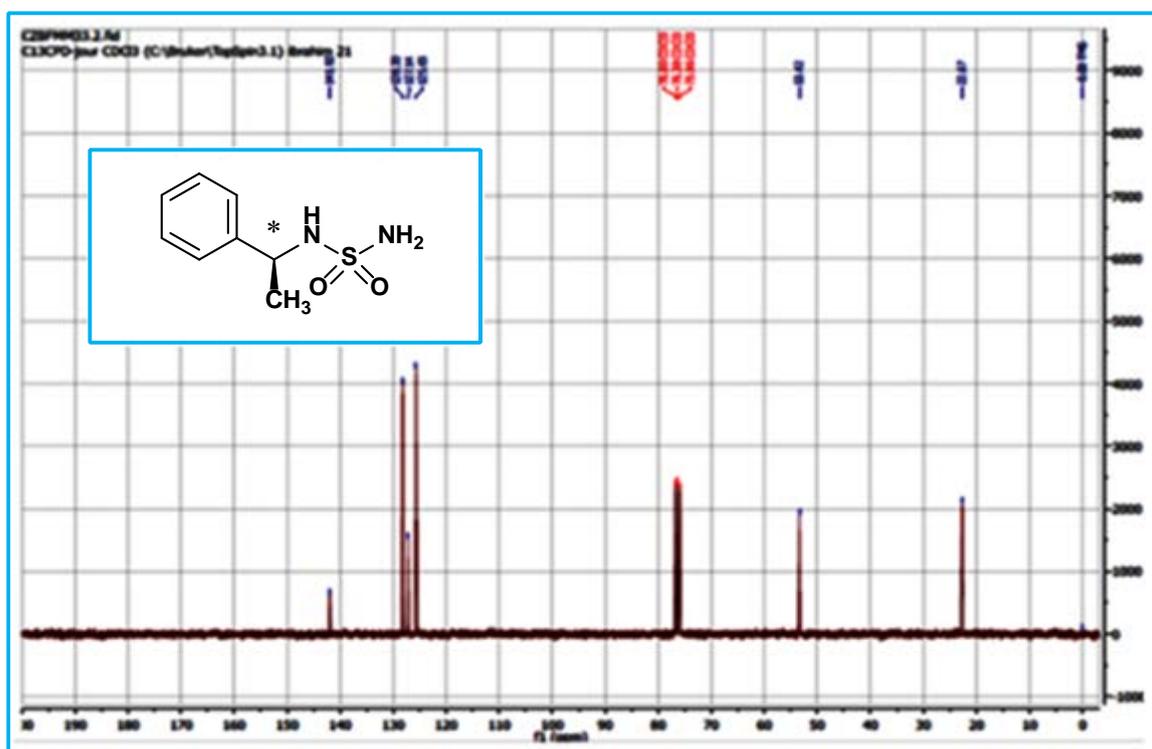


Figure 1.3.5 : Spectre RMN ^{13}C du sulfamide 1.136c.

3.1.2. Préparation des α -sulfamidophosphonates

Pour la synthèse des α -sulfamidophosphonates, nous avons appliqué deux voies différentes.

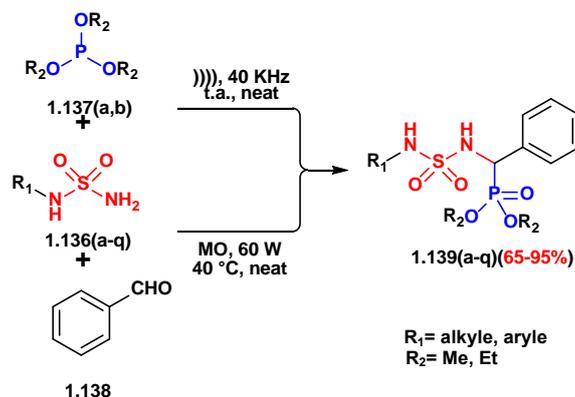


Schéma 1.3.5 : Synthèse des α -sulfamidophosphonates.

3.1.2.1. Voie A : en utilisant les ultrasons

La synthèse de ces α -sulfamidophosphonates peut se faire au moyen de la réaction « one-pot » selon la méthode de **Kabachnik-Fields**. Dans notre cas, la réaction consiste à faire réagir un sulfamide, un aldéhyde et un trialkylphosphite, en absence de tout solvant ou catalyseur dans un bain à ultrasons à température ambiante, nous avons obtenu des produits attendus avec de bons rendements compris entre 65 et 95% (Schéma 1.3.6).

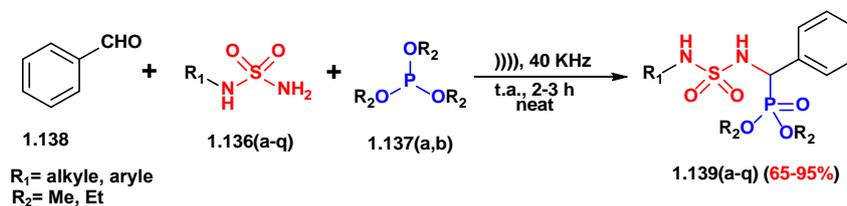


Schéma 1.3.6 : Synthèse selon la voie A.

Tableau 1.3.1 : Les dérivés des α -sulafamidophosphonates synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 1.139a	95%	9	 1.139i	70%
2	 1.139b	89%	10	 1.139j	65%
3	 1.139c	90%	11	 1.139k	75%
4	 1.139d	87%	12	 1.139l	80%
5	 1.139e	85%	13	 1.139m	73%
6	 1.139f	92%	14	 1.139n	82%
7	 1.139g	91%	15	 1.139o	88%
8	 1.139h	84%	16	 1.139p	86%
			17	 1.139q	94%

3.1.2.2. Voie B : en utilisant les micro-ondes

La synthèse de ces mêmes composés peut aussi se faire au moyen de la réaction « one-pot » de **Kabachnik-Fields** avec des rendements élevés et dans des temps courts (entre 2-5 min), mais en se fondant sur les micro-ondes au lieu d'utiliser les ultrasons comme source d'énergie (*Schéma 1.3.7*).

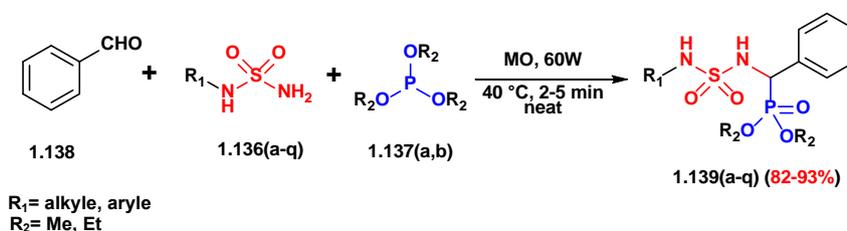


Schéma 1.3.7 : Synthèse selon la voie B.

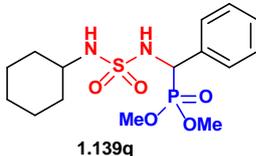
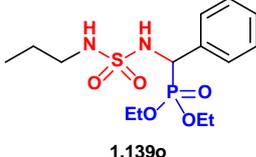
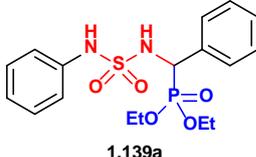
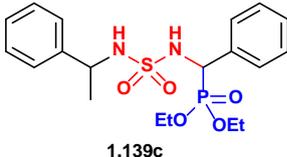
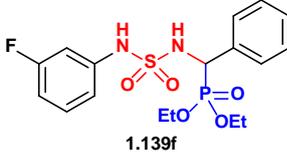
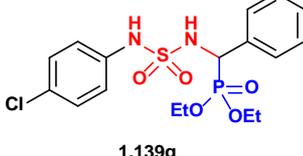
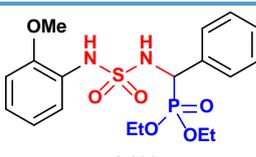
Pour confirmer nos conditions, nous avons réalisé la même réaction dans les conditions classiques en présence ou en absence de solvants à température ambiante ou à reflux, nous avons même changé le solvant (*Tableau 1.3.3*), les résultats obtenus montrent que le solvant et la température n'ont aucune influence sur le déroulement de la réaction, ce qui nous a permis de confirmer que la réaction sous **US** ou **MO** sans solvant à température ambiante sont les conditions idéales pour synthétiser les α -sulfamidophosphonates.

Tableau 1.3.2 : Essais de synthèse des α -sulfamidophosphonates.

<i>Entrée</i>	<i>solvants</i>	<i>Temp (°C)</i>	<i>Temps(min)</i>	<i>Rdt(%)</i>
1	EtOH	t.a.	180	Pas de réaction
2	DCM	t.a.	180	Pas de réaction
3	H ₂ O	t.a.	180	Pas de réaction
4	Sans solvant	t.a.	180	Pas de réaction
5	Sans solvant	50	180	10
6	Sans solvant	80	180	50
7	Sans solvant	t.a., US	180	95
8	Sans solvant	40, MO	5	93

Pour déterminer les irradiations idéales pour la synthèse des α -sulfamidophosphonates, nous avons réalisé une étude comparative entre le **MO** et **US** (*Tableau 1.3.4*). Les résultats obtenus font apparaître que, les temps dans le cas de **MO** sont vraiment les plus courts (entre 2-5 min), mais les rendements sont presque similaires.

Tableau 1.3.3 : La comparaison des deux méthodes US et MO.

Entrée	Produits	Ultrason		Micro-onde	
		Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)
1	 1.139q	90	94%	4	86%
2	 1.139o	120	88%	5	90%
3	 1.139a	120	95%	4	93%
4	 1.139c	150	90%	5	89%
5	 1.139f	90	92%	2	87%
6	 1.139g	120	91%	2	82%
7	 1.139d	180	87%	3	85%
8	 1.139e	180	85%	3	80%

3.1.2.3. Mécanisme réactionnel proposé

Les irradiations micro-ondes et les effets sonores de l'ultrason rendent le groupement carbonyle du benzaldéhyde plus électrophile, et plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet de l'atome d'azote de sulfamide, en conséquence les sulfamides donnent avec les aldéhydes le même type de réaction d'addition que les alcools. Le produit formé appelé carbinolsulfamide est l'équivalent azoté de l'hémiacétal très instable. Toutefois, les carbinolsulfamides se déshydratent spontanément en donnant des imines, caractérisées par la double liaison C=N, qui va être attaquée par le doublet libre de l'atome du phosphore pour fournir les α -sulfamidophosphonates après hydratation et élimination d'une molécule d'alcool.

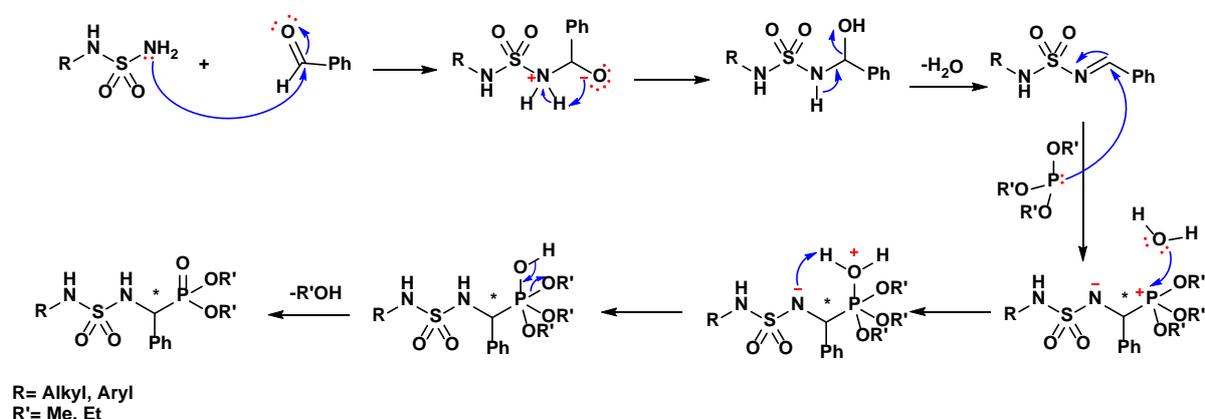


Schéma 1.3.8 : Mécanisme proposé pour la formation des α -sulfamidophosphonates assistée par US et MO.

Les structures des α -sulfamidophosphonates ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles ; **IR**, **RMN ^1H** , **^{13}C** et **^{31}P** et **SM**.

En **RMN ^1H** , les α -sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition de deux massifs correspondant aux protons du ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) entre 3.59 et 4.17, et de deux triplets correspondant aux protons du ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) vers 1.03 et 1.29 ppm respectivement, et le proton du carbone asymétrique ($^*\text{CHNH}$) résonne vers 4.79 ppm sous forme d'un doublet de doublet, deux autres signaux confirment les structures, un sous forme de triplet vers 5.92 et un singulet vers 6.47 attribués aux deux protons portés par les fonctions NH, aussi un multiplet dans la zone 6.5-7.5 ppm qui caractérisent les protons aromatiques.

En **RMN ^{13}C** , Les structures sont confirmées par l'apparition d'un pic vers 54.8 ppm qui correspond au carbone asymétrique, l'analyse montre aussi l'existence de deux nouveaux signaux vers 16 et 64 ppm correspondant au groupement $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ de la fonction

phosphonates introduite, la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques dans l'intervalle [119-136] confirme aussi les structures des produits attendus.

En **RMN** ^{31}P , les α -sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un pic vers 19.61 ppm correspond au groupement phosphonate.

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

Une bande vers 3210 cm^{-1} correspond au groupement **NH**, deux bandes vers 1387 cm^{-1} et 1151 cm^{-1} qui caractérisent le groupement **SO₂**, et une autre bande vers 1262 cm^{-1} du groupement **P=O** de phosphonate.

En **SM**, un pic moléculaire à 100% qui correspond à l'ion $[\text{M}+1]^+$ montre bien la présence des α -sulfamidophosphonates.

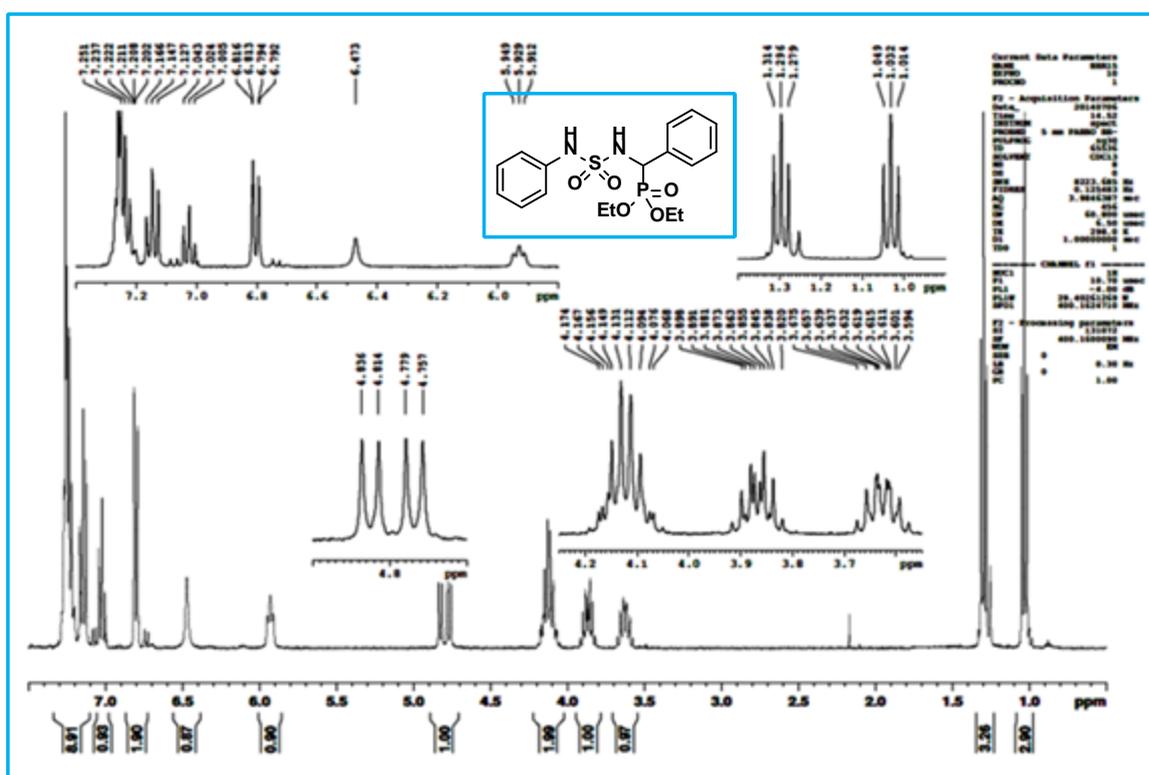


Figure 1.3.6 : Spectre RMN^1H de l' α -sulfamidophosphonate 1.139a.

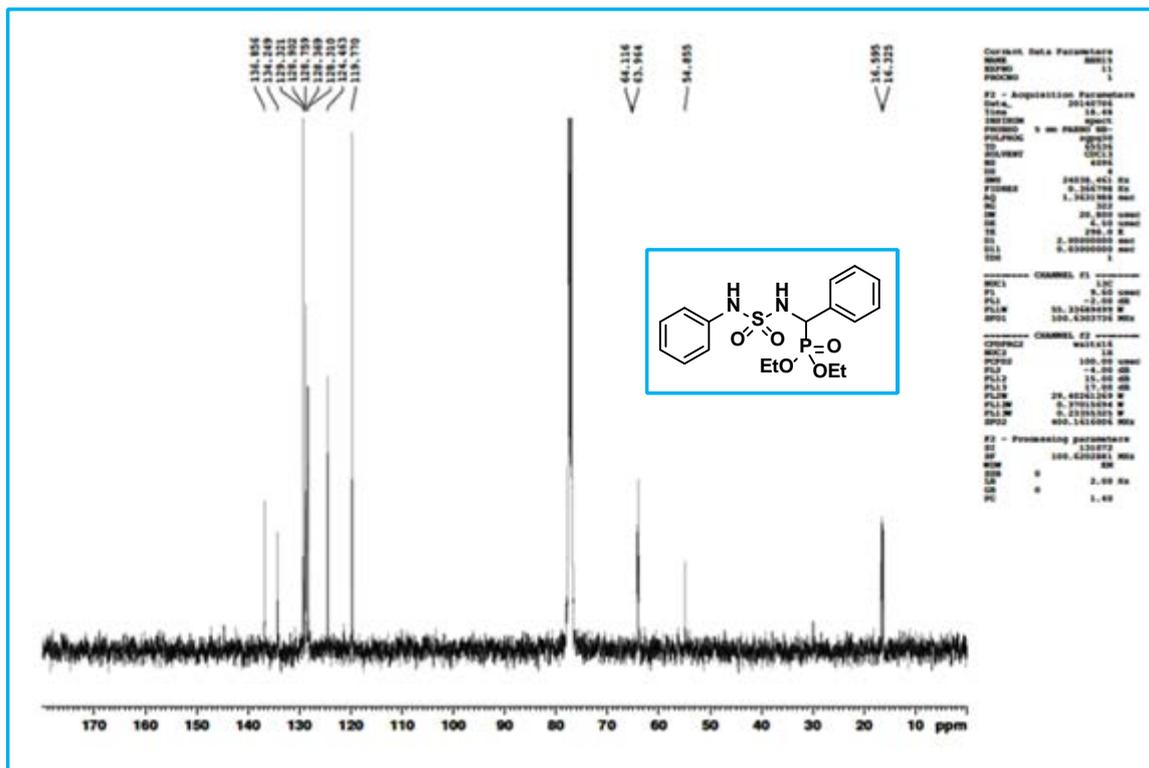


Figure 1.3.7 : Spectre RMN ^{13}C de l' α -sulfamidophosphate 1.139a.

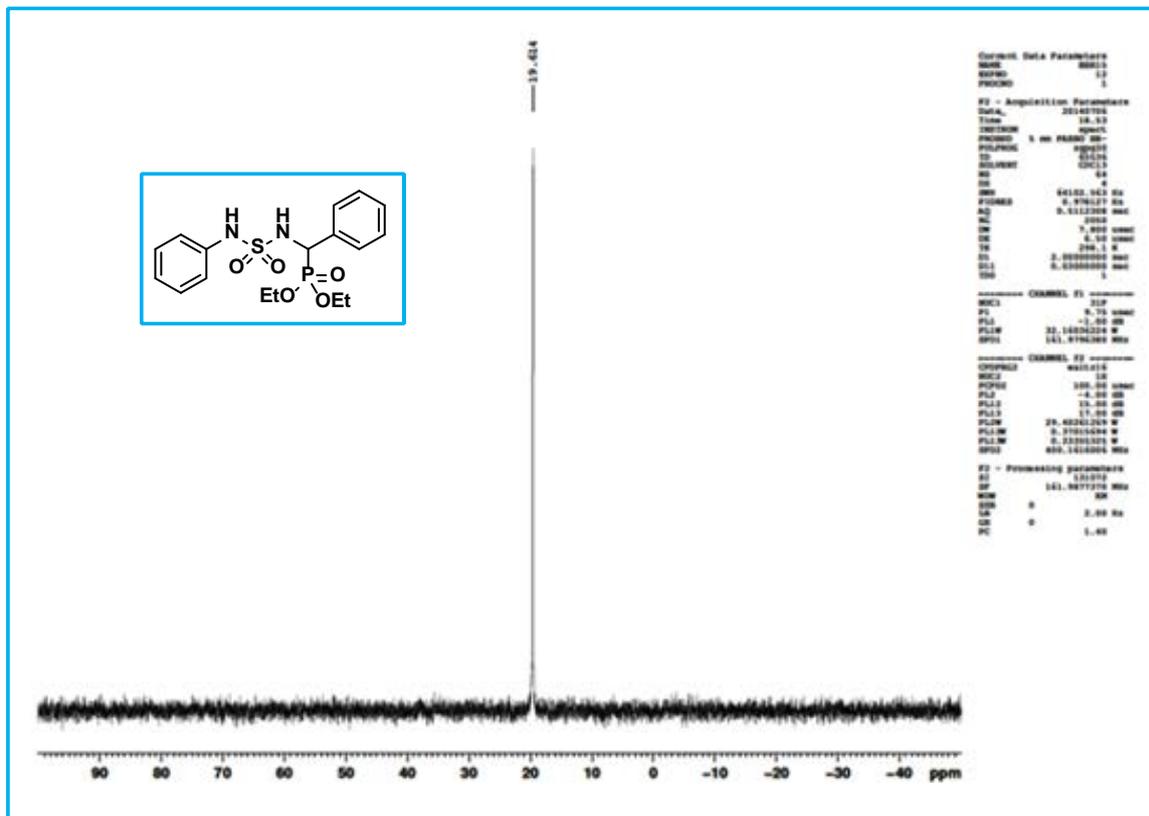


Figure 1.3.8 : Spectre RMN ^{31}P de l' α -sulfamidophosphate 1.139a.

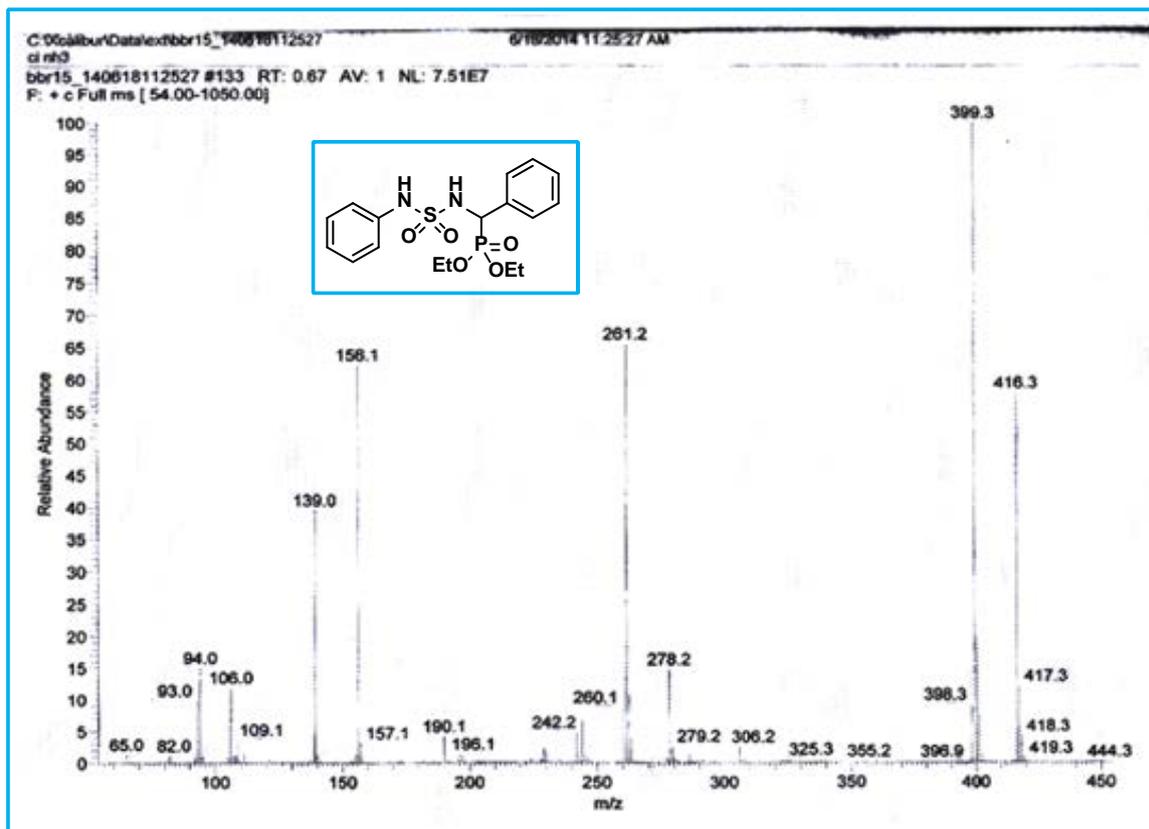


Figure 1.3.9 : Spectre de masse de l' α -sulfamidophosphate 1.139a.

3.2. Synthèse des oxazaphosphinanes

La synthèse proposée a été effectuée à partir d'acides aminés commerciaux qui se sont soumis à une réaction de réduction pour former l'α-aminoalcool, ensuite une réaction à trois composants elle permet un accès rapide à l'intermédiaire α-aminophosphonate par addition d'un triéthylphosphite sur une imine formée à partir de l'α-aminoalcool et l'aldéhyde, ce dernier intermédiaire entre dans une réaction de cyclisation intramoléculaire qui mène à la formation des oxazaphosphonates avec succès.

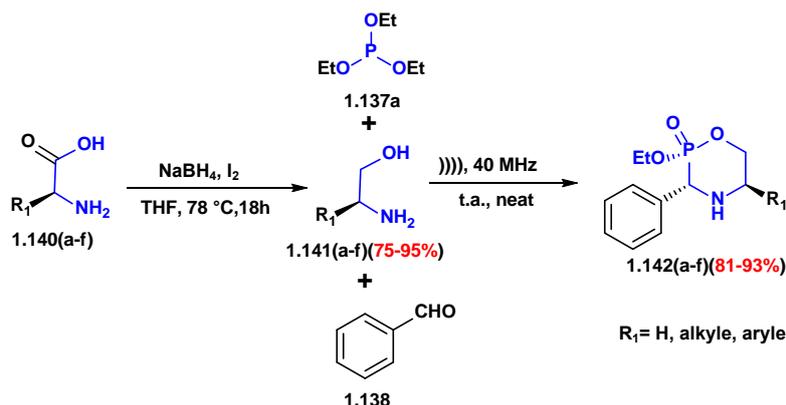


Schéma 1.3.9 : synthèse des oxazaphosphinanes.

3.2.1. Préparation des β-aminoalcools

Généralement, les aminoalcools qui sont utilisés en synthèse organique sont dérivés d'un acide aminé naturel. Les méthodes les plus courantes pour la synthèse de ces composés débutant avec ou ont comme intermédiaire l'acide aminé correspondant. Généralement, l'acide aminé est réduit à l'α-aminoalcool avec un hydruure métallique comme NaBH₄, en présence d'iode I₂ [18]. Cette méthode nous a permis d'obtenir facilement les aminoalcools (*Schéma 1.3.10*).

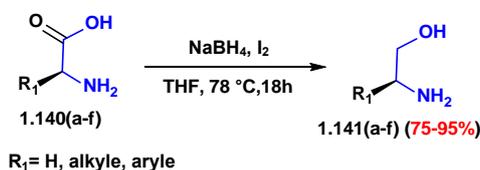
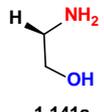
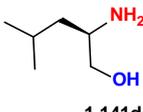
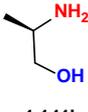
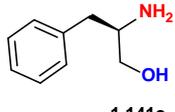
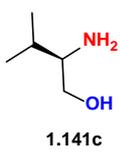
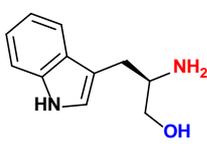


Schéma 1.3.10 : Réduction des acides aminés.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM, montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que l'acide aminé de départ.

Les dérivés β-aminoalcools ont été obtenus avec de très bons rendements de 75-95%.

Tableau 1.3.4 : Dérivés des β -aminoalcools utilisées.

Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 1.141a	95%	4	 1.141d	83%
2	 1.141b	90%	5	 1.141e	92%
3	 1.141c	88%	6	 1.141f	75%

Les structures des produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **RMN ^1H** , **SM** et **IR**.

En **RMN ^1H** les structures des aminoalcools sont confirmées par l'existence d'un système **ABX** correspondant aux 2 protons portés par le carbone adjacent au groupement hydroxyle.

En **IR**, la présence des deux fonctions amine et hydroxyle par deux bandes caractéristiques à $3280\pm 10\text{ cm}^{-1}$ et $3530\pm 10\text{ cm}^{-1}$ respectivement, et l'absence du groupement carbonyle à $1650\pm 10\text{ cm}^{-1}$ confirme la réduction des aminoacides.

En **SM** la présence d'un ion m/z correspondant à $[\text{M}+\text{H}]^+$.

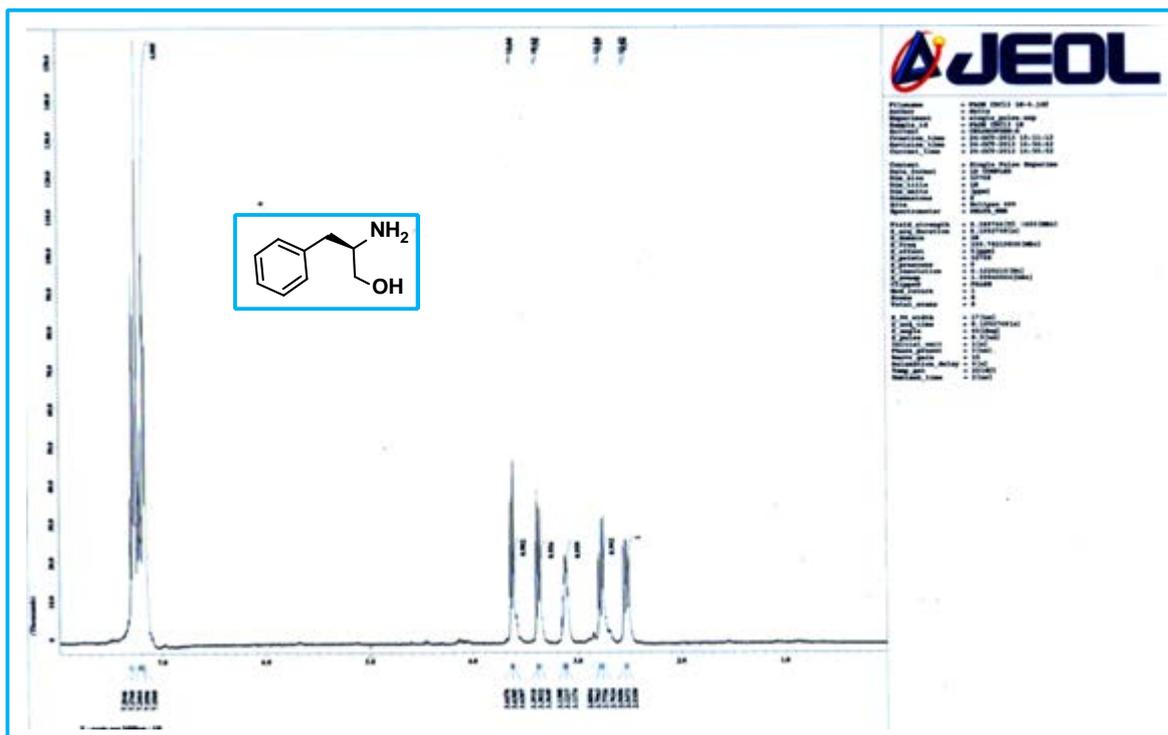


Figure 1.3.10 : Spectre RMN ^1H du β -aminoalcool 1.141e.

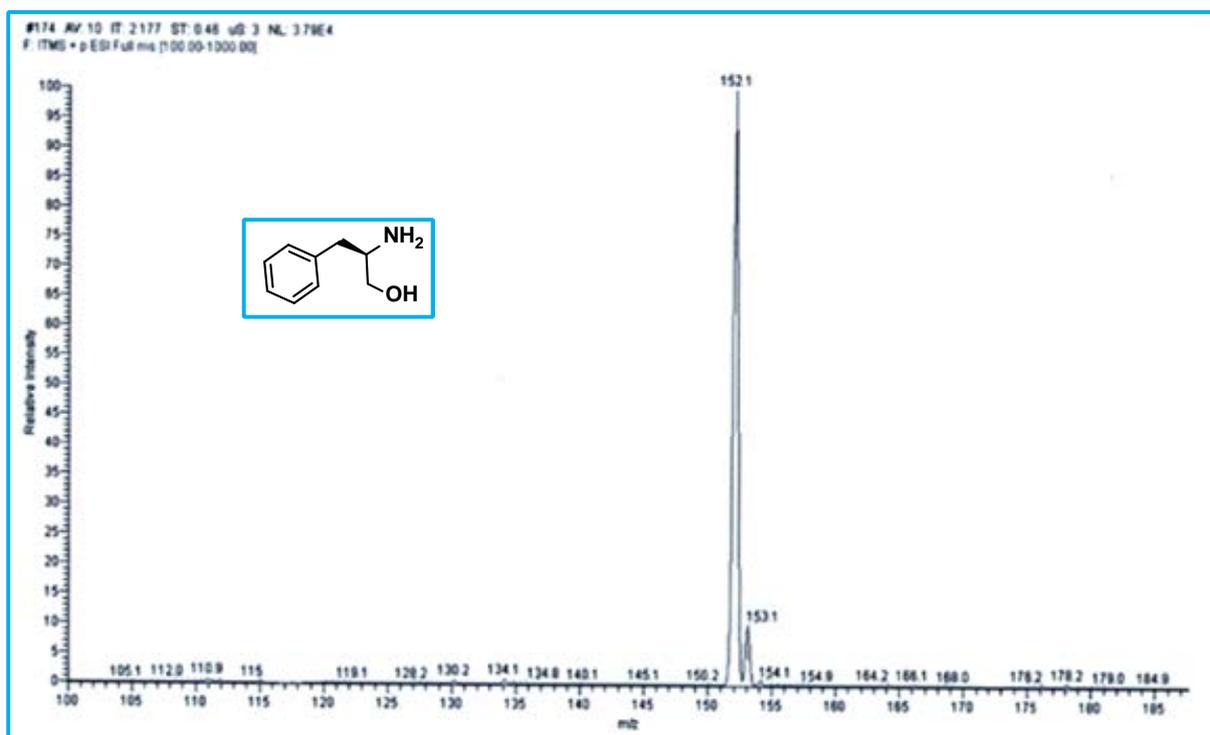


Figure 1.3.11 : Spectre de masse du β -aminoalcool 1.141e.

3.2.2. Préparation des oxazaphosphinanes sous irradiation ultrasonique

La formation des oxazaphosphinanes a été réalisée facilement en une seule étape à partir de trois composants en se basant toujours sur la réaction de **Kabachnik-Fields** mais cette fois avec cyclisation intramoléculaire selon la réaction de transestérification, en faisant réagir l'ainoalcool sur le benzaldéhyde en présence du triéthylphosphite à température ambiante sous irradiations ultrasoniques sans solvant (*Schéma 1.3.11*).

Les produits résultants ont été obtenus avec des bons rendements après 30-90 minutes.

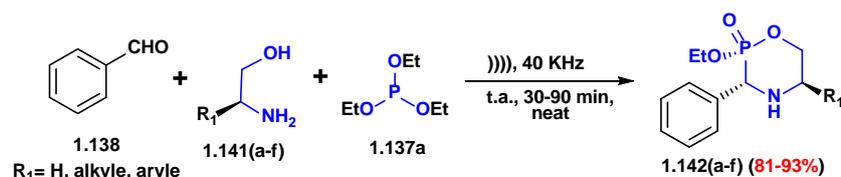


Schéma 1.3.11 : Synthèse des oxazaphosphinanes.

Les produits cycliques apparaissent moins polaires que leurs précurseurs (β -ainoalcool) sur plaque CCM et sont bien révélés à la ninhydrine.

Ces produits ont été recueillis quantitativement sous forme d'une poudre après recristallisation dans un mélange de l'éther éthylique et le *n*-hexane.

Tableau 1.3.5 : Les dérivés des oxazaphosphinanes synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt (%)	Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 1.142a	93%	4	 1.142d	81%
2	 1.142b	89%	5	 1.142e	87%
3	 1.142c	90%	6	 1.142f	79%

3.2.3. Mécanisme réactionnel proposé

Les conditions extrêmes de température et de pression issues de la cavitation acoustique favorisent la formation des imines et les étapes suivantes. De ce fait, l'addition d'un aminoalcool R-NH₂ sur un aldéhyde R'-CHO donne une carbinolamine qui se déshydrate

spontanément en imine (très réactive), qui va réagir avec le triéthylphosphite par une deuxième réaction d'addition qui conduit à la formation du α -aminophosphonate, suivie d'une transestérification intramoléculaire, qui s'effectue normalement selon un mécanisme de type $S_{(N)P}$, permettant finalement la formation des hétérocycles oxazaphosphinanes **1.142**.

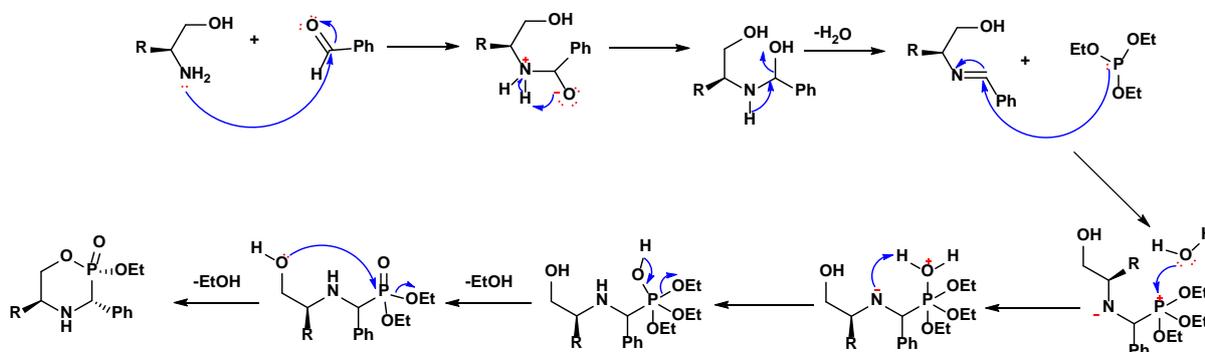


Schéma 1.3.12 : Mécanisme proposé pour la formation des oxazaphosphinanes assistée par US.

Les structures de oxazaphosphinanes ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques usuelles; **IR**, **RMN ^1H** , **^{13}C** et **^{31}P** et **SM**.

En **RMN ^1H** , la formation d'oxazaphosphinanes se traduit par la disparition du signal du proton de la fonction (**OH**) et les signaux d'un seul groupement (**CH₃CH₂O**), l'apparition des protons du (***CHCH₂O**), ces derniers ne sont pas magnétiquement équivalents, ils résonnent sous forme d'un système **ABX** vers 3.75 et 3.95 ppm, l'apparition d'un massif correspond aux protons du (**CH₃CH₂O**) vers 4.1-4.4, et d'un triplet correspond aux protons du (**CH₃CH₂O**) vers 1.10 ppm, et les protons d'aromatique vers 7-7.70 ppm.

La spectroscopie **RMN ^{13}C** confirme les structures des produits attendus par la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques, du carbone asymétrique vers 57.6 ppm, et des signaux vers 16 et 63 ppm correspondant au groupement **CH₃CH₂O** constituant la fonction phosphonates.

En **RMN ^{31}P** , les oxazaphosphinanes sont confirmées par l'apparition d'un pic de phosphore vers 14.01 ppm.

En **IR**, La formation des composés est aussi confirmée par :

la disparition de la bande large d'absorption de la fonction **OH** (3250 cm^{-1}) confirme la cyclisation intramoléculaire, L'apparition d'une bande intense vers 1207 cm^{-1} qui correspond au groupement fonctionnel **P=O**, l'apparition de la bande **NH** vers 3250 cm^{-1} et une bande de la liaison **C-O** sort vers 1025 cm^{-1} .

En SM, ces composés sont caractérisés par le pic moléculaire $[M+1]^+$.

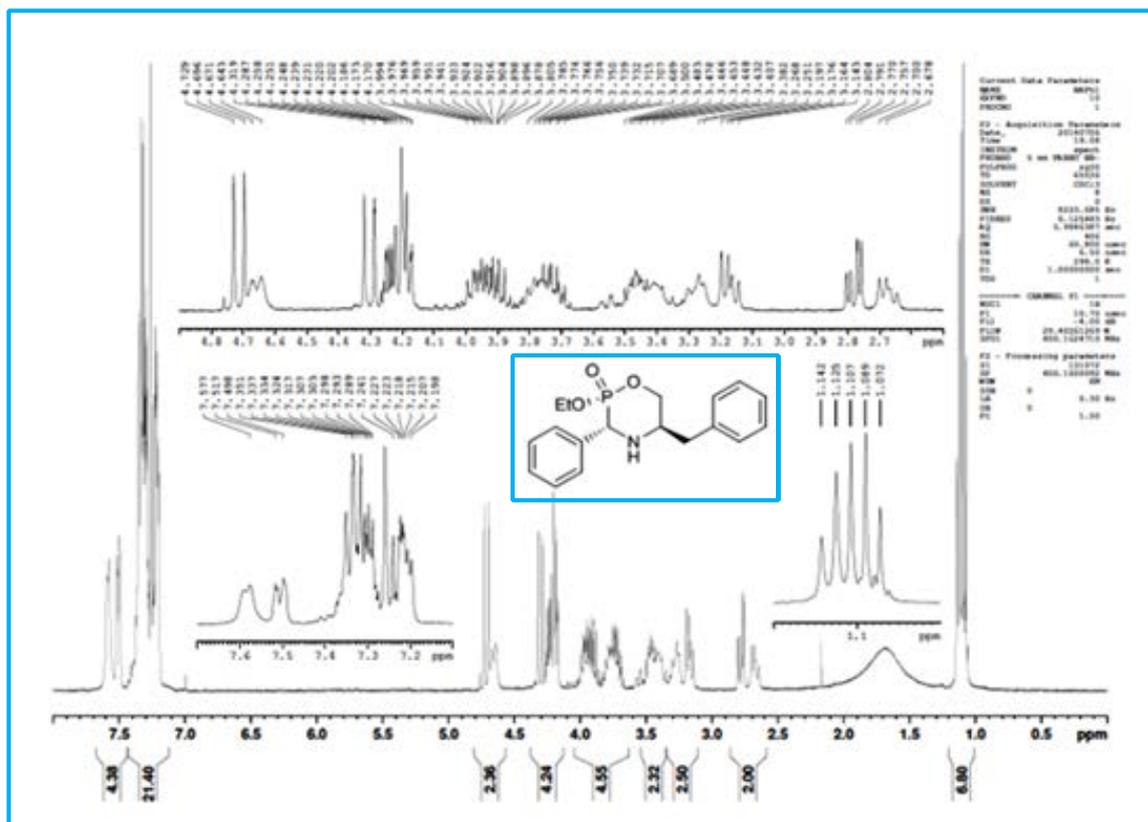


Figure 1.3.12 : Spectre RMN ^1H d'oxazaphosphinane 1.142e.

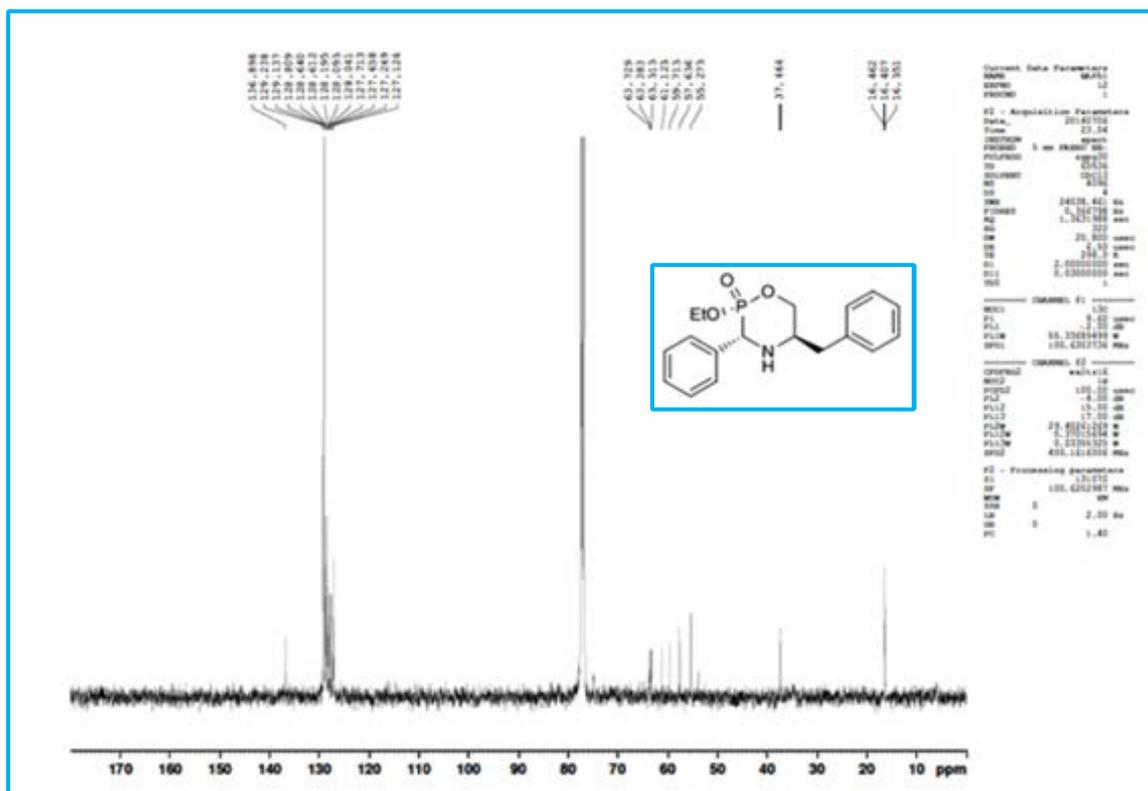


Figure 1.3.13 : Spectre RMN ^{13}C d'oxazaphosphinane 1.142e.

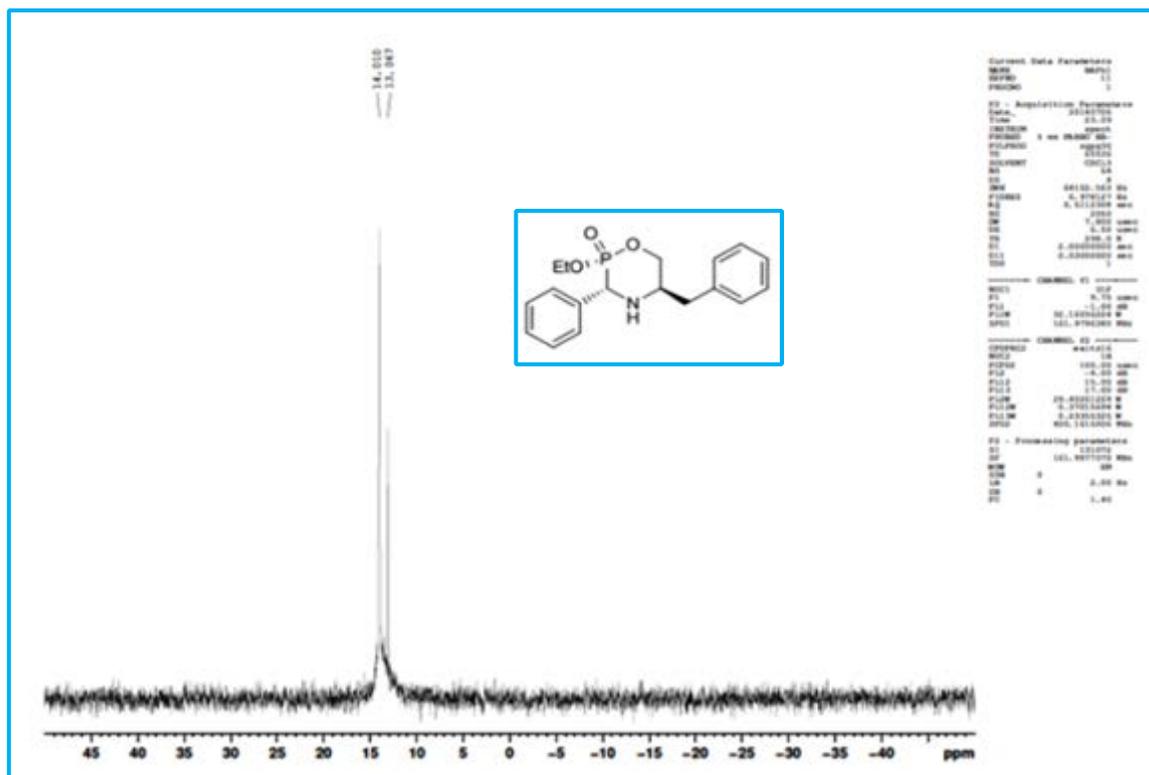


Figure 1.3.14 : Spectre RMN ^{31}P d'oxazaphosphinane 1.142e.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons pu développer la synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates qui demeure avoir une grande importance dans plusieurs domaines (médical, agricole...) en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields sans le besoin de l'utilisation des solvants ou des réactifs toxiques, sous irradiations ultrasonores ou micro-ondes.

Ce qui concerne le rendement et le temps de la réaction, les résultats obtenus ont permis de montrer que ces deux techniques sont non seulement très respectueuses de l'environnement, mais elles sont très intéressantes.

Nous avons ensuite synthétisé sélectivement des oxazaphosphinanes *via* la réaction de Kabachnik-Fields suivi par cyclisation intramoléculaire des α -aminophosphonates, ces hétérocycles sont préparés en une seule étape à partir de β -aminoalcools sous irradiations ultrasonores.

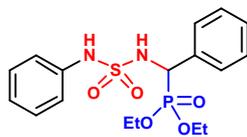
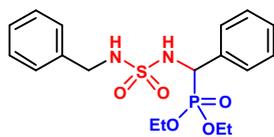
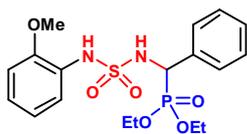
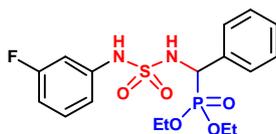
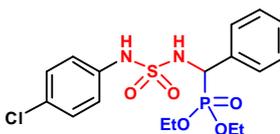
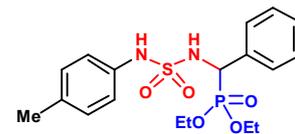
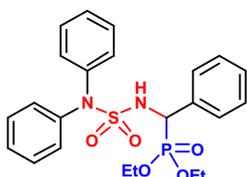
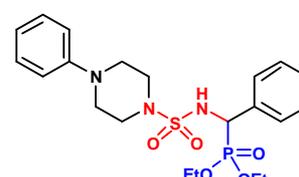
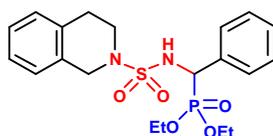
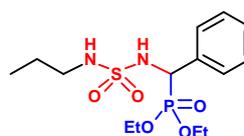
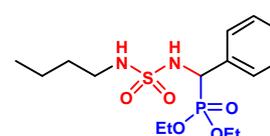
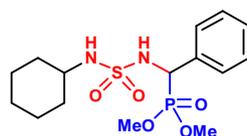
Références bibliographiques

- [1] Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2212.
- [2] Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2641.
- [3] Moore, J. D. Sprott, K. T. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8123.
- [4] Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, M. D. *Biochemistry.* **2002**, 41, 12320.
- [5] Huang, J. Chen, R. *Heteroatom. Chem.* **2000**, 11, 480.
- [6] Chen, T. He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 291.
- [7] (a) Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689; (b) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.
- [8] Laschat, S. Kunz, H. *Synthesis.* **1992**, 90.
- [9] Ghosh, R. Maiti, S. Chakraborty, A. Maiti, D. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, 210, 53.
- [10] Subba, R. D. Rasheed, S. Thaslim, B. S. K. Naga, R. C. Naresh, K. *Der Pharma Chemica.* **2013**, 5, 61.
- [11] Ha, H. J. Nam, G. S. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1143.
- [12] Zon, J. *Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 643.
- [13] Rezaei, Z. Firouzabadi, H. Iranpoor, N. Ghaderi, M. A. Jafari, R. Jafari, A. A. Zare, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4266.
- [14] Xu, F. Luo, Y. Q. Wu, J. T. Shen, Q. Chen, H. *Heteroatom. Chem.* **2006**, 17, 389.
- [15] Yadav, S. J. Reddy, B. V. S. Reddy, K. B. Raj, K. R. Prasad, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 1, 1939.
- [16] (a) Dewynter, G. Montero, J. L. *C-r. Acad. Sci. Paris. Ser. II.* **1992**, 315, 1675; (b) Abdaoui, M. Dewynter, G. Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5695.
- [17] Cheraïet, Z. Ouarna, S. Zoubir, J. Berredjem, M. Aouf, N. E. *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 3.
- [18] Ager, D. J. Prakash, I. Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.

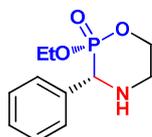
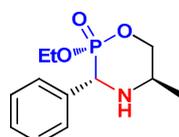
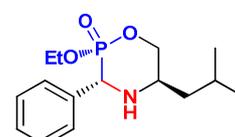
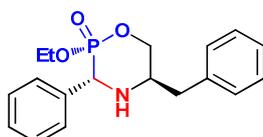
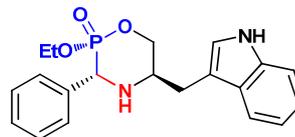
Chapitre 4
Partie Expérimentale

Composés décrits

Structures des α -sulfamidophosphonates synthétisés

1.139a
p.741.139b
p.741.139c
p.751.139d
p.751.139e
p.751.139f
p.761.139g
p.761.139h
p.761.139i
p.771.139j
p.771.139k
p.781.139l
p.781.139m
p.781.139n
p.791.139o
p.791.139p
p.801.139q
p.80

Structures des oxazaphosphinanes synthétisés

1.141a
p.811.141b
p.811.141c
p.821.141d
p.821.141e
p.821.141f
p.83

4.1. Généralités

- **Appareillage et techniques analytiques**

Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal (Barnstead / Electrothermal) et ne sont pas corrigés.

Spectrométrie IR

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer IRTF (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Les fréquences d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1}

Spectrométrie de RMN

Les spectres RMN sont enregistrés sur des spectromètres Brücker AC-250 (fréquences de résonance de 250 MHz pour ^1H et de 62 MHz pour ^{13}C), AC-300 (fréquences de résonance de 300 MHz pour ^1H , de 75 MHz pour ^{13}C , et de 120 MHz pour ^{31}P) ou AC-400 (fréquences de résonance de 400 MHz pour ^1H , de 100 MHz pour ^{13}C , et de 160 MHz pour ^{31}P). Les déplacements chimiques δ sont rapportés en partie par million (ppm) par rapport au solvant résiduel (^1H : 7,26, ^{13}C : 77 ppm pour le CHCl_3 et ^1H : 2,50, ^{13}C : 39 ppm pour le DMSO). Les constantes de couplages notées J sont exprimées en Hertz (Hz), les abréviations suivantes sont utilisées pour définir le mode de couplage : s : singulet, d : doublet, dd : doublet de doublet, t : triplet, q : quadruplet et m : multiplet.

Spectrométrie de masse

Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées sur un spectromètre AEI-MS-9 pour la spectrométrie par ionisation (ESI) et sur un spectromètre de type MALDI-TOF pour la spectrométrie haute résolution (HRMS). Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z .

Ultrason

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

Micro-ondes

Les irradiations micro-ondes ont été fournies par un appareil de type SAMSUNG M1610N, 600 W.

- **Chromatographies**

Les chromatographies sur colonne de silice sont réalisées en utilisant de la silice Merck 60H (35-70 μ m). Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de la silice Merck 60 F₂₅₄. Elles sont révélées sous rayonnement UV ($\lambda=254$ nm) et par des solutions d'acide phosphomolybdique ou de ninhydrine.

- **Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles**

Les réactions nécessitant un milieu anhydre sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie flambée sous vide et fermée hermétiquement avec des bouchons à jupe rabattable.

Les solvants sont distillés avant leur utilisation sous atmosphère d'argon et sur le desséchant

Approprié :

- le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et₂O) sur sodium-benzophénone
- le 1,4-dioxane sur sodium
- le méthanol (MeOH) sur magnésium
- le dichlorométhane (DCM), le dichloroéthane (DCE), le toluène, l'acétonitrile (MeCN) et le diméthylformamide (DMF) sur l'hydrure de calcium.

Les réactifs et les solvants ont été prélevés grâce à des seringues purgées.

Les noms des composés chimiques sont donnés selon la nomenclature IUPAC.

4.2. Préparation des α -sulfamidophosphonates

4.2.1. Mode opératoire général :

- **Sous effet sonores :**

Dans un tube en verre, 1 éq. de sulfamide, 1 éq. d'aldéhyde, et 1 éq. de triéthyl phosphite sont mélangés sans l'ajout de solvant organique ou un autre additif, le milieu réactionnel est ensuite irradié en plongeant le tube dans un bain à ultrasons jusqu'à la consommation totale des produits de départ. La réaction est effectuée à température ambiante et suivie par CCM montrant l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le sulfamide et bien révélé à la ninhydrine et l'acide phosphomolybdique.

En fin de réaction, le mélange résultant est cristallisé dans un mélange de l'éther éthylique et le n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme des cristaux.

- **Sous irradiations micro-ondes :**

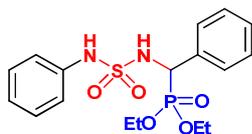
Dans un tube en verre, sont placés 1 éq. de sulfamide 1 éq. d'aldéhyde, et 1 éq. de triéthyl phosphite. Le mélange réactionnel est exposé aux irradiations micro-ondes à 60 W sans

solvant pendant une heure. L'évolution de la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit, qui est révélé à la ninhydrine et l'acide phosphomolybdique et moins polaire par rapport au sulfamide de départ.

Le résidu obtenu est cristallisé dans un mélange de l'éther éthylique et le n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme des cristaux.

4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des α -sulfamidophosphonates:

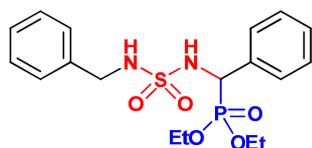
diéthyl (phényl((N-phénylsulfamoyl)amino) méthyl)phosphonate(1.139a)



Masse molaire = 398.41 g/mol; **Formule brute:** $C_{17}H_{23}N_2O_5PS$; **Aspect:** cristaux blanc; **F** = 152-154 °C; **Rdt** = 95 %; **R_f** = 0.32 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 19.61 ppm; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.25-7.01 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.47 (s, 1H, PhNH), 5.92 (t, J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, *CHNH), 4.81 (dd, J_{HH} = 8.8 Hz,

J'_{HH} = 22.8 Hz, 1H, *CH), 4.17-4.06 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.89-3.82 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.67-3.59 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.29 (t, J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.03 (t, J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 136.8 (C_{IV}) 134.2 (C_{IV}), 129.3 (2CH), 128.9 (2CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 124.4 (CH), 119.7 (2CH), 64.1 (CH_2), 63.9 (CH_2), 54.8 (*CH), 16.5 (CH_3), 16.3 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** ν = 3210 (NH), 1675 ($C=C_{Ar}$), 1387 ($S=O$), 1262 (P=O), 1151 ($S=O$), 1023 (C-O) cm^{-1} ; **SM:** (m/z) = 399 (M+1).

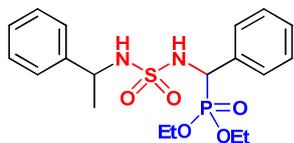
diéthyl (((N-benzylsulfamoyl)amino)(phényl) méthyl)phosphonate(1.139b)



Masse molaire = 412.44 g/mol; **Formule brute:** $C_{18}H_{25}N_2O_5PS$; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 143-145 °C; **Rdt** = 89 %; **R_f** = 0.38 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 20.82 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.32-7.19 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.14-7.02 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.98-6.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 5.51 (t, J_{HH} = 6.5 Hz, 1H, *CHNH), 4.92 (dd, J_{HH} = 8.9 Hz, J'_{HH} = 21.2 Hz, 1H, *CH), 4.19-4.12 (m, 2H,

CH_3CH_2), 4.04 (d, J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, CH_2-NH), 3.88-3.78 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.86-3.57 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.29 (t, J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.11 (t, J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ¹³C (60 MHz, CDCl₃):** δ = 143.7 (C_{IV}) 136.3 (C_{IV}), 129.7 (2CH), 128.7 (2CH), 127.9 (2CH), 127.2 (2CH), 124.4 (CH), 115.8 (CH), 60.2 (2 CH_2), 55.4 (*CH), 47.3 (CH_2), 16.1 (2 CH_3) ppm; **IR (KBr):** ν = 3228 (NH), 3010 (CH_x), 1670 ($C=C_{Ar}$), 1364 ($S=O$), 1271 (P=O), 1143 ($S=O$), 1061 (C-O) cm^{-1} ; **SM:** (m/z) = 413 (M+1).

diéthyl (phényl((N-(1-phényléthyl)sulfamoyl) amino)méthyl)phosphonate(1.139c)



Masse molaire = 426.47 g/mol; Formule brute: $C_{19}H_{27}N_2O_5PS$; Aspect: poudre blanche; F = 138-140 °C; Rdt = 90 %; R_f = 0.36 (DCM/MeOH : 95/5); RMN ^{31}P (160 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.16 ppm; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.45-7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.27-7.15 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.41 (t, J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, *CHNH), 4.73 (dd, J_{HH} = 11.2 Hz, J'_{HH} = 22.6 Hz,

1H, *CH), 4.39-4.27 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.19-4.10 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.92 (m, 1H, CH_3^*CH), 3.69 (m, 1H, CH_3^*CH), 1.32 (t, J_{HH} = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.12 (d, J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, CH_3^*CH), 1.08 (t, J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 145.1 (C_{IV}), 142.5 (C_{IV}), 129.4 (2CH), 128.5 (CH), 126.3 (2CH), 124 (CH), 122.8 (2CH), 115.7 (2CH), 62.2 (2CH₂), 56 (*CH), 48.2 (*CH), 21.3 (CH_3), 17 (2CH₃) ppm; IR (KBr): ν = 3330 (NH), 3040 (CH_s), 1622 ($C=C_{Ar}$), 1355 (S=O), 1230 (P=O), 1155 (S=O), 1103 (C-O) cm^{-1} ; SM: (m/z) = 427 (M+1).

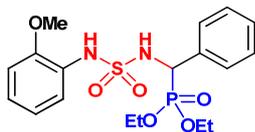
diéthyl (((N-(4-méthoxyphényl)sulfamoyl) amino)(phényl)méthyl)phosphonate(1.139d)



Masse molaire = 428.44 g/mol; Formule brute: $C_{18}H_{25}N_2O_6PS$; Aspect: huile; Rdt = 87 %; R_f = 0.39 (DCM/MeOH : 95/5); RMN ^{31}P (160 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.37 ppm; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.49-7.24 (m, 7H, CH_{Ar}), 6.81-6.62 (2d, J_{HH} = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.03 (d, J_{HH} = 10.8 Hz, J'_{HH} = 21.6 Hz, 1H, *CH), 4.15-4.00 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.01-3.94

(m, 2H, CH_3CH_2), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 1.26 (t, J_{HH} = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.21 (t, J_{HH} = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.6 (C_{IV}), 136.5 (C_{IV}), 129.6 (C_{IV}), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128 (CH), 127.1 (CH), 127 (CH), 123.2 (CH), 114.1 (CH), 70 (CH_3), 63.3 (CH_2), 63.1 (CH_2), 55.4 (*CH), 16.4 (CH_3), 16.3 (CH_3) ppm; IR (KBr): ν = 3323 (NH), 1610 ($C=C_{Ar}$), 1315 (S=O), 1236 (P=O), 1167 (S=O), 1050 (C-O) cm^{-1} ; SM: (m/z) = 429 (M+1).

diéthyl (((N-(2-méthoxyphényl)sulfamoyl) amino)(phényl)méthyl)phosphonate(1.139e)



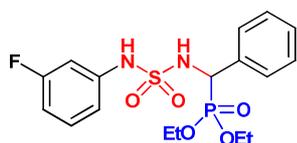
Masse molaire = 428.44 g/mol; Formule brute: $C_{18}H_{25}N_2O_6PS$; Aspect: cristaux blanc; F = 145-147 °C; Rdt = 85 %; R_f = 0.38 (DCM/MeOH : 95/5); RMN ^{31}P (160 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.53 ppm; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.43-7.39 (d, J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.14-7.08 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.95-6.91 (t,

J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.87-6.83 (t, J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.74 (s, 1H, PhNH), 6.57-6.55 (d, J_{HH} = 8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.00 (t, J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, *CHNH), 4.74 (dd, J_{HH} = 8.8 Hz, J'_{HH} = 22.2 Hz, 1H, *CH), 4.16-4.04 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.87-3.84 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.81 (s, 3H, CH_3O), 3.73-3.54 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.29 (t, J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.01 (t, J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.6 (C_{IV}), 138.4 (C_{IV}), 129.1

(C_{IV}), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 123.9 (CH), 123.6 (CH), 120.8 (CH), 117.4 (CH), 109.9 (CH), 69.2 (CH₃), 64.1 (CH₂), 63.9 (CH₂), 55.9 (*CH), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃) ppm; **IR**

(**KBr**): $\nu = 3300$ (NH), 1655 (C=C_{Ar}), 1311 (S=O), 1228 (P=O), 1151 (S=O), 1080 (C-O) cm⁻¹; **SM**: (m/z) = 429 (M+1).

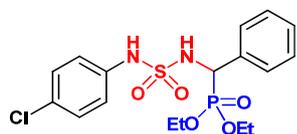
diéthyl (((N-(3-fluorophényl)sulfamoyl) amino)(phényl)méthyl)phosphonate(1.139f)



Masse molaire = 416.40 g/mol; **Formule brute**: C₁₇H₂₂FN₂O₅PS; **Aspect**: cristaux blanc; **F** = 109-111 °C; **Rdt** = 92 %; **R_f** = 0.45 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ¹⁹F (375 MHz, CDCl₃)**: $\delta = -111.62$ ppm; **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 22.21$ ppm; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.46-7.25$ (m, 5H, CH_{Ar}), 7.03-6.24 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.97 (t, $J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, *CHNH), 4.71 (dd, $J_{HH} = 7.7$ Hz, $J'_{HH} = 21.8$ Hz, 1H,

*CH), 4.18-4.04 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.96-3.87 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.69-3.59 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.29 (t, $J_{HH} = 7$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.10 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 161.8$ (C_{IV}), 138.5 (C_{IV}), 134 (C_{IV}), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 114.7 (CH), 110.8 (CH), 110.6 (CH), 106.7 (CH), 106.5 (CH), 64.1 (CH₂), 64 (CH₂), 56.2 (*CH), 16.4 (CH₃), 16.1 (CH₃) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 3315$ (NH), 1688 (C=C_{Ar}), 1319 (S=O), 1225 (P=O), 1140 (S=O), 1032 (C-O) cm⁻¹; **SM**: (m/z) = 417 (M+1).

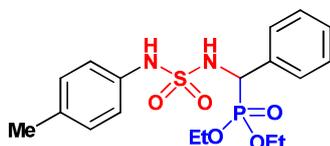
diéthyl (((N-(4-chlorophényl)sulfamoyl) amino)(phényl)méthyl)phosphonate(1.139g)



Masse molaire = 432.86 g/mol; **Formule brute**: C₁₇H₂₂ClN₂O₅PS; **Aspect**: cristaux blanc; **F** = 116-118 °C; **Rdt** = 91 %; **R_f** = 0.46 (DCM-MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (100 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 19.66$ ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.35-7.29$ (m, 5H, CH_{Ar}), 7.03 (d, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.50 (d, $J_{HH} = 8.85$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.82 (t, $J_{HH} = 8.2$ Hz, 1H, *CHNH), 4.78 (dd, $J_{HH} = 7.7$ Hz, $J'_{HH} = 22$ Hz, 1H, *CH),

4.14-4.07 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.96-3.88 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.69-3.61 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.28 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.10 (t, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 163.2$ (C_{IV}), 149.3 (C_{IV}), 148.4 (C_{IV}), 136.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (CH), 115.2 (CH), 111.2 (CH), 109.3 (CH), 63.7 (CH₂), 63.5 (CH₂), 55.5 (*CH), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 3210$ (NH), 1675 (C=C_{Ar}), 1387 (S=O), 1262 (P=O), 1151 (S=O), 1023 (C-O) cm⁻¹; **SM**: (m/z) = 433 (M+1).

diéthyl (phényl((N-(p-tolyl)sulfamoyl)amino) méthyl)phosphonate(1.139h)

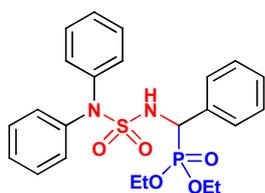


Masse molaire = 412.44 g/mol; **Formule brute**: C₁₈H₂₅N₂O₅PS; **Aspect**: huile; **Rdt** = 84 %; **R_f** = 0.40 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (100 MHz, CDCl₃)**:

$\delta = 21.53$ ppm; **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.29-7.15$ (m, 5H, CH_{Ar}), $7.07-6.75$ (m, 4H, CH_{Ar}), 6.12 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, $^*\text{CHNH}$), 4.98 (dd, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $J'_{\text{HH}} = 22.6$ Hz, 1H, $^*\text{CH}$), $4.22-4.07$ (m, 2H, CH_3CH_2), $3.96-3.80$ (m, 1H, CH_3CH_2), $3.69-3.52$ (m, 1H, CH_3CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3Ph), 1.27 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.13 (t, $J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ^{13}C (60 MHz, CDCl_3):** $\delta = 149.1$ (C_{IV}),

139.7 (C_{IV}), 135.3 (C_{IV}), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 115.2 (CH), 63.5 (CH_2), 63.2 (CH_2), 58.2 (CH_3), 54.2 ($^*\text{CH}$), 16.3 (CH_3), 16.2 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 3315$ (NH), 1688 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1319 (S=O), 1254 (P=O), 1121 (S=O), 1060 (C-O) cm^{-1} ; **SM:** (m/z) = 413 (M+1).

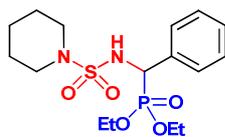
diéthyl (((N,N-diphénylsulfamoyl)amino)(phényl) méthyl)phosphonate(1.139i)



Masse molaire = 474.51 g/mol; **Formule brute:** $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 156-158 $^{\circ}\text{C}$; **Rdt** = 70 %; **R_f** = 0.34 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ^{31}P (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 19.68$ ppm; **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.36-7.22$ (m, 5H, CH_{Ar}), $7.17-6.65$ (m, 10H, CH_{Ar}), 5.80 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 1H, $^*\text{CHNH}$), 5.01 (dd, $J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $J'_{\text{HH}} = 23.2$ Hz, 1H,

$^*\text{CH}$), $4.25-4.09$ (m, 2H, CH_3CH_2), $3.99-3.85$ (m, 1H, CH_3CH_2), $3.72-3.57$ (m, 1H, CH_3CH_2), 1.25 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.09 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ^{13}C (60 MHz, CDCl_3):** $\delta = 142.2$ (2C_{IV}), 138.7 (C_{IV}), 132.5 (2CH), 131.7 (CH), 129.4 (2CH), 128.7 (CH), 128.2 (2CH), 126.9 (CH), 126.5 (2CH), 124.2 (CH), 122.9 (2CH), 119.6 (CH), 64.1 (CH_2), 64 (CH_2), 57.5 ($^*\text{CH}$), 16.6 (CH_3), 16.5 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 3325$ (NH), 1676 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1301 (S=O), 1220 (P=O), 1152 (S=O), 1040 (C-O) cm^{-1} ; **SM:** (m/z) = 475 (M+1).

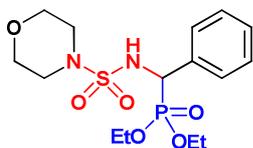
diéthyl (phényl(pipéridine-1-sulfonamido) méthyl)phosphonate(1.139j)



Masse molaire = 390.43 g/mol; **Formule brute:** $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$; **Aspect:** huile; **Rdt** = 65 %; **R_f** = 0.33 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ^{31}P (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 21.35$ ppm; **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.32-7.19$ (m, 5H, CH_{Ar}), 5.19 (t, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, 1H, $^*\text{CHNH}$), 4.91 (dd, $J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $J'_{\text{HH}} = 22.4$ Hz, 1H, $^*\text{CH}$), $4.15-4.02$ (m, 2H, CH_3CH_2), $3.90-3.79$ (m, 1H, CH_3CH_2), $3.71-3.54$ (m, 1H, CH_3CH_2), 2.99 (t,

$J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 1.62 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.26 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.19 (t, $J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ^{13}C (60 MHz, CDCl_3):** $\delta = 133.6$ (C_{IV}), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 16.3 (CH_3), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 63.9 (CH_2), 63.7 (CH_2), 59.2 ($^*\text{CH}$), 25.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22 (CH_2), 21.7 (CH_2), 16.5 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 3323$ (NH), 3002 (CH_x), 1575 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1368 (S=O), 1251 (P=O), 1121 (S=O), 1065 (C-O) cm^{-1} ; **SM:** (m/z) = 391 (M+1).

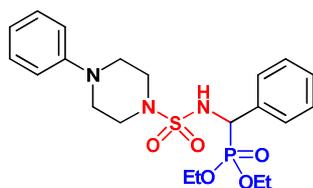
diéthyl ((morpholine-4-sulfonamido)(phényl) méthyl)phosphonate(1.139k)



Masse molaire = 392.41 g/mol; **Formule brute:** C₁₅H₂₅N₂O₆PS; **Aspect:** huile; **Rdt** = 75 %; **R_f** = 0.32 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (100 MHz, CDCl₃):** δ = 21.12 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.27-7.05 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.89 (t, *J*_{HH} = 7.4 Hz, 1H, *CHNH), 4.97 (dd, *J*_{HH} = 9.5 Hz, *J*'_{HH} = 22.3 Hz, 1H, *CH), 4.20-4.03 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.95-3.82 (m,

1H, CH₃CH₂), 3.72 (t, *J*_{HH} = 6.3 Hz, 4H, 2CH₂-O), 3.70-3.51 (m, 1H, CH₃CH₂), 2.91 (t, *J*_{HH} = 5.5 Hz, 4H, 2CH₂N), 1.32 (t, *J*_{HH} = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.12 (t, *J*_{HH} = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (60 MHz, CDCl₃):** δ = 136.7 (C_{IV}), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 65.8 (CH₂), 65.7 (CH₂), 64.4 (CH₂), 64.2 (CH₂), 54.4 (*CH), 42.9 (CH₂), 42.7 (CH₂), 16.5 (CH₃), 16.4 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3311 (NH), 3022 (CH_s), 1620 (C=C_{Ar}), 1338 (S=O), 1247 (P=O), 1130 (S=O), 1042 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 393 (M+1).

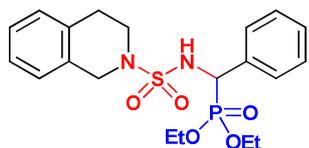
diéthyl (phényl((4-phénylpipérazine)-1-sulfonamido)méthyl)phosphonate(1.139l)



Masse molaire = 467.52 g/mol; **Formule brute:** C₂₁H₃₀N₃O₅PS; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 147-149 °C; **Rdt** = 80 %; **R_f** = 0.38 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃):** δ = 21.40 ppm; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.49-7.34 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.32-7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.05 (dd, *J*_{HH} = 10.8 Hz,

J'_{HH} = 23.2 Hz, 1H, *CH), 4.10-4.02 (m, 4H, 2CH₃CH₂), 3.23 (m, 4H, 2CH₂NPh), 2.68 (m, 4H, 2CH₂N), 1.26 (t, *J*_{HH} = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.21 (t, *J*_{HH} = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 133.6 (2C_{IV}), 129.9 (2CH), 129.7 (2CH), 129.5 (2CH), 127.9 (2CH), 127.6 (2CH), 63.9 (CH₂), 63.7 (CH₂), 59.2 (*CH), 25.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 22 (CH₂), 16.5 (CH₃), 16.3 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3325 (NH), 3014 (CH_s), 1635 (C=C_{Ar}), 1340 (S=O), 1262 (P=O), 1131 (S=O), 1034 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 468 (M+1).

diéthyl (phényl((1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)-2-sulfonamido)méthyl)phosphonate(1.139m)



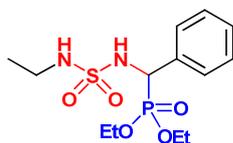
Masse molaire = 438.48 g/mol; **Formule brute:** C₂₀H₂₇N₂O₅PS; **Aspect:** huile; **Rdt** = 73 %; **R_f** = 0.37 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (100 MHz, CDCl₃):** δ = 21.10 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ =

7.42-7.34 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.33-7.17 (m, 4H, CH_{Ar}), 5.86 (t, *J*_{HH} = 7.3 Hz, 1H, *CHNH), 4.96 (dd, *J*_{HH} = 9.5 Hz, *J*'_{HH} = 22.8 Hz, 1H, *CH), 4.12-4.01 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.98-3.67 (m, 4H, CH₃CH₂+PhCH₂N), 3.02-2.88 (m, 4H, PhCH₂CH₂N), 1.32 (t, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.14 (t, *J*_{HH} = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (60 MHz, CDCl₃):** δ = 139.8 (C_{IV}), 136.9 (C_{IV}), 136.1 (C_{IV}), 130.2 (CH), 130

(CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 125.4 (CH), 125 (CH), 63.9 (CH₂), 63.7 (CH₂), 59.6 (CH₂), 54.3 (*CH), 52.1 (CH₂), 21.3 (CH₂), 16.4 (CH₃), 16.2 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** $\nu =$

3357 (NH), 2992 (CH_x), 1629 (C=C_{Ar}), 1356 (S=O), 1250 (P=O), 1149 (S=O), 1090 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 439 (M+1).

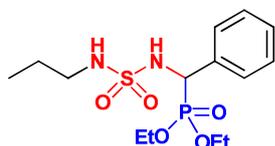
diéthyl ((N-éthylsulfamoyl)amino)(phényl) méthylphosphonate(1.139n)



Masse molaire = 350.37 g/mol; **Formule brute:** C₁₃H₂₃N₂O₅PS; **Aspect:** cristaux blanc; **F** = 131-133 °C; **Rdt** = 82 %; **R_f** = 0.43 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃):** $\delta = 20.60$ ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.44-7.18$ (m, 5H, CH_{Ar}), 5.63 (t, $J_{HH} = 6.7$ Hz, 1H, *CHNH), 4.84 (dd, $J_{HH} = 9.6$ Hz, $J'_{HH} = 21.8$ Hz, 1H, *CH), 4.32 (t, $J_{HH} = 6.2$ Hz, 1H, CH₂NH), 4.16-4.07 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.82-

3.74 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.61-3.53 (m, 1H, CH₃CH₂), 2.81 (m, 2H, CH₂NH), 1.33 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂NH), 1.11 (t, $J_{HH} = 7$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.9 (t, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 138.8$ (C_{IV}), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 63.9 (CH₂), 63.7 (CH₂), 56.1 (*CH), 33.6 (CH₂), 16.3 (CH₃), 16.2 (CH₃), 14.7 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 3315$ (NH), 3008 (CH_x), 1602 (C=C_{Ar}), 1322 (S=O), 1244 (P=O), 1162 (S=O), 1052 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 351 (M+1).

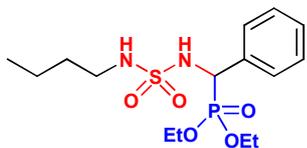
diéthyl (phényl((N-propylsulfamoyl)amino) méthylphosphonate(1.139o)



Masse molaire = 364.40 g/mol; **Formule brute:** C₁₄H₂₅N₂O₅PS; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 136-138 °C; **Rdt** = 88 %; **R_f** = 0.41 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃):** $\delta = 19.88$ ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.52-7.28$ (m, 5H, CH_{Ar}), 6.03 (t, $J_{HH} = 6.6$ Hz, 1H, *CHNH), 4.75 (dd, $J_{HH} = 8.8$ Hz, $J'_{HH} = 22$ Hz, 1H, *CH), 4.27-4.18 (m, 2H, CH₃CH₂), 4.07 (t, $J_{HH} = 6$ Hz, 1H, CH₂NH), 3.97-

3.89 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.76-3.67 (m, 1H, CH₃CH₂), 2.82 (m, 1H, CH₂NH), 2.54 (m, 1H, CH₂NH), 1.37 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.29-1.14 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.09 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.72 (t, $J_{HH} = 7.3$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 137.1$ (C_{IV}), 129.2 (CH), 129 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 124.6 (CH), 66.3 (CH₂), 66.2 (CH₂), 55.4 (*CH), 24.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃), 11.1 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 3265$ (NH), 2978 (CH_x), 1593 (C=C_{Ar}), 1372 (S=O), 1264 (P=O), 1154 (S=O), 1077 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 366 (M+1).

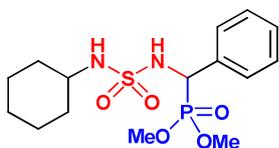
diéthyl (((N-butylsulfamoyl)amino)(phényl) méthyl)phosphonate(1.139p)



Masse molaire = 378.42 g/mol; **Formule brute:** C₁₅H₂₇N₂O₅PS; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 135-137 °C; **Rdt** = 86 %; **R_f** = 0.43 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃):** δ = 21.05 ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.43-7.19 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.22 (t, *J*_{HH} = 6.4 Hz, 1H, *CHNH), 4.79 (dd, *J*_{HH} = 9.8 Hz, *J*'_{HH} = 22.5 Hz, 1H, *CH), 4.15 (t, *J*_{HH} = 6.1 Hz, 1H, CH₂NH), 4.10-3.98 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.82-3.70 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.68-3.52 (m, 1H, CH₃CH₂),

2.87 (m, 2H, CH₂NH), 1.45 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂NH), 1.34 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.28 (t, *J*_{HH} = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.05 (t, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.9 (t, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₃) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ = 138.9 (C_{IV}), 128.5 (CH), 128 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 125.2 (CH), 65.3 (CH₂), 65.1 (CH₂), 58.3 (*CH), 41.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 21.4 (CH₂), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃), 14.5 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3250 (NH), 2981 (CH_x), 1601 (C=C_{Ar}), 1361 (S=O), 1270 (P=O), 1162 (S=O), 1080 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 379 (M+1).

diméthyl (((N-cyclohexylsulfamoyl)amino)(phényl) méthyl)phosphonate(1.139q)



Masse molaire = 376.41 g/mol; **Formule brute:** C₁₅H₂₅N₂O₅PS; **Aspect:** cristaux blanc; **F** = 137-139 °C; **Rdt** = 94 %; **R_f** = 0.39 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃):** δ = 19.98 ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.51-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.72 (d, *J*_{HH} = 6.5 Hz, 1H, *CHNH), 4.61 (dd, *J*_{HH} = 6.8 Hz, *J*'_{HH} = 22.1 Hz, 1H, *CH), 3.67 (d, *J*_{HH} = 7.2

Hz, 3H, CH₃O), 3.47 (d, *J*_{HH} = 9 Hz, 3H, CH₃O), 2.45 (m, 1H, CHNH), 1.84 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.55 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.39 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.10 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 0.90 (m, 4H, 2CH₂CH₂CH₂) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ = 136.5 (C_{IV}), 129.8 (CH), 129.5 (2CH), 126.2 (2CH), 56.1 (CH), 53.5 (CH₃), 53.4 (CH₃), 33.9 (*CH), 25.1 (2CH₂), 24.6 (2CH₂), 21.5 (CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 3468 (NH), 3065 (CH_x), 1631 (C=C_{Ar}), 1368 (S=O), 1259 (P=O), 1152 (S=O), 1100 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 399 (M+23).

4.3. Les oxazaphosphinanes

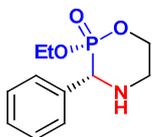
4.3.1. Mode opératoire général :

Dans un tube en verre, sont placés 1 éq. d'aminoalcool, 1 éq. d'aldéhyde, et 1 éq. de triéthyl phosphite, le milieu réactionnel est ensuite irradié en plongeant le tube dans un bain à ultrasons jusqu'à la consommation totale des produits de départ. La réaction est effectuée à température ambiante et suivie par CCM qui a montré l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que l'aminoalcool et bien révélé à la ninhydrine.

Après 30-90 min de réaction, le mélange résultant est cristallisé dans un mélange d'éther éthylique et de n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme de cristaux.

4.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des oxazaphosphinanes:

(2R,3R)-2-éthoxy-3-phényl-[1,4,2]-oxazaphosphinane 2-oxide(1.141a)



Masse molaire = 241.23 g/mol; **Formule brute:** C₁₁H₁₆NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 115-117 °C; **Rdt** = 93 %; **R_f** = 0.68 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ= 15.8 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ= 7.5-7.1 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.9 (dd, *J*_{HH} = 9.9 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.5-4.3 (dq,

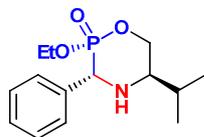
*J*_{HH} = 7.2 Hz, *J*_{PH} = 1.5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.9-3.8 (m, 2H, CH₂CH₂O), 3.3 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.2 (s, 1H, NH), 1.2 (dt, *J*_{HH} = 7.1 Hz, *J*_{PH} = 2.9 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 135.7 (C_{IV}), 129.1 (2CH), 125 (2CH), 121.5(CH), 68.3 (CH₂), 66.9 (*CH), 63.9 (CH₂), 54 (CH₂), 16.5 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3145 (NH), 3110 (CH_x), 1455 (C=C_{Ar}), 1245 (P=O), 1040 (C-N), 1031 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 242 (M+1).

(2R,3R,5S)-5-méthyl-2-éthoxy-3-phényl-[1,4,2]-oxazaphosphinane 2-oxide(1.141b)



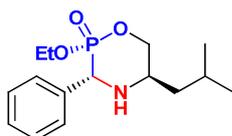
Masse molaire = 255.25 g/mol; **Formule brute:** C₁₂H₁₈NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 118-120 °C; **Rdt** = 89 %; **R_f** = 0.69 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ= 16.9 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ= 7.6-7.1 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.5 (dd, *J*_{HH} = 11.5 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.3-4.1 (dq,

*J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{PH} = 1.9 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.8-3.7 (m, 2H, *CHCH₂O), 3.1 (m, 1H, CH₃*CHCH₂), 1.9 (s, 1H, NH), 1.2 (dt, *J*_{HH} = 7.5 Hz, *J*_{PH} = 3.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.1 (d, *J*_{HH} = 7.5 Hz, 3H, CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 139.7 (C_{IV}), 130 (2CH), 127.4 (2CH), 123.8(CH), 67.8 (CH₂), 64.3 (*CH), 61.2 (CH₂), 57 (*CH), 38 (CH₃), 16.8 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3151 (NH), 3130 (CH_{Ar}), 1474 (C=C_{Ar}), 1257 (P=O), 1035 (C-N), 1016 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 256 (M+1).

(2R,3R,5R)-2-éthoxy-5-isopropyl-3-phényl-[1,4,2]-oxazaphosphinane 2-oxide(1.141c)

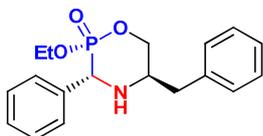
Masse molaire = 283.13 g/mol; **Formule brute:** C₁₄H₂₂NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 122-124 °C; **Rdt** = 90 %; **R_f** = 0.70 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 17.5 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.7-7.2 (m, 5H, CH_{Ar}), 4,6 (dd, *J*_{HH} = 9.7 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.5-4.1 (dq, *J*_{HH} = 10.3 Hz, *J*_{PH} = 3.1 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.9-3.8

(m, 2H, *CHCH₂O), 3.0 (m, 1H, CH*CHCH₂), 2.1 (s, 1H, NH), 1.8 (m, 1H, *CHCH(CH₃)₂), 1.2 (t, *J*_{HH} = 7.1 Hz, *J*_{PH} = 2.7 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.1 (d, *J*_{HH} = 7.6 Hz, 6H, 2(CH₃)₂CH) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 138.4 (C_{IV}), 129.4 (2CH), 128.5 (2CH), 127.2 (CH), 69.2 (CH₂), 66.4 (*CH), 59 (CH₂), 52 (*CH), 36 (CH), 21.2 (CH₃), 21 (CH₃), 16.3 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3180 (NH), 3120 (CH_x), 1490 (C=C_{Ar}), 1239 (P=O), 1025 (C-N), 1022 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 284 (M+1).

(2R,3R,5S)-2-éthoxy-5-isobutyl-3-phényl-[1,4,2]-oxazaphosphinane 2-oxide(1.141d)

Masse molaire = 297.33 g/mol; **Formule brute:** C₁₅H₂₄NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 119-121 °C; **Rdt** = 81 %; **R_f** = 0.72 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 16.8 ppm; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.6-7.2 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.9 (dd, *J*_{HH} = 12.7 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.4-4.1 (dq, *J*_{HH} = 7.2 Hz, *J*_{PH} = 1.6 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3.9-3.8

(m, 2H, *CHCH₂O), 3.2 (m, 1H, CH₂*CHCH₂), 1.9 (s, 1H, NH), 1.8 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.6-1.4 (m, 2H, *CHCH₂iPr), 1.2 (dt, *J*_{HH} = 7.4 Hz, *J*_{PH} = 2.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.9 (d, *J*_{HH} = 6.6 Hz, 6H, 2(CH₃)₂CH) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 139.4 (C_{IV}), 129.2 (2CH), 128.5 (2CH), 127.2 (CH), 72.2 (CH₂), 66.4 (*CH), 62.5 (CH₂), 55 (*CH), 39.5 (CH₂), 34 (CH), 24.8 (CH₃), 23.1 (CH₃), 16.4 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 3220 (NH), 3140 (CH_x), 1460 (C=C_{Ar}), 1252 (P=O), 1025 (C-N), 1010 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 298 (M+1).

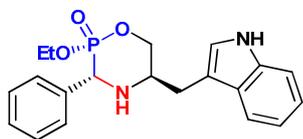
(2R,3R,5S)-5-benzyl-2-éthoxy-3-phényl-[1,4,2]-oxazaphosphinane 2-oxide(1.141e)

Masse molaire = 331.35 g/mol; **Formule brute:** C₁₈H₂₂NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 103-105 °C; **Rdt** = 87 %; **R_f** = 0.72 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 14.01 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.6-7.2 (m, 10H, CH_{Ar}),

4,7 (dd, *J*_{HH} = 8.4 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.4-4.1 (dq, *J*_{HH} = 10.8 Hz, *J*_{PH} = 3.9 Hz, 2H, CH₃CH₂), 4.0-3.7 (m, 2H, *CHCH₂O), 3.5-3.1 (m, 2H, PhCH₂*CH), 2.7 (m, 1H, CH₂*CHCH₂), 1.8 (s, 1H, NH), 1.10 (dt, *J*_{HH} = 10.5 Hz, *J*_{PH} = 5.1 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 136.9 (C_{IV}), 129.2 (C_{IV}), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.61 (CH), 128.19 (CH), 128.09 (CH), 128.04 (CH), 127.64 (CH), 127.26 (CH), 127.12 (CH), 127.4 (CH), 61.12 (CH₂), 59.71

(*CH), 55.63 (CH₂), 55.27 (*CH), 37.4 (CH₂), 16.4 (CH₃) ppm; **IR (KBr):v** = 3220 (NH), 3160 (CH_x), 1450 (C=C_{Ar}), 1246 (P=O), 1051 (C-N), 1022 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 332 (M+1).

(2R,3R,5S)-5-((1H-indol-3-yl)méthyl)-2-éthoxy-3-phényl-[1,4,2]oxazaphosphinane 2-oxide(1.141f)



Masse molaire = 370.39 g/mol; **Formule brute:** C₂₀H₂₃N₂O₃P; **Aspect:** cristaux blanc; **F** = 123-125°C; **Rdt** = 79 %; **R_f** = 0.78 (DCM/MeOH : 9/1); **RMN ³¹P (160 MHz, CDCl₃):** δ = 17.5 ppm; **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ = 8.2 (s, 1H, PhNHCH), 7.7-7.2 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.18 (s, 1H, C=CHNH), 4.8 (dd, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 1H, Ph*CHNH), 4.5-4.1 (dq, *J*_{HH} =

7.2 Hz, *J*_{PH} = 2 Hz, 2H, CH₃CH₂), 4.0-3.6 (m, 2H, *CHCH₂O), 2.9 (m, 1H, CH₂*CHCH₂), 2.2 (dd, *J*_{HH} = 10.1, 2H, CH=C-CH₂*CH), 1.8 (s, 1H, NH), 1.1 (dt, *J*_{HH} = 7 Hz, *J*_{PH} = 1.84 Hz, 3H, CH₃CH₂) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 138.3 (C_{IV}), 132 (C_{IV}), 129.4 (C_{IV}), 127.6 (C_{IV}), 127 (2CH), 123.4 (2CH), 121 (2CH), 119.5 (2CH), 118.9 (CH), 114.5 (CH), 72.2 (CH₂), 66 (*CH), 63.4 (CH₂), 61.5 (*CH), 32.1 (CH₂), 16.4 (CH₃) ppm; **IR (KBr):v** = 3280 (NH), 3120 (CH_x), 1460 (C=C_{Ar}), 1241 (P=O), 1025 (C-N), 1020 (C-O) cm⁻¹; **SM:** (m/z) = 371(M+1).

Partie 2

Chapitre 1
Etude Bibliographique :
Cancer et phénotype

1.1. Cancer et phénotype de résistance à de multiples drogues MDR

1.1.1. Le cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anarchique au sein d'un tissu de l'organisme.

« Cancer » est un terme général désignant toutes les maladies pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la « cellule initiatrice du cancer », qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Contrairement à une cellule normale, programmée pour se multiplier un nombre de fois défini puis mourir, cette cellule devient « éternelle » : elle a la capacité de se multiplier pour ainsi dire à l'infini, sans jamais mourir.

On comprend dès lors le danger d'un cancer : par cette croissance incontrôlée, la tumeur maligne va envahir les tissus sains contigus au risque de détruire des fonctions vitales.

Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme).

Au cours de l'évolution de la maladie, elles peuvent migrer de leur lieu de production et se propager à travers l'organisme pour former des métastases, toujours mortelles chez l'homme.

Une métastase est la croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint.

Plus concrètement, les cellules cancéreuses se détachant de la tumeur primitive et migrent soit par voie lymphatique, soit par voie sanguine.

Les métastases font toute la gravité du cancer, car l'extirpation chirurgicale complète d'un cancer ne permet pas d'avoir la certitude qu'une métastase ne se découvrira pas, des mois ou des années plus tard.

1.1.2. Les différents types de traitements

Les traitements les plus couramment utilisés sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Néanmoins, il existe d'autres techniques, très intéressantes dans certains cas de cancer. Il s'agit notamment de l'immunothérapie et de l'hormonothérapie.

Le choix du traitement dépend de nombreux facteurs individuels, comme le type de cancer, sa localisation, son stade de progression, son agressivité ou l'état général du patient. Les différents traitements peuvent être utilisés seuls ou en combinaison, simultanément ou séquentiellement.

1.1.2.1. La chirurgie

Dans le traitement du cancer, la chirurgie, associée ou non à d'autres approches, est utilisée dans environ 80 % des cas. Elle peut être à visée diagnostique, curative, palliative ou de réparation. Elle consiste à exciser la tumeur cancéreuse, complètement ou en partie. Elle peut

être très efficace, surtout dans les stades précoces, mais est sans effet sur les métastases, ce qui explique qu'on l'associe souvent à une autre forme de traitement.

1.1.2.2. La radiothérapie

La radiothérapie utilise l'émission de radiations pour ioniser les tissus cancéreux et endommager leur information génétique. Elle agit localement sur la zone irradiée et les régions avoisinantes, et doit être ciblée pour épargner le plus possible les tissus sains. La curiethérapie est une forme particulière de radiothérapie, dans laquelle un élément radioactif (par exemple l'iode 125) est placé directement au contact de la tumeur, limitant l'irradiation des organes sains adjacents. La radiothérapie peut être utilisée seule ou en association, après une chirurgie par exemple.

1.1.2.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration de molécules médicamenteuses cytotoxiques pour les cellules en induisant, le plus souvent, l'apoptose. En agissant au cours du cycle cellulaire, elle cible plus particulièrement les cellules tumorales dont la prolifération est plus rapide. Malheureusement, les effets de ces molécules ne sont pas spécifiques aux cellules cancéreuses et cette thérapie provoque de nombreux effets secondaires, comme des nausées, vomissements, perte des cheveux, du goût, de l'appétit, fatigue, anémie et diminution de l'immunité. En dépit de ces effets secondaires, ce type de traitement reste central dans la prise en charge des patients, car elle est la seule à pouvoir être employée dans les cas de métastases. Dans certains cas, les cellules tumorales sont ou deviennent résistantes aux agents anticancéreux, conduisant ainsi à l'échec du traitement : on appelle ce phénomène **la chimiorésistance ou phénotype MDR** (Multidrug resistance).

1.1.3. Le phénotype MDR

La découverte puis le développement des molécules chimiothérapeutiques ont permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des patients atteints de cancer. Néanmoins, les médecins se heurtent fréquemment à des cancers résistants aux traitements. La compréhension des mécanismes de défense des cellules cancéreuses s'avère primordiale pour adapter les traitements existants ou en développer de nouveaux. Ce phénotype de résistance à de multiples drogues (MDR), décrit pour la première fois en 1970 par *Bielder et Riehm* [1], est multifactoriel et se caractérise par une diminution de la sensibilité des cellules tumorales vis-à-vis des agents cytotoxiques employés, mais aussi d'autres molécules sans lien structural.

Cette résistance s'explique par la physiologie des cellules tumorales et/ou par la pression de sélection exercée par les agents chimiothérapeutiques. Plusieurs mécanismes peuvent conduire à une résistance (*Figure 2.1.1*) [2] :

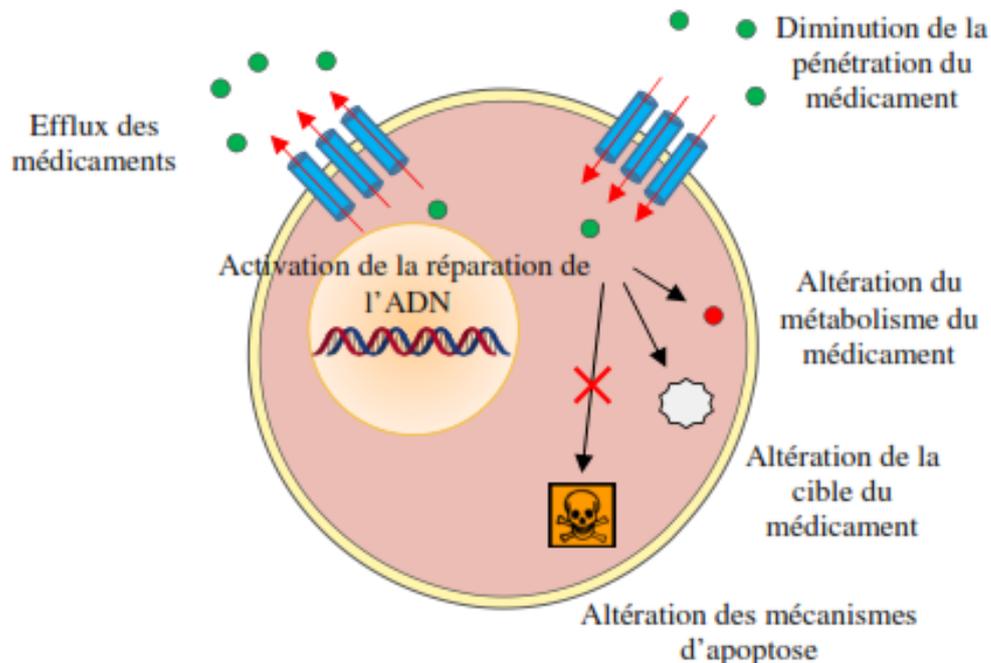


Figure 2.1.1 : Représentation des différents mécanismes de résistance de la cellule face aux agents anticancéreux.

1.1.3.1. La diminution de la pénétration des agents anticancéreux au sein de la cellule : une mauvaise vascularisation ou la présence de barrières, telles que la barrière hémato-encéphalique, peuvent rendre difficile l'accessibilité des médicaments aux cellules.

1.1.3.2. Le métabolisme du médicament : Au sein de l'organisme, l'agent anticancéreux peut subir des processus de métabolisation qui comprennent trois phases : la phase I, ou métabolisme oxydant, au cours de laquelle les médicaments sont métabolisés par des enzymes tels que les cytochromes P450 [3]. On peut citer l'enzyme CYP3A4 impliquée dans la métabolisation du docétaxel en son dérivé hydroxylé inactif [4,5]. Le paclitaxel est également métabolisé par CYP3A4 mais aussi par l'enzyme CYP2C8 [6]. Les xénobiotiques peuvent également être métabolisés par des enzymes de phase II par conjugaison, notamment au glutathion (GSH), via l'activité de la glutathion-S-transférase (GST). Les enzymes de phase II protègent généralement les cellules normales d'agents endogènes ou exogènes électrophiles induisant un stress oxydant. Ces agents sont alors conjugués au GSH afin de former des

complexes GSH-agents moins toxiques et facilement transportables hors des cellules. Ce même mécanisme est observé chez les cellules cancéreuses conduisant ainsi à une résistance aux agents antinéoplasiques en réponse au stress oxydant induit [7,8]. Ces métabolites conjugués sont ensuite transportés hors de la cellule via des transporteurs membranaires constituant la phase III.

1.1.3.3. L'altération de la cible du médicament : on peut observer des altérations quantitatives de la cible par augmentation de la concentration de la cible (la concentration de médicament devient alors insuffisante) ou diminution de la concentration de la cible (comme, par exemple, la diminution du taux de topoisomérases qui réduit l'activité des inhibiteurs de ces enzymes). Des altérations qualitatives telles que des mutations génétiques ponctuelles peuvent également modifier la cible. Des modifications conformationnelles peuvent empêcher la reconnaissance du principe actif. Par exemple, des mutations dans le gène codant pour la topoisomérase II confèrent une résistance à l'étoposide ou à l'amsacrine [9].

1.1.3.4. L'accroissement de la réparation des lésions de l'ADN : Il existe plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN qui permettent aux cellules cancéreuses d'échapper à la cytotoxicité induite par les agents anticancéreux.

1.1.3.5. La mutation de protéines impliquées dans le mécanisme d'apoptose : on observe l'inactivation de protéines pro-apoptotiques tels que la protéine p53, mutée dans 50% des cancers, induisant l'échec de l'apoptose et donc la chimiorésistance [10]. La surexpression de protéines anti-apoptotiques telles que la protéine Bcl-2 [11,12] ou la protéine TCTP (Translationally Controlled Tumor Protein) peuvent également être à l'origine du phénotype MDR [13].

1.1.3.6. La diminution de l'accumulation intracellulaire des médicaments : la surexpression de protéines membranaires, agissant comme pompes à efflux et capables de transporter les agents anticancéreux hors des cellules cancéreuses entraîne une réduction de leur concentration intracellulaire et donc de leur efficacité. Les cellules développent alors une résistance croisée à un grand nombre de xénobiotiques présentant une variété chimique et fonctionnelle étendue. Les protéines membranaires impliquées dans ce phénotype MDR appartiennent à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette).

1.2. Les transporteurs ABC

1.2.1. Généralités

Les protéines ABC constituent la plus large famille de protéines connues [14], la plupart étant des protéines membranaires (ou transporteurs « ABC ») actives dans le transport d'une large

variété de substances à travers la membrane cellulaire. Le nom de transporteur ABC a été introduit pour la première fois par *Christopher Higgins* en 1992 [15]. Il est basé sur la présence d'une séquence hautement conservée, dite « ATP-Binding-Cassette », qui est spécifique de cette superfamille.

Les transporteurs ABC sont retrouvés dans toutes les espèces depuis les microorganismes jusqu'à l'Homme. Ils représentent ainsi 4.8% du génome d'*Escherichia coli* codant pour 70 transporteurs [16], ayant des fonctions allant du transport de substrats dans la bactérie, à l'export de protéines et de polysaccharides et à la résistance aux antibiotiques. 28 gènes distincts de transporteurs ABC sont présents dans le génome de la levure [17]. Il y aurait approximativement 50 transporteurs codés par le génome humain [18]. La localisation de ces transporteurs dans l'organisme humain est très étendue.

1.2.2. Classification

Les transporteurs ABC ont été classés grâce à une analyse de la séquence de leurs domaines de fixation de nucléotides. Il se dégage un arbre phylogénétique de 33 clusters, correspondant à 29 familles de protéines [19] (*Figure 2.1.2*). Cet arbre phylogénétique se divise en trois classes :

La classe 1 comprend tous les exportateurs dont les domaines transmembranaires sont fusionnés aux domaines nucléotidiques (dont P-gp, MRP1 et ABCG2).

La classe 2 comprend les protéines ABC sans domaine transmembranaire connu.

La classe 3 comprend toutes les BDP (Binding Dependant Protein) impliquées dans la récupération des solutés de l'environnement, notamment les protéines dont les domaines transmembranaires ne sont pas fusionnés aux domaines nucléotidiques.

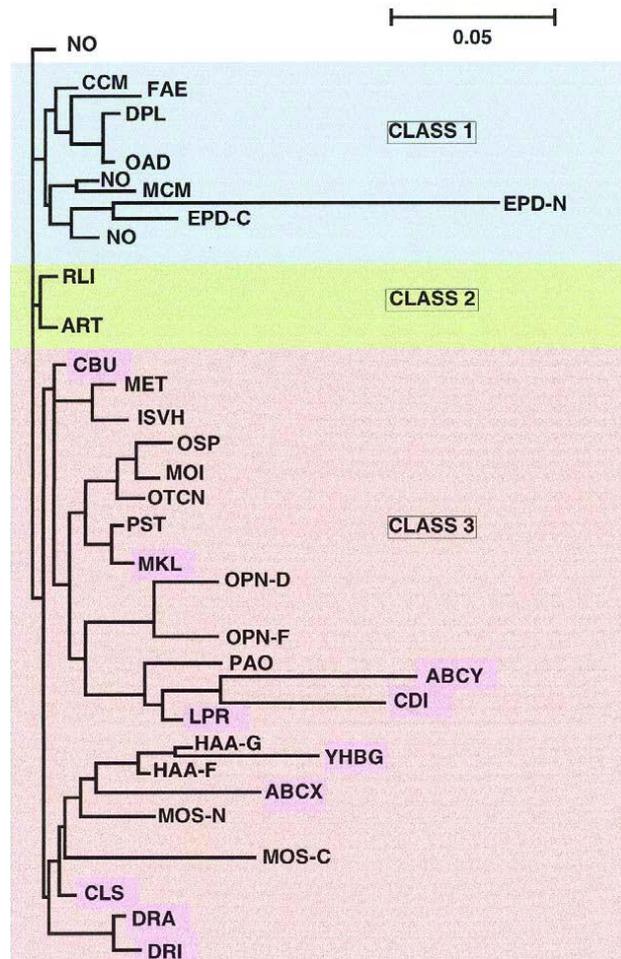


Figure 2.1.2 : Arbre phylogénétique simplifié des transporteurs ABC.

Tous les gènes humains et murins des protéines ABC ont désormais une nomenclature standard développée par HUGO (Human Genome Organisation) [20]. Le détail de cette nomenclature concernant les gènes humains peut être consulté sur le site internet :

www.nutrigene.4t.com/humanabc.htm; et concernant les gènes humains et murins sur le site www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/genefamily.abc.html.

Sept sous-familles ont été identifiées et classées selon une nomenclature allant de A à G, avec à l'intérieur de chaque sous-famille, un numéro correspondant à chaque transporteur (**Tableau 2.1.1**).

Tableau 2.1.1 : Les membres de la famille des transporteurs ABC.*A = Apical, B = Basolatéral,**MDR = Résistance multiple aux agents thérapeutiques, NR = Non renseigné.*

<i>Symbole</i>	<i>Alias</i>	<i>Gène</i>	<i>Expression</i>	<i>Orientation</i>	<i>Fonction</i>
ABCA1	ABC1	9q31.1	Nombreux tissus		Efflux des phospholipides et du cholestérol
ABCA2	ABC2	9q34.3	Cerveau, rein, poumon, cœur		Résistance aux médicaments
ABCA3	ABC3/ABCC	16p13.3	Poumons et autres tissus		Sécrétion de surfactant ?
ABCA4	ABCR	1p21.3	Rétine, cellules photoréceptrices		Efflux de <i>N</i> -rétynyldiène-PE
ABCA5		17q24.3	Muscles, cœur testicules		NR
ABCA6		17q24.3	Foie		NR
ABCA7		19p13.3	Leucocytes, thymus, rate, moelle osseuse		NR
ABCA8		17q24.3	Ovaire		NR
ABCA9		17q24.3	Cœur		NR
ABCA10		17q24.3	Muscle, cœur, monocytes		NR
ABCA12		2q34	Estomac		NR
ABCA13		7p12.3	Trachée, testicules, moelle osseuse		NR
ABCB1	P-gp, MDR	7q21.12	Nombreux tissus	A	MDR
ABCB2	TAP1	6p21.3	Nombreux tissus		Transport de peptides
ABCB3	TAP2	6p21.3	Nombreux tissus		Transport de peptides
ABCB4	PGY3	7q21.12	Hépatocytes		Transport de phosphatidylcholine biliaire
ABCB5		7p21.1	Nombreux tissus		NR
ABCB6	MTABC3	2q35	Mitochondries		Transport du fer
ABCB7	ABC7	Xq21-q22	Mitochondries		Transport des précurseurs Fer/Soufre (hème)
ABCB8	MABC1	7q36.1	Mitochondries		NR
ABCB9		12q24.31	Cœur, cerveau, lysosome		NR
ABCB10	MTABC2	1q42.13	Mitochondries		NR
ABCB11	SPGP	2q24.3	Hépatocytes		Transport des sels biliaires
ABCC1	MRP1	16p13.2	Nombreux tissus	B	MDR
ABCC2	MRP2	10q24.2	Foie, intestin, rein	A	Efflux d'anions organiques + MDR
ABCC3	MRP3	17q21.33	Intestin, rein	B	Efflux d'anions organiques + MDR
ABCC4	MRP4	13q32.1	Nombreux tissus	A/B	Transport de nucléosides (MDR)
ABCC5	MRP5	3q27.1	Nombreux tissus	B	Transport de nucléosides (MDR)
ABCC6	MRP6	16p13.12	Rein, hépatocytes	B	Transport de peptides et conjugués anioniques

ABCC7	CFTR	7q31.31	Poumon, intestin	A	Canal ions chlorures
ABCC8	SUR	11p15.1	Pancréas		Régulation de canaux potassiques ATP dépendants
ABCC9	SUR2	12p12.1	Tous tissus		Régulation de canaux potassiques ATP dépendants
ABCC10	MRP7	6p21.1	Tous tissus (faibles)		Transport d'oestradiol et leucotriène C4
ABCC11	MRP8	16q12.1	Tous tissus	A	Transport de nucléotides cycliques + MDR
ABCC12		16q12.1	Tous tissus (faibles)		NR
ABCC13		21q11.2	Foie fœtal, moelle osseuse, leucocytes		NR
ABCD1	ALD	Xq28	Peroxisomes		Transport d'acides gras à longue chaîne
ABCD2	ALDL1, ALDR	12q11	Peroxisomes		Transport d'acides gras
ABCD3	PXMP1, PMP70	1p22.1	Peroxisomes		Transport d'acides gras
ABCD4	PMP69, P70R	14q24.3	Peroxisomes		Transport d'acides gras
ABCE1	OABP, RNS4I	4q31.31	Ovaires, testicules, rate		Inhibiteurs de la ribonucléase L
ABCF1	ABC50	6p21.1	Tous tissus		NR
ABCF2		7q36.1	Tous tissus		NR
ABCF3		3q27.1	Tous tissus		NR
ABCG1	ABC8, White	21q22.3	Cerveau, rate, poumon		Transport de cholestérol
ABCG2	MXR, BCRP	4q22	Placenta, Sein, Foie, intestins	A	MDR
ABCG4	White2	11q23	Macrophages, cerveau, œil, rate		NR
ABCG5	White3	2p21	Foie, intestin grêle	A	Transport des stérols
ABCG8		2p21	Foie, intestin grêle	A	Transport des stérols

1.2.3. Topologie, structure et mode d'action

Les transporteurs ABC ont en général une organisation structurale commune comprenant 4 domaines [21]:

- ✓ Deux domaines transmembranaires hydrophobes ou TMD (TransMembrane Domain)
- ✓ Deux domaines cytoplasmiques hydrophiles de fixation des nucléotides ou NBD (Nucleotide Binding Domain)

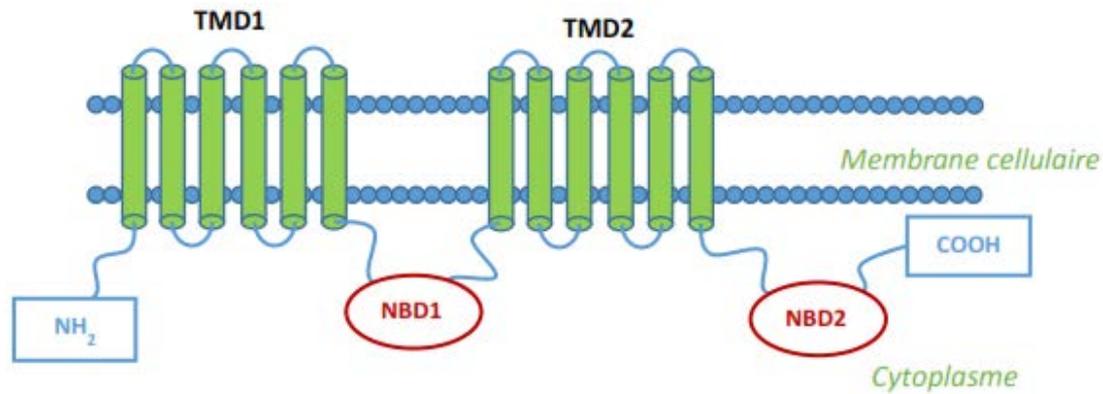


Figure 2.1.3 : Topologie des transporteurs ABC.

1.2.3.1. Les domaines transmembranaires (TMD)

Ils sont constitués d'hélices α transmembranaires. Chez les exportateurs entiers, on dénombre le plus souvent deux TMDs de 6 hélices chacun, reliés par des boucles. Chez les importateurs, le nombre d'hélices est plus variable. De nombreuses études montrent que les TMDs interviennent dans la spécificité de fixation et de translocation des substrats.

1.2.3.2. Les domaines de fixation des nucléotides (NBD)

Les domaines de fixation de nucléotides sont hydrophiles et interagissent avec les boucles intracellulaires des TMDs. Ils fixent et hydrolysent l'ATP, ce qui permet la translocation des substrats. La structure de plus de 50 NBDs a été déterminée, notamment celle de HisP chez *E. coli* [22]. Ces domaines sont hautement conservés chez tous les transporteurs ABC. Il existe notamment trois motifs consensus :

- ✓ **Le motif A de Walker** (GXXXXGKS/T), qui interagit avec la chaîne phosphate de l'ATP ou de l'ADP [23-26].
- ✓ **Le motif B de Walker** (hhhhD, où h est un résidu hydrophobe) et le résidu aspartate forment une liaison de coordination avec le Mg^{+2} [23,26].
- ✓ **La signature S** des transporteurs ABC (LSGGQ), aussi appelée C-loop [27].
- ✓ **La boucle H** impliquée dans la réaction catalytique d'hydrolyse de l'ATP [28].
- ✓ **La boucle D** permet l'interaction entre les 2 NBDs pendant la formation du complexe liant l'ATP et l'ion magnésium [29].
- ✓ **La boucle Q** relie les deux lobes des NBDs et est impliquée dans la transmission d'énergie aux TMDs [30].
- ✓ **La boucle A** aide à positionner l'ATP dans le site catalytique grâce aux interactions entre les noyaux aromatiques du résidu tyrosine et de l'ATP [29].

1.2.4. Mécanisme de transport des protéines ABC

La translocation des substrats d'un côté à l'autre de la membrane plasmique nécessite une transduction de l'énergie des NBD vers les TMD. Il a été montré que la fixation de l'ATP sans hydrolyse est suffisante pour induire des changements de conformation dans les TMD de P-gp [31] et d'ABCG2 [32], ainsi que pour diminuer l'affinité pour les substrats [33].

Plusieurs modèles tentent d'expliquer ce mécanisme de transport. Le plus couramment utilisé est « l'ATP switch model » [34] (*Figure 2.1.4*), dont on peut décrire les étapes comme suit :

- ✓ Etape I : fixation du substrat sur les TMD, qui augmente l'affinité du transporteur pour l'ATP et provoque le passage de la conformation ouverte vers la conformation fermée du dimère.
- ✓ Etape II : le changement conformationnel expose le site de fixation des drogues du côté extracellulaire. Le substrat est libéré.
- ✓ Etape III : l'ATP est hydrolysé.
- ✓ Etape IV : le dimère reprend sa conformation ouverte.

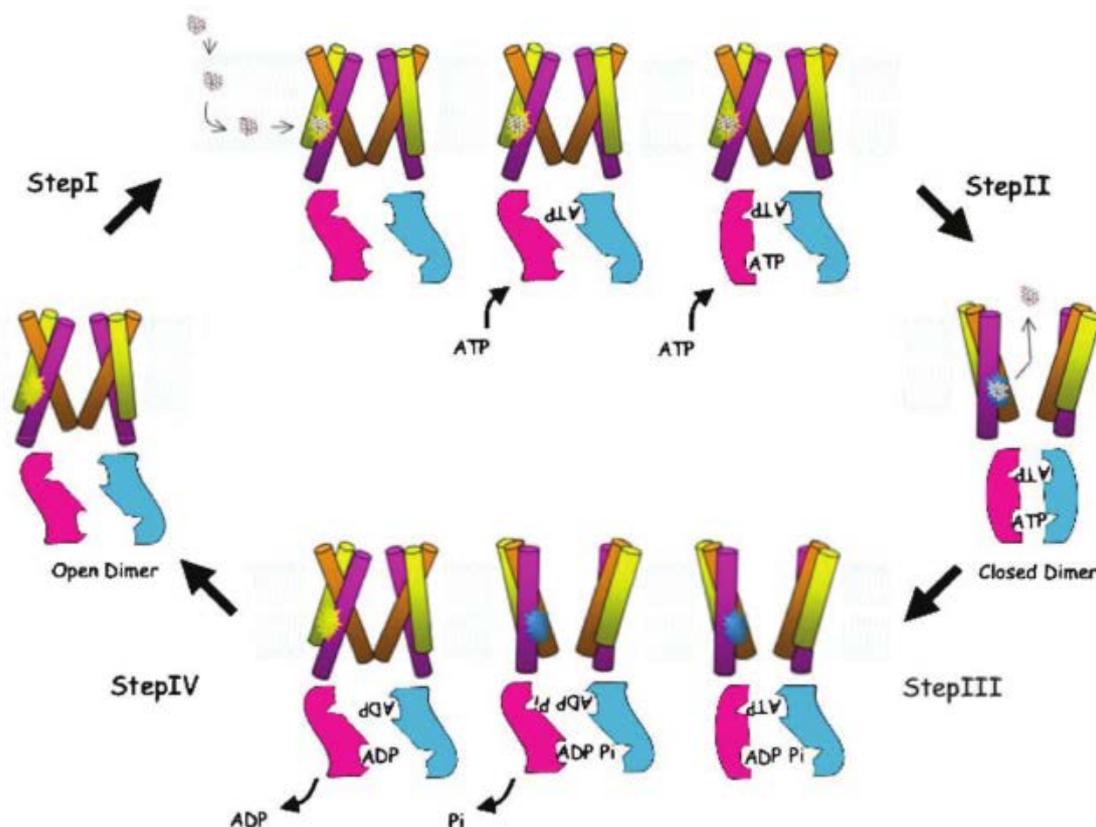


Figure 2.1.4 : Modèle de transport des drogues "ATP switch model".

En jaune et orange sont représentés les deux TMDs et en rose et bleu les deux NBDs.

1.2.5. Pathologies associées aux transporteurs ABC humains

1.2.5.1. Les pathologies génétiques

Les transporteurs ABC humains sont impliqués dans l'export cellulaire d'un grand nombre de molécules incluant le cholestérol et les stérols, des lipides et des dérivés de l'acide rétinoïque, de l'acide biliaire, du fer, des nucléosides ou de peptides. L'altération du transport de l'une de ces substances conduit à un grand nombre de maladies génétiques (*Tableau 2.1.2*).

De plus, certains transporteurs ABC humains, exprimés dans la région du cerveau, sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Les symptômes de cette maladie ont pour origine l'accumulation de peptides β -amyloïdes dans les cellules neuronales. Cette accumulation, issue d'un dérèglement de la formation ou de la dégradation de ces peptides, peut être due à certains transporteurs ABC impliqués de manière directe ou indirecte. Parmi ces transporteurs, on retrouve ABCA1/A2, ABCB1, ABCC1, ABCG1/G2/G4 [35] et plus récemment ABCA7 [36].

Tableau 2.1.2 : Maladies génétiques associées aux transporteurs ABC.

<i>Nom commun</i>	<i>Nomenclature HUGO</i>	<i>Maladie associée</i>
ABC1	ABCA1	Maladie de Tangier [37,38]
ABCR	ABCA3	Syndrome de la cataracte-microcornée [39]
	ABCA4	Maladie de Stargardt/ Dégénérescence maculaire liée à l'âge [40]
	ABCA12	Ichtyose congénitale [41,42]
	ABCA13	Maladies psychiatriques [43]
TAP1/2	ABCB2/3	Immunodéficiences [44,45]
SPGP/MDR2	ABCB4/B11	Cholestase intrahépatique familiale progressive [46,47]
	ABCB6	Dyschromatose universelle héréditaire [48]
ABC7	ABCB7	Anémie sidéroblastique et ataxie [49]
MRP2	ABCC2	Syndrome de Dubin-Johnson [50]
MRP6	ABCC6	Pseudoxanthome élastique [51]
CFTR	ABCC7	Mucoviscidose [52]
SUR1/2	ABCC8/9	Hyperinsulinisme familial [53,54]
ALD	ABCD1	Adrénoleucodystrophie [55]
PMP70	ABCD3	Syndrome de Zellweger [56]
BCRP	ABCG2	Goutte [57,58]
	ABCG5-G8	Sitostérolémie [59,60]

1.2.5.2. Les transporteurs ABC impliqués dans le phénotype MDR

Certains transporteurs ABC sont largement exprimés dans le foie, le placenta et au sein de la barrière hémato-encéphalique où ils sont impliqués dans la détoxification contre des molécules organiques hydrophobes [61]. Cependant, lorsque ces transporteurs sont surexprimés au sein des membranes plasmiques des cellules cancéreuses, ils sont alors capables de transporter activement les agents anticancéreux, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire et donc leur efficacité et conduisant à l'échec du traitement par chimiothérapie. Ce mécanisme de résistance a été décrit pour la première fois en 1973 par l'équipe de *Dano* qui a observé un transport massif de daunomycine au sein de cellules cancéreuses résistantes de l'ascite du carcinome d'Ehrlich [62].

Le premier transporteur impliqué dans le phénotype MDR identifié est la **glycoprotéine P**, appelée aussi P-gp, ABCB1 ou MDR, découvert par l'équipe de *Juliano* en 1976 [63]. La seconde protéine identifiée est la protéine codant pour le gène ABCC1 appelée **Multidrug resistance associated protein 1** ou **MRP1** et découverte par l'équipe de *Code* en 1992 [64]. Par la suite, tous les transporteurs appartenant à la sous-famille C, à l'exception d'ABCC6 et ABCC12 se sont révélés être impliqués dans le phénotype MDR [65]. Pour finir, la dernière protéine à être impliquée dans le phénomène de chimiorésistance est la protéine **ABCG2** ou **BCRP** (Breast Cancer Resistance Protein) découverte par plusieurs équipes vers la fin des années 90 [66-68].

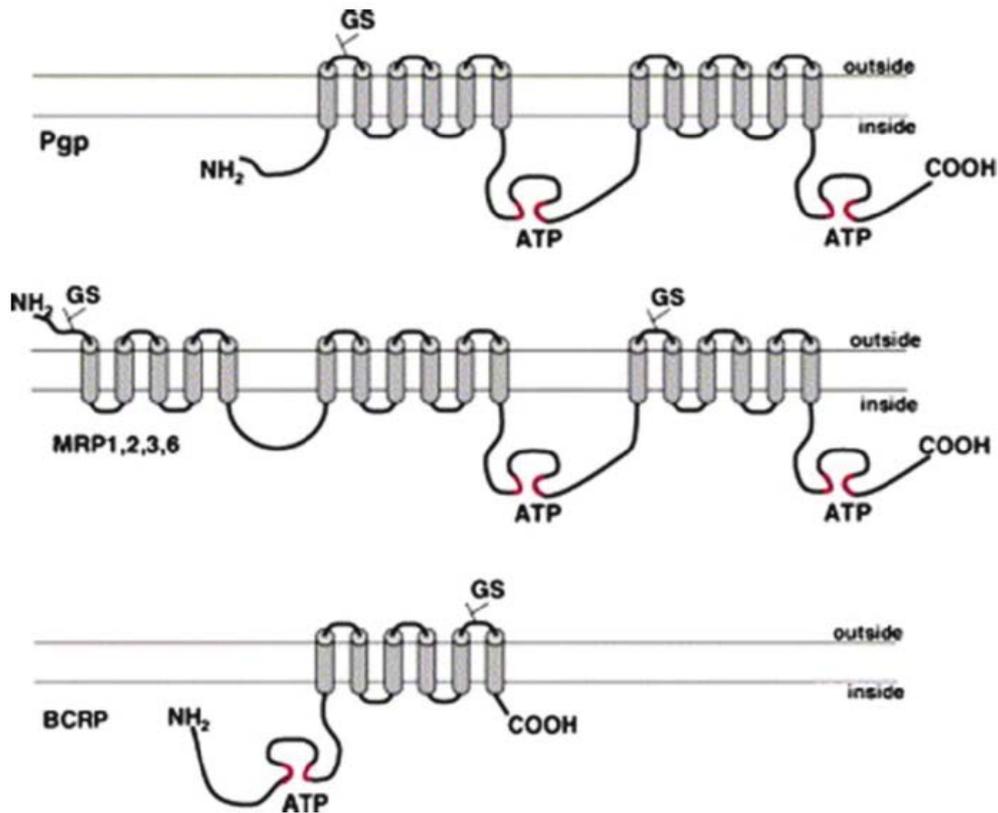


Figure 2.1.5 : Topologie des transporteurs ABC MDR.

1.3. La protéine ABCG2

1.3.1. Découverte d'ABCG2

La protéine ABCG2 a été découverte en 1998 par trois équipes différentes à quelques mois d'intervalle. En effet, Doyle *et al.* [66] clonent les premiers le gène responsable d'un phénotype de résistance d'une lignée cellulaire de cancer du sein, MCF-7 Adr/Vp. Ils nomment alors la protéine BCRP pour *Breast Cancer Resistance Protein*. La même année, Allikmets *et al.* [67] découvrent le même gène en cartographiant le chromosome 4q22, et le clonent à leur tour. L'expression de ce gène étant importante dans le placenta, la protéine est nommée ABCP pour *ABC transporter in Placenta*. Enfin, le groupe de Susan Bates clone un gène d'une lignée cellulaire de carcinome de colon S1-M1-80 hautement résistante à la mitoxantrone. Ils l'appellent MXR pour *Mitoxantrone Resistance-associated gene* [68].

L'analyse phylogénétique montre que cette protéine appartient à la sous-famille des protéines ABCG, et est donc nommée ABCG2 par la nomenclature HUGO.

1.3.2. Topologie et structure d'ABCG2

ABCG2 est un transporteur de 72 kDa constitué de 655 acides aminés. Deux caractéristiques uniques le distinguent des transporteurs P-gp et MRP1. En premier lieu, ABCG2 est un demi-transporteur composé uniquement d'un seul domaine transmembranaire (TMD) constitué de 6 hélices α transmembranaires et d'un seul domaine nucléotidique cytoplasmique (NBD). Puis, ABCG2 possède une organisation inverse aux autres transporteurs. En effet, le TMD est du côté *C*-terminal tandis que le NBD est du côté *N*-terminal (**Figure 2.1.6**). Ces caractéristiques propres à ABCG2 indiquent que le mécanisme de transport de cette protéine diffère des protéines P-gp et MRP1 [69].

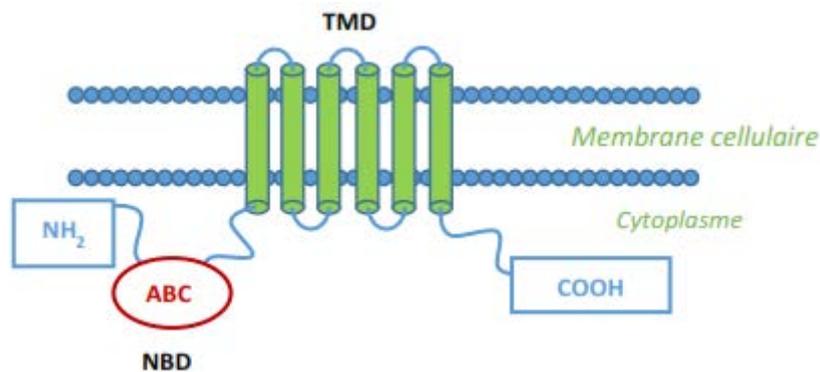


Figure 2.1.6 : Topologie générale d'ABCG2.

La structure 3D haute résolution de la protéine n'ayant pas encore été résolue, les modèles par homologie de séquence demeurent les seules structures utilisées dans l'interprétation des données expérimentales et dans la compréhension du mode d'action de la protéine. Ils ont été mis au point à partir de modèles existants et représentent différentes conformations de la protéine, chacune orientée vers l'espace intracellulaire, l'une ouverte sans substrat issue de la structure tridimensionnelle de MsbA d'*Escherichia coli*, la seconde fermée avec substrat, développée à partir du modèle de la P-gp murine (**Figure 2.1.7**) [70,71].

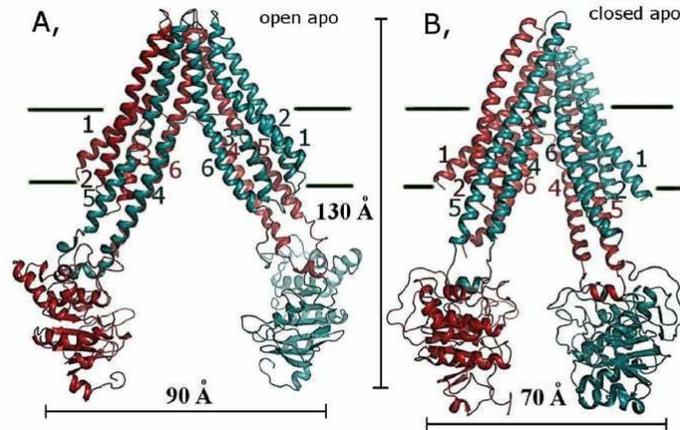


Figure 2.1.7 : Modèle d'ABCG2 construit par analogie, dans une conformation ouverte sans substrat (à gauche) issue de *MsbA* et dans une conformation fermée avec substrat (à droite) issue du modèle de la *P-gp* murine.

Ces deux conformations sont orientées vers l'espace intracellulaire.

1.3.3. La dimérisation

La présence de 2 NDB étant indispensable à l'hydrolyse de l'ATP [28], nous pouvons supposer que la forme minimale fonctionnelle d'ABCG2 est un dimère, ce qui a effectivement été montré en 2001 en cellules d'insectes *Sf9* [72]. La dimérisation d'ABCG2 s'effectue au cours d'une étape précoce de la biosynthèse dans le réticulum endoplasmique [73].

Trois cystéines localisées au niveau extracellulaire sont impliquées dans la formation de ponts disulfures. Seule la cystéine 603 est impliquée dans la dimérisation par formation d'un pont disulfure intermoléculaire, les 2 autres formant un pont disulfure intramoléculaire (**Figure 2.1.8**). Cependant, ce pont intermoléculaire n'est indispensable ni à l'expression ni à la fonction de la protéine [74-76].

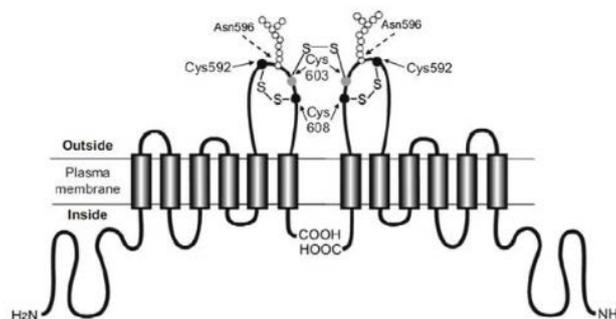


Figure 2.1.8 : Résidus de cystéines impliqués dans la dimérisation d'ABCG2.

Les cystéines 603 de chaque monomère interviennent dans la dimérisation du transporteur en formant un pont disulfure intermoléculaire. Les cystéines 592 et 608 forment quant à elles, un pont disulfure intramoléculaire nécessaire à la stabilisation de la protéine.

Cette cystéine 603 n'est pas la seule responsable de la dimérisation du transporteur dans des cellules intactes [77]. ABCG2 contient dans son TM1 un motif de dimérisation GXXXG, connu pour être impliqué dans la dimérisation des protéines membranaires telle que la glycophorine A [78]. Des études menées par *Polgar et al.* [73,79] ne permettent pas d'affirmer avec certitude que ce motif soit impliqué dans la dimérisation d'ABCG2 mais leurs résultats le suggèrent fortement.

Enfin, il a été rapporté que le résidu G553 situé sur le TM5 serait effectivement impliqué dans la dimérisation d'ABCG2 [80].

1.3.4. Localisation

1.3.4.1. Tissulaire

ABCG2 est exprimée physiologiquement dans de nombreux tissus de l'organisme. Elle est particulièrement abondante dans le foie, les intestins, le placenta, la barrière hématoencéphalique, la glande mammaire et les cellules souches [66,81-83]. En revanche, elle est absente de certains tissus, comme le cœur, les poumons et les reins. La **Figure 2.1.9** récapitule les principaux sites d'expression de la protéine ABCG2.

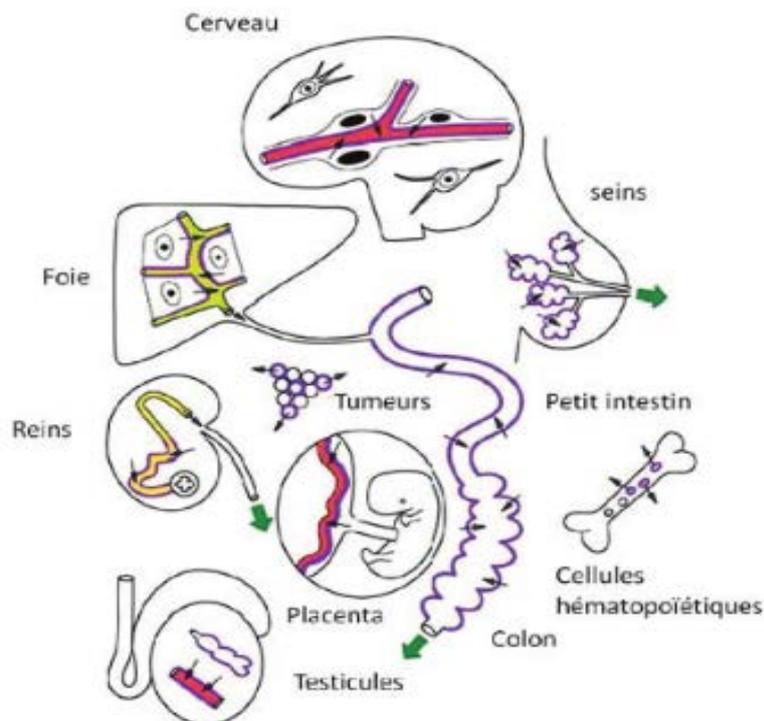


Figure 2.1.9 : Localisation tissulaire schématique d'ABCG2.

Les lignes violettes symbolisent la localisation d'ABCG2. Les flèches noires indiquent la direction du transport réalisé par ABCG2. La flèche verte indique le flux des substrats d'ABCG2. ABCG2 est localisé principalement au niveau des tissus excréteur (intestin, reins, foie) ou au niveau des barrières de protection (cerveau, placenta, testicules,...).

1.3.4.2. Cellulaire

L'expression d'ABCG2 est essentiellement localisée à la membrane plasmique, du côté apical des cellules polarisées [84-86]. Dans une moindre mesure, d'autres études ont mis en évidence l'expression de la protéine dans les lysosomes [87] et plus récemment au niveau de la membrane interne de la mitochondrie [88].

1.3.5. Rôles physiologiques d'ABCG2

Outre son implication dans la résistance à de multiples médicaments, ABCG2 possède des rôles physiologiques essentiels. De même qu'ABCB1, ABCG2 a principalement une fonction de protection des organes.

1.3.5.1. Barrières hémato-tissulaire

Barrière hémato-encéphalique (BHE) : les études sur le rôle d'ABCG2 dans la BHE sont contradictoires. Certaines, comme celle de *Cisternino et al.* [89] s'accordent sur un rôle protecteur d'ABCG2 tandis que l'étude de *Lee et al.* [90] proposent un rôle limité pour cette protéine. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait qu'ABCB1 est prédominant dans la BHE. Ainsi, les composés qui sont des substrats des 2 transporteurs seront d'abord transportés par celui-ci. ABCG2 intervient, quant à lui pour exporter des composés non pris en charge par ABCB1 ou lors d'une saturation de ce transporteur [91].

Barrière hémato-placentaire : ABCG2 est exprimé dans les syncytiotrophoblastes du placenta. Il transporte les composés du fœtus au placenta, protégeant ainsi le fœtus de composés toxiques [92-94].

Barrière hémato-testiculaire : ABCG2 a également une fonction de protection à ce niveau en limitant la pénétration de composés exogènes dans les testicules [95,96].

1.3.5.2. Intestins-colon-foie-reins

ABCG2 possède ici, un rôle dans l'excrétion des composés toxiques endogènes ou exogènes [86]. *Jonker et al.* [93] avaient déjà montré, en 2000, qu'ABCG2 module la biodisponibilité du topotécan, administré oralement, par un transport actif de cette molécule vers la lumière intestinale et dans la bile. Ce rôle dans l'élimination de certains médicaments a depuis été démontré en clinique [97].

1.3.5.3. Glandes mammaires

L'expression d'ABCG2 dans les glandes mammaires augmente fortement au cours de la lactation [98]. Nous savons qu'il participe à l'excrétion dans le lait de certaines vitamines, telle que la vitamine B2 ou riboflavine [99]. Cependant, il permet également le passage de

molécules toxiques dans le lait, exposant ainsi l'enfant à celles-ci ; le rôle d'ABCG2 dans les glandes mammaires doit donc être éclairci par de nouvelles études.

1.3.5.4. Cellules souches

ABCG2 est un marqueur d'une population particulière de cellules souches hématopoïétiques, la « side-population (SP) » [83]. ABCG2 pourrait, ici, prévenir l'accumulation de molécules nécessaires à la différenciation des cellules souches.

Enfin, en 2008, un rôle protecteur d'ABCG2 dans les cellules souches a été suggéré. En effet, sa capacité à expulser la protoporphyrine IX dans les cellules souches ES protège ces dernières de l'accumulation de ce composé toxique [100]. La même année, il a été montré qu'ABCG2 protège les cellules SP en cas de stress oxydatif [101].

1.3.6. Les inhibiteurs d'ABCG2

Depuis sa découverte, différentes générations d'inhibiteurs d'ABCG2, de structures chimiques très différentes, ont été mis au point [102].

De nombreux inhibiteurs de la protéine P-gp s'avérant inhiber également ABCG2, l'une des premières stratégies mise en place a été le développement de nouveaux inhibiteurs spécifiques et non compétitifs d'ABCG2 à partir d'inhibiteurs connus de la P-gp. Il s'agit des inhibiteurs de première génération. En effet, les études de l'élaclidar (GF120918) et du tariquidar (XR9576) ont révélé que ces inhibiteurs connus de la P-gp étaient également capables d'inhiber ABCG2 [103]. On peut également citer d'autres inhibiteurs tels que la cyclosporine A, le tacrolimus ou le sirolimus, agents immunosuppresseurs découverts en 1970 (*Figure 2.1.10*) [104,105].

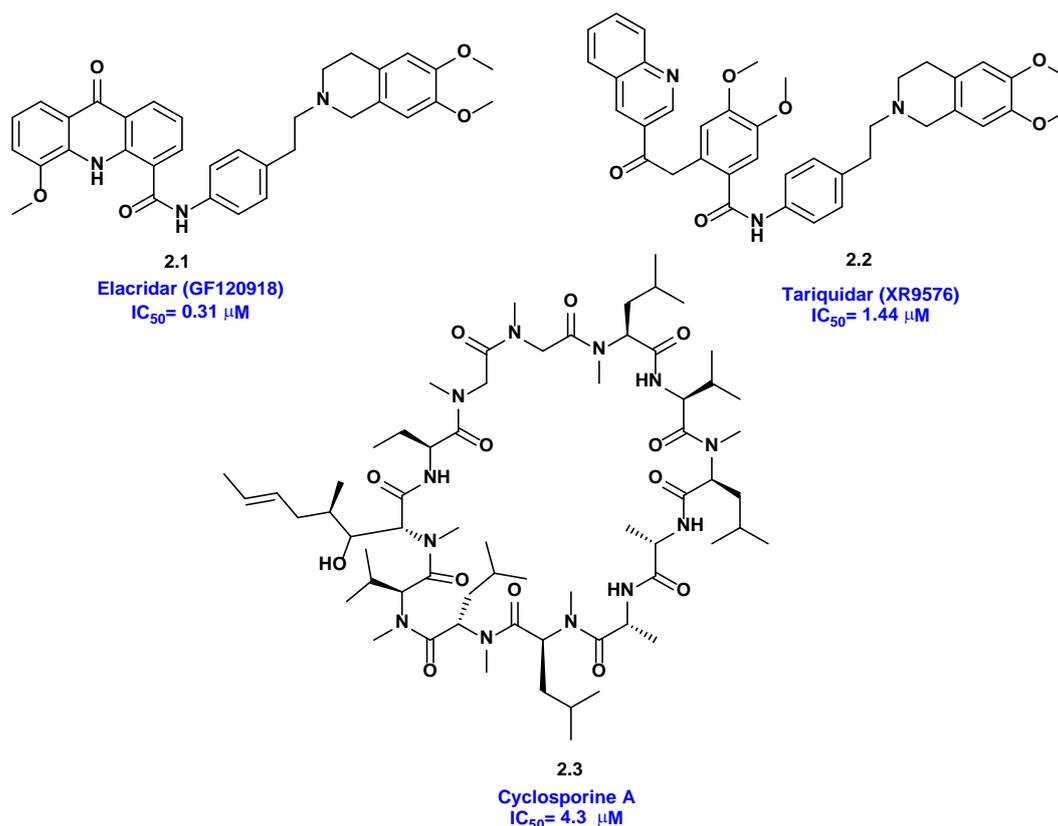


Figure 2.1.10 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 1^{ère} génération.

La seconde génération d'inhibiteurs d'ABCG2 comprend les analogues de la Fumitremorgin C (FTC) [106,107]. La FTC est le premier inhibiteur sélectif d'ABCG2 isolée d'*Aspergillus umigatus*. Cependant sa neurotoxicité ne lui permet pas d'atteindre le stade clinique. Afin de s'affranchir de cette toxicité, des analogues indolyldicétopipérazines ont été mis au point. Parmi eux on peut citer la tryprostatine A [108] ou encore le Ko143 qui se révèle être un excellent inhibiteur in vitro, malgré une faible cytotoxicité résiduelle (Figure 2.1.11) [109,110].

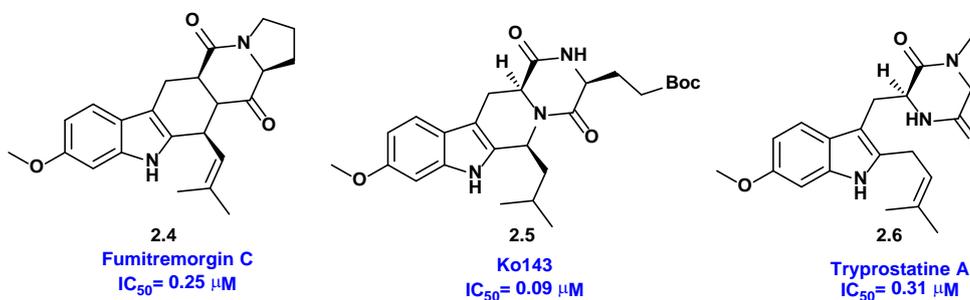


Figure 2.1.11 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 2^{nde} génération.

La troisième génération rassemble des dérivés de flavonoïdes [111], des roténoïdes naturels [112] et des inhibiteurs de kinase [113] qui se sont révélés être des inhibiteurs d'ABCG2 malgré le manque de sélectivité et/ou des problèmes de toxicité (**Figure 2.1.12**).

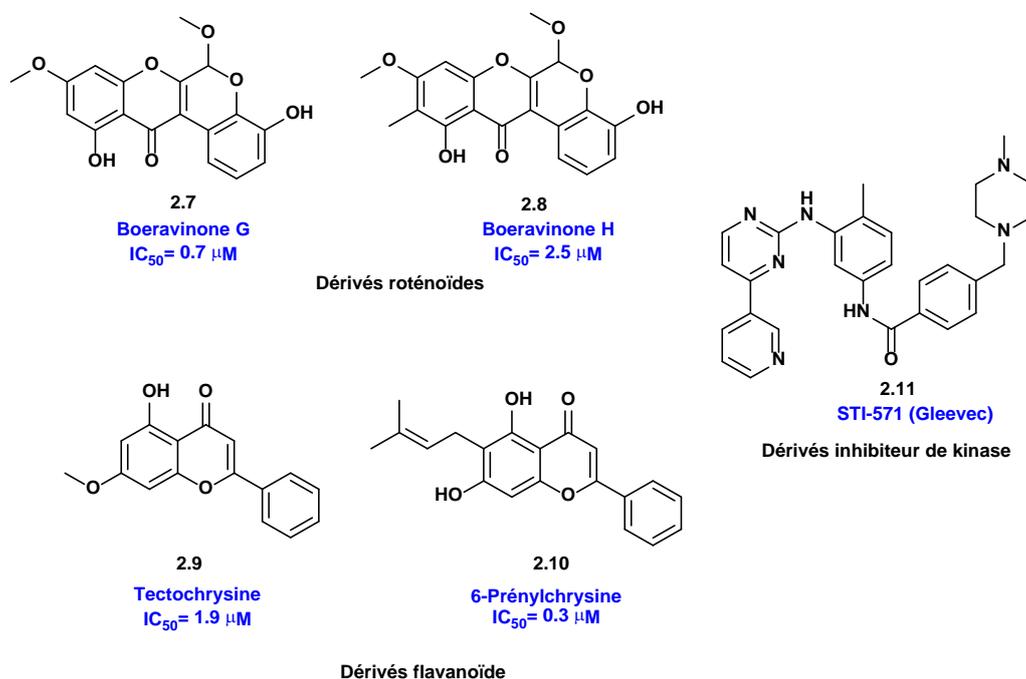


Figure 2.1.12 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 3^{ème} génération.

De plus, des dérivés issus de série pipérazinochromones N-substituées, tels que le 2-(4-nbutylpipérazin-1-ylcarbonyl)-5-hydroxychromone (**2.12a**) ou issus de série des phénylalkylaminobenzopyranones tels que la 2-[N-(4-méthoxyphényléthylaminocarbonyl)]-5-hydroxychromone (**2.12b**) et la 2-[N-(3,4-diméthoxyphényléthylaminocarbonyl)]-5-hydroxychromone (**2.12c**), se sont également révélés être des inhibiteurs d'ABCG2 (**Figure 2.1.13**) [114].

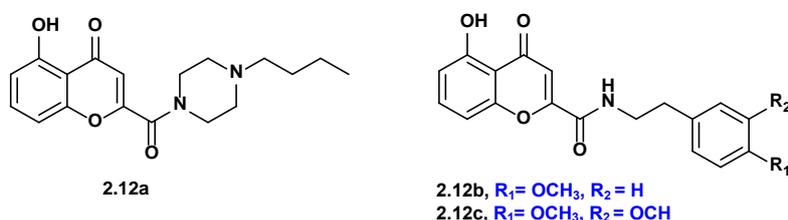


Figure 2.1.13 : Structures des inhibiteurs 212(a-c).

La dernière génération est une série de composés issus de modulations chimiques de molécules connues pour leur affinité envers les protéines MDR. Il s'agit de molécules actives et sélectives d'ABCG2. Parmi ces composés, on retrouve des dérivés méthoxy-stilbènes

[115], des dérivés sélectifs du tariquidar [116] et des dérivés de chalcones (**Figure 2.1.14**) [117,118].

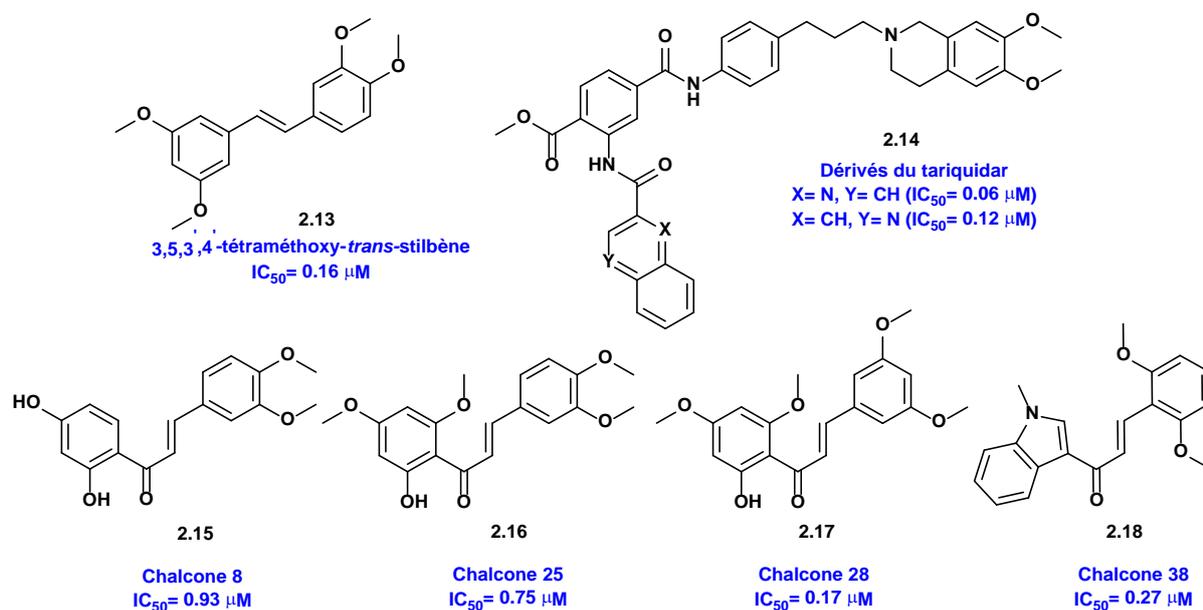


Figure 2.1.14 : Inhibiteurs d'ABCG2 de 4^{ème} génération.

Ces dernières années, de nouveaux inhibiteurs ont été mis au point tels que des indéno[1,2-*b*]indoles issus d'inhibiteurs de la protéine kinase CK2 [119], des dérivés du HM3018, inhibiteur de la P-gp [120], des dérivés quinazolines [121], des chalcones substituées avec un groupement quinoxaline [122] et des chalcones symétriques (**Figure 2.1.15**) [123].

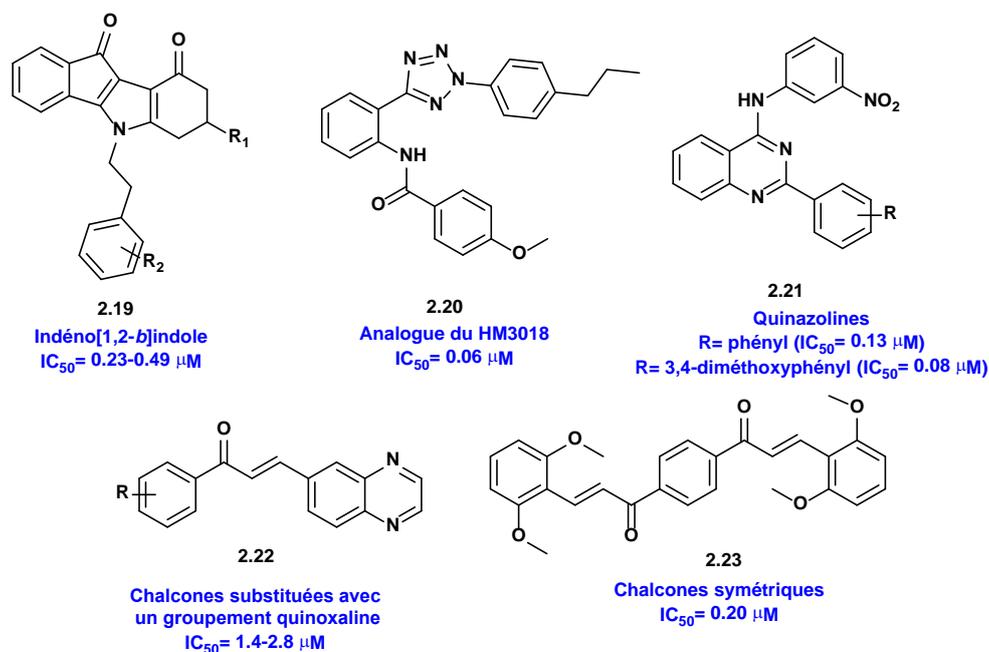


Figure 2.1.15 : Inhibiteurs récents d'ABCG2.

Cependant, malgré les efforts mis en place afin de trouver de nouveaux inhibiteurs actifs d'ABCG2, des problèmes de sélectivité et de toxicité subsistent. Notre travail de thèse est basé à la synthèse de nouveaux inhibiteurs actifs et sélectifs d'ABCG2.

Références bibliographiques

- [1] Biedler, J. L. Riehm, H. *Cancer Res.* **1970**, *30*, 1174.
- [2] Gillet, J. P. Gottesman, M. M. *Drug Resist Updat.* **2012**, *15*, 2.
- [3] Guengerich, F. P. *The AAPS journal.* **2006**, *8*, 101.
- [4] Marre, F. Sanderink, G. J. de Sousa, G. Gaillard, C. Martinet, M. Rahmani, R. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 1296.
- [5] Engels, F. K. Ten Tije, A. J. Baker, S. D. Lee, C. K. Loos, W. J. Vulto, A. G. Verweij, J. Sparreboom, A. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2004**, *75*, 448.
- [6] Garcia-Martin, E. Pizarro, R. M. Martinez, C. Gutierrez-Martin, Y. Perez, G. Jover, R. Agundez, J. A. *Pharmacogenomics.* **2006**, *7*, 575.
- [7] Backos, D. S. Franklin, C. C. Reigan, P. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *83*, 1005.
- [8] Hao, X. Y. Bergh, J. Brodin, O. Hellman, U. Mannervik, B. *Carcinogenesis.* **1994**, *15*, 1167.
- [9] Nitiss, J. L. Vilalta, P. M. Wu, H. McMahon, J. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *46*, 773.
- [10] Levine, A. J. *Cell.* **1997**, *88*, 323.
- [11] Walton, M. I. Whyson, D. O'Connor, P. M. Hockenbery, D. Korsmeyer, S. J. Kohn, K. W. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1853.
- [12] Allouche, M. Bettaieb, A. Vindis, C. Rouse, A. Grignon, C. Laurent, G. *Oncogene.* **1997**, *14*, 1837.
- [13] Lucibello, M. Gambacurta, A. Zonfrillo, M. Pierimarchi, P. Serafino, A. Rasi, G. Rubartelli, A. Garaci, E. *Exp. Cell Res.* **2011**, *317*, 2479.
- [14] Henikoff, S. Greene, E. A. Pietrokovski, S. Bork, P. Attwood, T. K. Hood, L. *Science.* **1997**, *278*, 609.
- [15] Higgins, C. F. *Annu. Rev. Cell Biol.* **1992**, *8*, 67113.
- [16] Linton, K. J. Higgins, C. F. *Mol. Microbiol.* **1998**, *28*, 5.
- [17] Bauer, B. E. Wolfger, H. Kuchler, K. *Biochim. Biophys. Acta.* **1999**, *1461*, 217.
- [18] Dean, M. Rzhetsky, A. Allikmets, R. *Genome. Res.* **2001**, *11*, 1156.

- [19] (a) Dassa, E. Bouige, P. *Res. Microbiol.* **2001**, *152*, 211; (b) Desuzinges-Mandon, E. *Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I*, **2010**, Français. <NNT : 2010LYO10236>. <tel-00868903>.
- [20] Klein, I. Sarkadi, B. Váradi, A. *Biochim. Biophys. Acta.* **1999**, *1461*, 237.
- [21] Kos, V. Ford, R. C. *Cell Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 3111.
- [22] Hung, L. W. Wang, I. X. Nikaido, K. Liu, P. Q. Ames, G. F. Kim, S. H. *Nature.* **1998**, *396*, 703.
- [23] Walker, J. E. Saraste, M. Runswick, M. J. Gay, N. J. *EMBO J.* **1982**, *1*, 945.
- [24] Chen, J. Lu, G. Lin, J. Davidson, A. L. Quioco, F. A. *Mol. Cell.* **2003**, *12*, 651.
- [25] Gaudet, R. Wiley, D. C. *EMBO J.* **2001**, *20*, 4964.
- [26] Karpowich, N. Martsinkevich, O. Millen, L. Yuan, Y. R. Dai, P. L. MacVey, K. Thomas, P. J. Hunt, J. F. *Structure.* **2001**, *9*, 571.
- [27] Schmitt, L. Tampé, R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, *12*, 754.
- [28] Smith, P. C, Karpowich, N. Millen, L. Moody, J. E. Rosen, J. Thomas, P. J. Hunt, J. F. *Mol. Cell.* **2002**, *10*, 139.
- [29] Jones, P. M. O'Mara, M. L. George, A. M. *Trends. Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 520.
- [30] Jones, P. M. George, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2002**, *99*, 12639.
- [31] Rosenberg, M. F. Velarde, G. Ford, R. C. Martin, C. Berridge, G. Kerr, I. D. Callaghan, R. Schmidlin, A. Wooding, C. Linton, K. J. Higgins, C. F. *EMBO J.* **2001**, *20*, 5615.
- [32] McDevitt, C. A. Collins, R. F. Conway, M. Modok, S. Storm, J. Kerr, I. D. Ford, R. C. Callaghan, R. *Structure.* **2006**, *14*, 1623.
- [33] Martin, C. Berridge, G. Mistry, P. Higgins, C. Charlton, P. Callaghan, R. *Biochemistry.* **2000**, *39*, 11901.
- [34] Higgins, C. F. Linton, K. J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 918.
- [35] (a) Abuznait, A. H. Kaddoumi, A. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 820; (b) Gauthier, C. *Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I*, **2014**, Français. <NNT : 2014LYO10045>. <tel-00995077>.

- [36] Liao, Y. C. Lee, W. J. Hwang, J. P. Wang, Y. F. Tsai, C. F. Wang, P. N. Wang, S. J. Fuh, J. L. *Neurobiol. Aging.* **2014**, *35*, 2423.e7.
- [37] Brooks-Wilson, A. Marcil, M. Clee, S. M. Zhang, L. H. Roomp, K. van Dam, M. Yu, L. Brewer, C. Collins, J. A. Molhuizen, H. O. Loubser, O. Ouelette, B. F. Fichter, K. Ashbourne-Excoffon, K. J. Sensen, C. W. Scherer, S. Mott, S. Denis, M. Martindale, D. Frohlich, J. Morgan, K. Koop, B. Pimstone, S. Kastelein, J. J. Genest, J., Jr. Hayden, M. R. *Nat. Genet.* **1999**, *22*, 336.
- [38] Rust, S. Rosier, M. Funke, H. Real, J. Amoura, Z. Piette, J. C. Deleuze, J. F. Brewer, H. B. Duverger, N. Deneffe, P. Assmann, G. *Nat. Genet.* **1999**, *22*, 352.
- [39] Chen, P. Dai, Y. Wu, X. Wang, Y. Sun, S. Xiao, J. Zhang, Q. Guan, L. Zhao, X. Hao, X. Wu, R. Xie, L. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2014**, *55*, 8031.
- [40] Allikmets, R. Singh, N. Sun, H. Shroyer, N. F. Hutchinson, A. Chidambaram, A. Gerrard, B. Baird, L. Stauffer, D. Peiffer, A. Rattner, A. Smallwood, P. Li, Y. Anderson, K. L. Lewis, R. A. Nathans, J. Leppert, M. Dean, M. Lupski, J. R. *Nat. Genet.* **1997**, *15*, 236.
- [41] Akiyama, M. *Hum. Mutat.* **2010**, *31*, 1090.
- [42] Goldsmith, T. Fuchs-Telem, D. Israeli, S. Sarig, O. Padalon-Brauch, G. Bergman, R. Indelman, M. Sprecher, E. Noursbeck, J. *Exp. Dermatol.* **2013**, *22*, 251.
- [43] Knight, H. M. Pickard, B. S. Maclean, A. Malloy, M. P. Soares, D. C. McRae, A. F. Condie, A. White, A. Hawkins, W. McGhee, K. van Beck, M. MacIntyre, D. J. Starr, J. M. Deary, I. J. Visscher, P. M. Porteous, D. J. Cannon, R. E. St Clair, D. Muir, W. J. Blackwood, D. H. *Am. J. Hum. Genet.* **2009**, *85*, 833.
- [44] Momburg, F. Roelse, J. Howard, J. C. Butcher, G. W. Hammerling, G. J. Neefjes, J. J. *Nature.* **1994**, *367*, 648.
- [45] Powis, S. J. Townsend, A. R. Deverson, E. V. Bastin, J. Butcher, G. W. Howard, J. C. *Nature.* **1991**, *354*, 528.
- [46] De Vree, J. M. Jacquemin, E. Sturm, E. Cresteil, D. Bosma, P. J. Aten, J. Deleuze, J. F. Desrochers, M. Burdelski, M. Bernard, O. Oude Elferink, R. P. Hadchouel, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 282.
- [47] Strautnieks, S. S. Bull, L. N. Knisely, A. S. Kocoshis, S. A. Dahl, N. Arnell, H. Sokal, E. Dahan, K. Childs, S. Ling, V. Tanner, M. S. Kagalwalla, A. F. Nemeth, A. Pawlowska, J.

- Baker, A. Mieli-Vergani, G. Freimer, N. B. Gardiner, R. M. Thompson, R. J. *Nat. Genet.* **1998**, *20*, 233.
- [48] Zhang, C. Li, D. Zhang, J. Chen, X. Huang, M. Archacki, S. Tian, Y. Ren, W. Mei, A. Zhang, Q. Fang, M. Su, Z. Yin, Y. Liu, D. Chen, Y. Cui, X. Li, C. Yang, H. Wang, Q. Wang, J. Liu, M. Deng, Y. *J. Invest. Dermatol.* **2013**, *133*, 2221.
- [49] Allikmets, R. Raskind, W. H. Hutchinson, A. Schueck, N. D. Dean, M. Koeller, D. M. *Hum. Mol. Genet.* **1999**, *8*, 743.
- [50] Paulusma, C. C. Bosma, P. J. Zaman, G. J. Bakker, C. T. Otter, M. Scheffer, G. L. Scheper, R. J. Borst, P. Oude Elferink, R. P. *Science.* **1996**, *271*, 1126.
- [51] Ringpfeil, F. Lebwohl, M. G. Uitto, J. *J. Invest. Dermatol.* **2000**, *115*, 332.
- [52] Cant, N. Pollock, N. Ford, R. C. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2014**, *52*, 15.
- [53] Bryan, J. Aguilar-Bryan, L. *Biochim. Biophys. Acta.* **1999**, *1461*, 285.
- [54] Thomas, P. M. Cote, G. J. Wohllk, N. Haddad, B. Mathew, P. M. Rabl, W. Aguilar-Bryan, L. Gagel, R. F. Bryan, J. *Science.* **1995**, *268*, 426.
- [55] Watkins, P. A. Gould, S. J. Smith, M. A. Braiterman, L. T. Wei, H. M. Kok, F. Moser, A. B. Moser, H. W. Smith, K. D. *Am. J. Hum. Genet.* **1995**, *57*, 292.
- [56] Gartner, J. Moser, H. Valle, D. *Nat. Genet.* **1992**, *1*, 16.
- [57] Dehghan, A. Kottgen, A. Yang, Q. Hwang, S. J. Kao, W. L. Rivadeneira, F. Boerwinkle, E. Levy, D. Hofman, A. Astor, B. C. Benjamin, E. J. van Duijn, C. M. Witteman, J. C. Coresh, J. Fox, C. S. *Lancet.* **2008**, *372*, 1953.
- [58] Kolz, M. Johnson, T. Sanna, S. Teumer, A. Vitart, V. Perola, M. Mangino, M. Albrecht, E. Wallace, C. Farrall, M. Johansson, A. Nyholt, D. R. Aulchenko, Y. Beckmann, J. S. Bergmann, S. Bochud, M. Brown, M. Campbell, H. Consortium, E. Connell, J. Dominiczak, A. Homuth, G. Lamina, C. McCarthy, M. I. Consortium, E. Meitinger, T. Mooser, V. Munroe, P. Nauck, M. Peden, J. Prokisch, H. Salo, P. Salomaa, V. Samani, N. J. Schlessinger, D. Uda, M. Volker, U. Waeber, G. Waterworth, D. Wang-Sattler, R. Wright, A. F. Adamski, J. Whitfield, J. B. Gyllensten, U. Wilson, J. F. Rudan, I. Pramstaller, P. Watkins, H. Consortium, P. Doering, A. Wichmann, H. E. Study, K. Spector, T. D. Peltonen, L. Volzke, H. Nagaraja, R. Vollenweider, P. Caulfield, M. Wtccc-Illig, T. Gieger, C. *PLoS Genet.* **2009**, *5*, e1000504.

- [59] Berge, K. E. Tian, H. Graf, G. A. Yu, L. Grishin, N. V. Schultz, J. Kwiterovich, P. Shan, B. Barnes, R. Hobbs, H. H. *Science*. **2000**, 290, 1771.
- [60] Lee, M. H. Lu, K. Patel, S. B. *Curr. Opin. Lipidol.* **2001**, 12, 141.
- [61] Gottesman, M. M. Fojo, T. Bates, S. E. *Nature reviews. Cancer*. **2002**, 2, 48.
- [62] Dano, K. *Biochim. Biophys. Acta*. **1973**, 323, 466; Perrotton, T. *Biochimie [q-bio.BM]. Université Claude Bernard - Lyon I*, **2007**, Français. <tel-00340658>.
- [63] Juliano, R. L. Ling, V. *Biochim. Biophys. Acta*. **1976**, 455, 152.
- [64] Cole, S. P. Bhardwaj, G. Gerlach, J. H. Mackie, J. E. Grant, C. E. Almquist, K. C. Stewart, A. J. Kurz, E. U. Duncan, A. M. Deeley, R. G. *Science*. **1992**, 258, 1650.
- [65] Chen, Z. S. Tiwari, A. K. *FEBS J.* **2011**, 278, 3226.
- [66] Doyle, L. A. Yang, W. Abruzzo, L. V. Krogmann, T. Gao, Y. Rishi, A. K. Ross, D. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **1998**, 95, 15665.
- [67] Allikmets, R. Schriml, L. M. Hutchinson, A. Romano-Spica, V. Dean, M. *Cancer Res.* **1998**, 58, 5337.
- [68] Miyake, K. Mickley, L. Litman, T. Zhan, Z. Robey, R. Cristensen, B. Brangi, M. Greenberger, L. Dean, M. Fojo, T. Bates, S. E. *Cancer Res.* **1999**, 59, 8; Arnaud, O. *Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I*, **2011**, Français. <NNT : 2011LYO10091>. <tel-00846207>.
- [69] Bailey-Dell, K. J. Hassel, B. Doyle, L. A. Ross, D. D. *Biochim. Biophys. Acta*. **2001**, 1520, 234.
- [70] Ni, Z. Bikadi, Z. Rosenberg, M. F. Mao, Q. *Curr. Drug. Metab.* **2010**, 11, 603.
- [71] Rosenberg, M. F. Bikadi, Z. Chan, J. Liu, X. Ni, Z. Cai, X. Ford, R. C. Mao, Q. *Structure*. **2010**, 18, 482.
- [72] Ozvegy, C. Litman, T. Szakacs, G. Nagy, Z. Bates, S. Varadi, A. Sarkadi, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 285, 111.
- [73] Polgar, O. Ierano, C. Tamaki, A. Stanley, B. Ward, Y. Xia, D. Tarasova, N. Robey, R. W. Bates, S. E. *Biochemistry*. **2010**, 49, 2235.
- [74] Henriksen, U. Fog, J. U. Litman, T. Gether, U. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 36926.

- [75] Mitomo, H. Kato, R. Ito, A. Kasamatsu, S. Ikegami, Y. Kii, I. Kudo, A. Kobatake, E. Sumino, Y. Ishikawa, T. *Biochem. J.* **2003**, *373*, 767.
- [76] Wakabayashi, K. Nakagawa, H. Adachi, T. Kii, I. Kobatake, E. Kudo, A. Ishikawa, T. *J. Exp. Ther. Oncol.* **2006**, *5*, 205.
- [77] Ni, Z. Mark, M. E. Cai, X. Mao, Q. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *1*, 1.
- [78] Brosig, B. Langosch, D. *Protein Sci.* **1998**, *7*, 1052.
- [79] Polgar, O. Robey, R. W. Morisaki, K. Dean, M. Michejda, C. Sauna, Z. E. Ambudkar, S. V. Tarasova, N. Bates, S. E. *Biochemistry.* **2004**, *43*, 9448.
- [80] Polgar, O. Ozvegy-Laczka, C. Robey, R. W. Morisaki, K. Okada, M. Tamaki, A. Koblos, G. Elkind, N. B. Ward, Y. Dean, M. Sarkadi, B. Bates, S. E. *Biochemistry.* **2006**, *45*, 5251.
- [81] Doyle, L. A. Ross, D. D. *Oncogene.* **2003**, *22*, 7340.
- [82] Faneyte, I. F. Kristel, P. M. Maliepaard, M. Scheffer, G. L. Scheper, R. J. Schellens, J. H. van de Vijver, M. J. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1068.
- [83] Zhou, S. Schuetz, J. D. Bunting, K. D. Colapietro, A. M. Sampath, J. Morris, J. J. Lagutina, I. Grosveld, G. C. Osawa, M. Nakauchi, H. Sorrentino, B. P. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 1028.
- [84] Scheffer, G. L. Maliepaard, M. Pijnenborg, A. C. van Gastelen, M. A de Jong, M. C. Schroeijers, A. B. van der Kolk, D. M. Allen, J. D. Ross, D. D. van der Valk, P. Dalton, W. S. Schellens, J. H. Scheper, R. J. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2589.
- [85] Rocchi, E. Khodjakov, A. Volk, E. L. Yang, C. H. Litman, T. Bates, S. E. Schneider, E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *271*, 42.
- [86] Maliepaard, M. Scheffer, G. L. Faneyte, I. F. van Gastelen, M. A. Pijnenborg, A. C. Schinkel, A. H. van De Vijver, M. J. Scheper, R. J. Schellens, J. H. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 3458.
- [87] Rajagopal, A. Simon, S. M. *Mol. Biol. Cell.* **2003**, *14*, 3389.
- [88] Solazzo, M. Fantappiè, O. D'Amico, M. Sassoli, C. Tani, A. Cipriani, G. Bogani, C. Formigli, L. Mazzanti, R. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 7235.
- [89] Cisternino, S. Mercier, C. Bourasset, F. Roux, F. Scherrmann, J. M. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 3296.

- [90] Lee, Y. J. Kusuhara, H. Jonker, J. W. Schinkel, A. H. Sugiyama, Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 4452.
- [91] Vlaming, M. L. Lagas, J. S. Schinkel, A. H. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 14.
- [92] Cygalova, L. Ceckova, M. Pavek, P. Staud, F. *Toxicol. Lett.* **2008**, *178*, 176.
- [93] Jonker, J. W. Smit, J. W. Brinkhuis, R. F. Maliepaard, M. Beijnen, J. H. Schellens, J. H. Schinkel, A. H. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 1651.
- [94] Zhang, Y. Wang, H. Unadkat, J. D. Mao, Q. *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 2154.
- [95] Enokizono, J. Kusuhara, H. Ose, A. Schinkel, A. H. Sugiyama, Y. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 995.
- [96] Enokizono, J. Kusuhara, H. Sugiyama, Y. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 967.
- [97] Kruijtzter, C. M. Beijnen, J. H. Rosing, H. Ten Bokkel Huinink, W. W. Schot, M. Jewell, R. C. Paul, E. M. Schellens, J. H. *J. Clin. Oncol.* **2002**, *20*, 2943.
- [98] Jonker, J. W. Merino, G. Musters, S. van Herwaarden, A. E. Bolscher, E. Wagenaar, E. Mesman, E. Dale, T. C. Schinkel, A. H. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 127.
- [99] van Herwaarden, A. E. Wagenaar, E. Merino, G. Jonker, J. W. Rosing, H. Beijnen, J. H. Schinkel, A. H. *Mol. Cell Biol.* **2007**, *27*, 1247.
- [100] Susanto, J. Lin, Y. H. Chen, Y. N. Shen, C. R. Yan, Y. T. Tsai, S. T., Chen, C. H. Shen, C. N. *PLoS One.* **2008**, *3*, e4023.
- [101] Martin, C. M. Ferdous, A. Gallardo, T. Humphries, C. Sadek, H. Caprioli, A. Garcia, J. A. Szweda, L. I. Garry, M. G. and Garry, D. J. *Circ. Res.* **2008**, *102*, 1075.
- [102] Lecerf-Schmidt, F. *Organic chemistry. Université Grenoble Alpes.* **2015**, German. <NNT : 2015GREAV012>. <tel-01280345>.
- [103] Pick, A. Muller, H. Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8224.
- [104] (a) Pawarode, A. Shukla, S. Minderman, H. Fricke, S. M. Pinder, E. M. O'Loughlin, K. L. Ambudkar, S. V. Baer, M. R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *60*, 179; (b) Lorendeau, D. *Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I*, **2012**, Français. <NNT: 2012LYO10276>. <tel-00993955>.
- [105] Gupta, A. Dai, Y. Vethanayagam, R. R. Hebert, M. F. Thummel, K. E. Unadkat, J. D. Ross, D. D. Mao, Q. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, *58*, 374.

- [106] Rabindran, S. K. Ross, D. D. Doyle, L. A. Yang, W. Greenberger, L. M. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 47.
- [107] Rabindran, S. K. He, H. Singh, M. Brown, E. Collins, K. I. Annable, T. Greenberger, L. M. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 5850.
- [108] Woehlecke, H. Osada, H. Herrmann, A. Lage, H. *Int. J. Cancer.* **2003**, *107*, 721.
- [109] van Loevezijn, A. Allen, J. D. Schinkel, A. H. Koomen, G. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 29.
- [110] Allen, J. D. van Loevezijn, A. Lakhai, J. M. van der Valk, M. van Tellingen, O. Reid, G. Schellens, J. H. Koomen, G. J. Schinkel, A. H. *Mol. Cancer. Ther.* **2002**, *1*, 417.
- [111] Boumendjel, A. Macalou, S. Valdameri, G. Pozza, A. Gauthier, C. Arnaud, O. Nicolle, E. Magnard, S. Falson, P. Terreux, R. Carrupt, P. A. Payen, L. Di Pietro, A. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3387.
- [112] Ahmed-Belkacem, A. Macalou, S. Borrelli, F. Capasso, R. Fattorusso, E. Tagliatela-Scafati, O. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1933.
- [113] Lemos, C. Jansen, G. Peters, G. J. *Br. J. Cancer.* **2008**, *98*, 857.
- [114] Boumendjel, A. Nicolle, E. Moraux, T. Gerby, B. Blanc, M. Ronot, X. Boutonnat, J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7275.
- [115] Valdameri, G. Pereira Rangel, L. Spatafora, C. Guitton, J. Gauthier, C. Arnaud, O. Ferreira-Pereira, A. Falson, P. Winnischofer, S. M. Rocha, M. E. Tringali, C. Di Pietro, A. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 322.
- [116] Kuhnle, M. Egger, M. Muller, C. Mahringer, A. Bernhardt, G. Fricker, G. Konig, B. Buschauer, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1190.
- [117] Juvale, K. Pape, V. F. Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 346.
- [118] Valdameri, G. Gauthier, C. Terreux, R. Kachadourian, R. Day, B. J. Winnischofer, S. M. Rocha, M. E. Frchet, V. Ronot, X. Di Pietro, A. Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3193.
- [119] Jabor Gozzi, G. Bouaziz, Z. Winter, E. Daflon-Yunes, N. Aichele, D. Nacereddine, A. Marminon, C. Valdameri, G. Zeinyeh, W. Bollacke, A. Guillon, J. Lacoudre, A. Pinaud, N. Cadena, S. M. Jose, J. Le Borgne, M. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 265.

[120] Kohler, S. C. Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3910.

[121] Juvale, K. Gallus, J. Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 7858.

[122] Winter, E. Gozzi, G. J. Chiaradia-Delatorre, L. D. Daflon-Yunes, N. Terreux, R. Gauthier, C. Mascarello, A. Leal, P. C. Cadena, S. M. Yunes, R. A. Nunes, R. J. Creczynski-Pasa, T. B. Di Pietro, A. *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, 8, 609.

[123] Winter, E. Devantier Neuenfeldt, P. Chiaradia-Delatorre, L. D. Gauthier, C. Yunes, R. A. Nunes, R. J. Creczynski-Pasa, T. B. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2930.

Chapitre 2
Etude Bibliographique :
les indéno[1,2-b]indoles

2.1. Généralités sur les indéno[*x,y-b*]indoles

Nous pouvons dénombrer jusqu'à dix isomères différents des indénoindoles, à savoir l'indéno[1,2-*b*]indole, essentiellement décrits sous leur forme respective dihydro[1,2-*b*] (5,10-dihydroindéno[1,2-*b*]indole) et [2,1-*b*] (5,6-dihydroindéno[2,1-*b*]indole), mais également les isomères [1,2-*g*], [1,2-*f*], [1,2-*e*], [2,1-*e*], [2,1-*f*], [2,1-*g*] (**Figure 2.2.1**) [1].

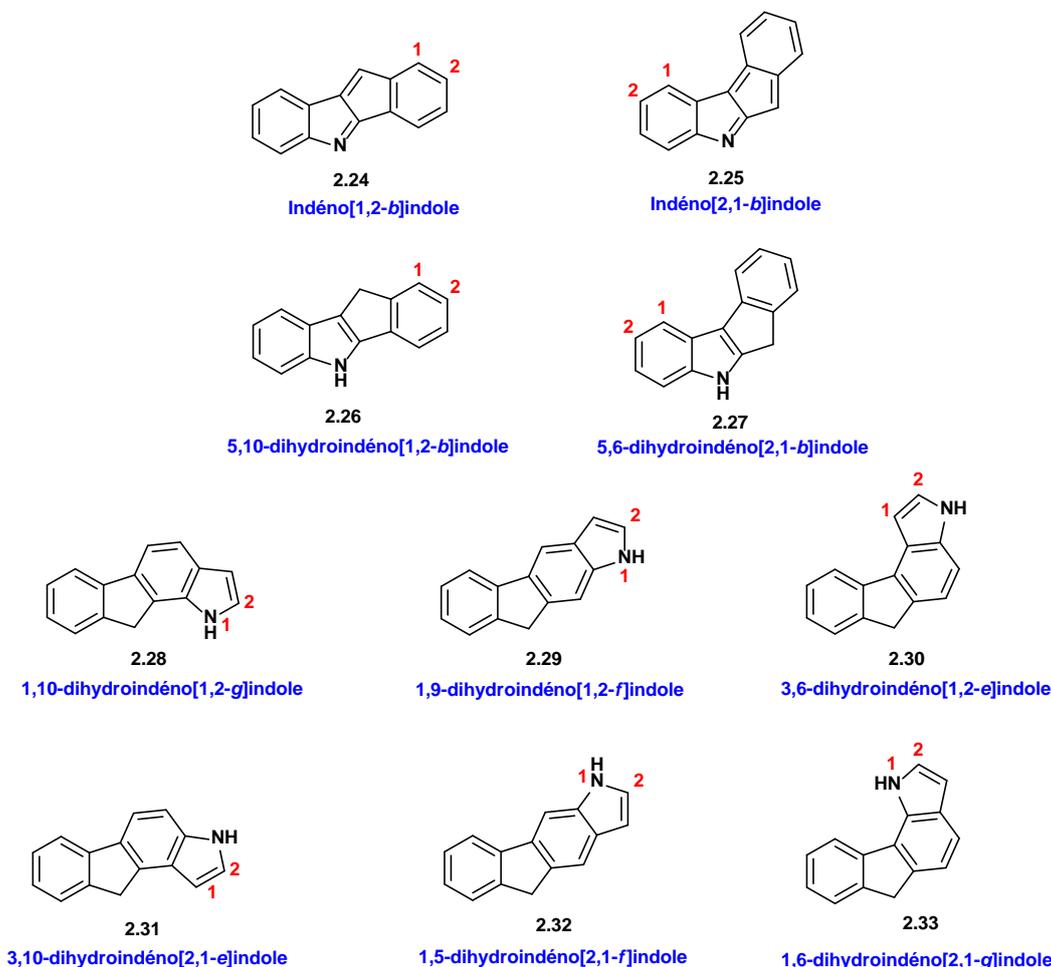


Figure 2.2.1 : Isomères du squelette indénoindole.

Beaucoup de publications et de brevets liés à ce type de composés ont été publiés, en particulier les dérivés [1,2-*b*] en raison de leurs propriétés biologiques. Tous les autres types d'indénoindoles ont été moins décrits au cours des dernières années [1]. Dans ce chapitre nous allons nous intéresser aux indéno[1,2-*b*]indoles, en présentant différentes méthodes de synthèse ainsi que leurs activités biologiques.

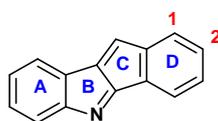
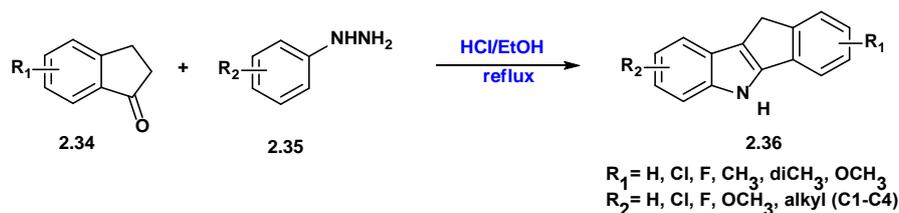


Figure 2.2.2 : Structure générale d'indéno[1,2-*b*]indole.

2.2. Méthodes de synthèse

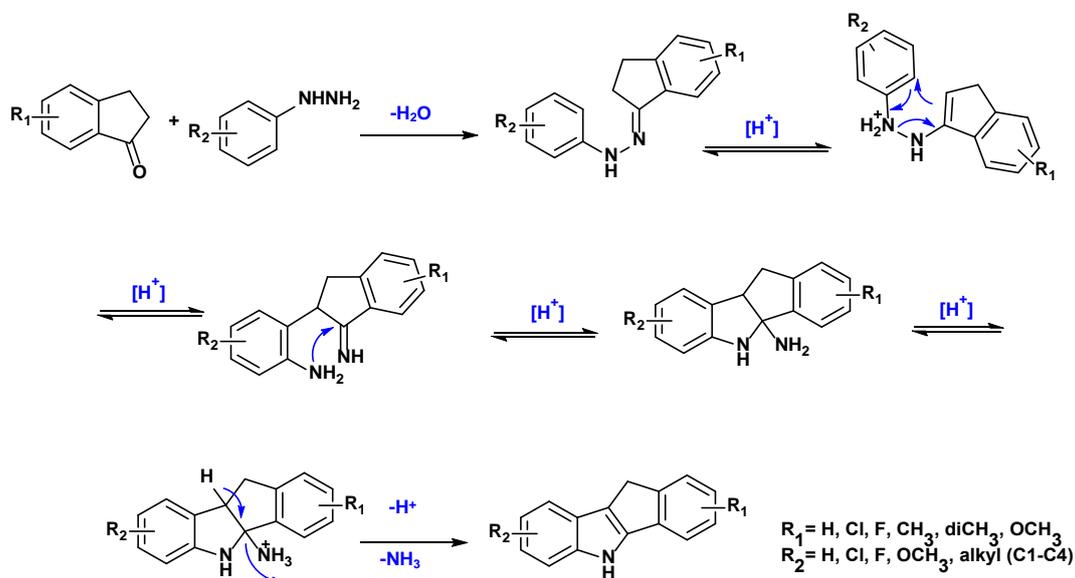
Une grande variété de méthodes est présentée dans la littérature pour la préparation des indéno[1,2-*b*]indoles [1]. Les différentes stratégies sont résumées ci-dessous.

La synthèse la plus simple correspond à la synthèse indolique de fisher, qui consiste à une addition de phénylhydrazine **2.35** sur une indanone **2.34** en milieu acide (*schéma 2.2.1*). Les meilleurs rendements (≥ 75) ont été obtenus avec des substituants de type halogène ou alkoxy [2,3].



*Schéma 2.2.1 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indoles via la méthode de fisher.*

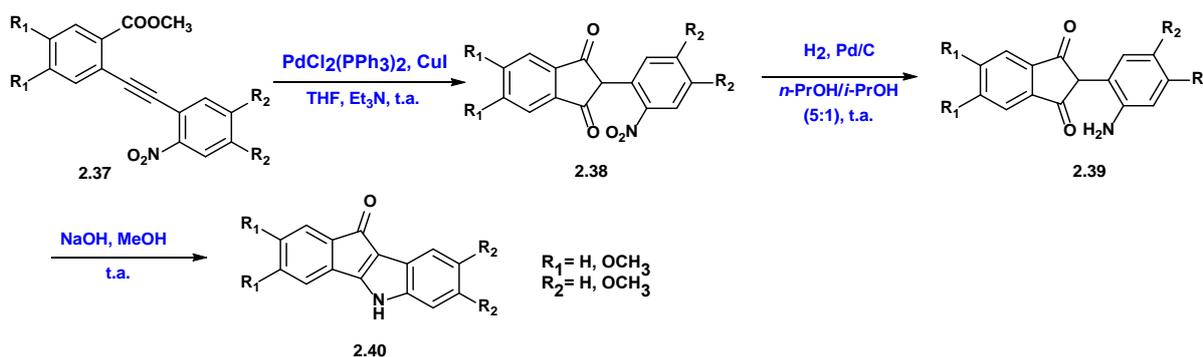
En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, la phénylhydrazine réagit avec l'indanone pour former une phénylhydrazone, qui s'isomérisé ensuite pour former l'énamine correspondante. Après protonation, un réarrangement sigmatropique a lieu mettant en jeu une attaque nucléophile. L'amine résultant du réarrangement forme l'indéno[1,2-*b*]indole par catalyse acide avec élimination d'une molécule d'ammoniaque (*Schéma 2.2.2*).



*Schéma 2.2.2 : Mécanisme proposé pour la préparation des indéno[1,2-*b*]indoles.*

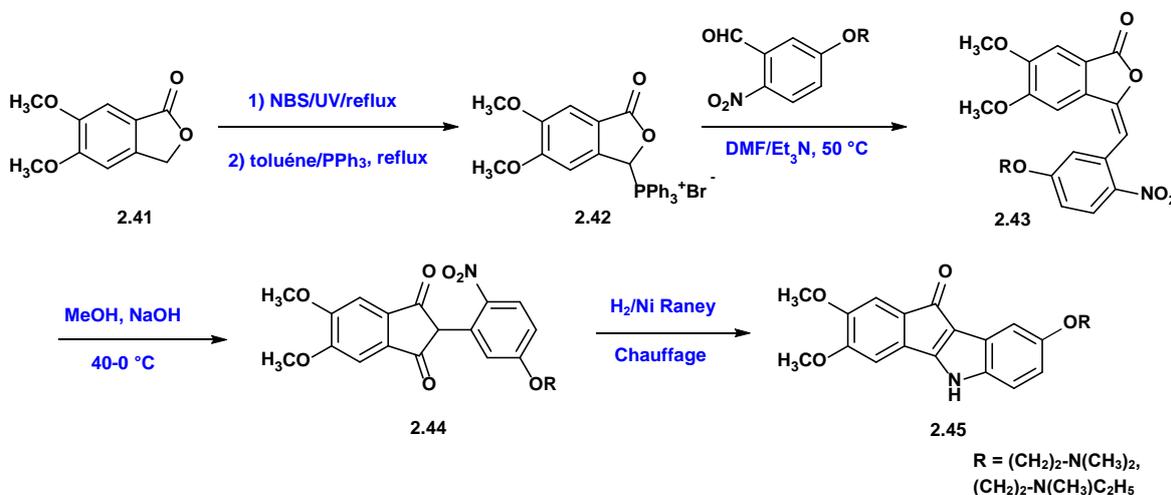
Le choix du catalyseur est très important pour obtenir un bon rendement. Les catalyseurs qui peuvent être utilisés sont des acides de Bronsted comme HCl ou H₂SO₄, ou des acides de Lewis comme le chlorure de zinc ou le chlorure d'aluminium.

Reboredo *et al.* [4] décrivent une méthode différente pour la synthèse des indéno[1,2-*b*]indoles en trois étapes, ils ont commencé par la synthèse des 2-(2-nitrophényl)-indane-1,3-diones **2.38** à partir des esters méthyliques de l'acide 2-(2-nitrophényléthynyl)benzoïque **2.37** suivi par une réduction catalytique pour accéder aux aminophénylindane-1,3-diones **2.39** puis cyclisation pour obtenir les indéno[1,2-*b*]indol-10-ones **2.40** désirés (*Schéma 2.2.3*).



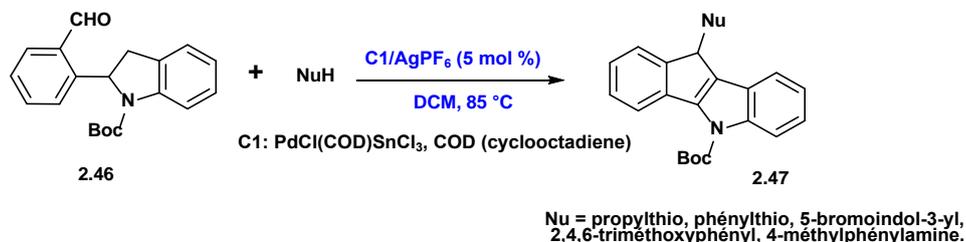
*Schéma 2.2.3 : Synthèse des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones.*

En 2004, Bal *et al.* [5] ont effectué la fermeture de cycle **C** à partir d'une lactone **2.41** qui va former le réactif de Wittig **2.42**, ce dernier entre dans une réaction de condensation avec le nitrobenzaldéhyde, l'intermédiaire obtenu **2.43** transformé en nitrophénylindane-1,3-dione **2.44** cet intermédiaire subit deux réactions successives; réduction et cyclisation en présence de nickel de Raney, pour former les indéno[1,2-*b*]indol-10-ones **2.45** désirés (*Schéma 2.2.4*).



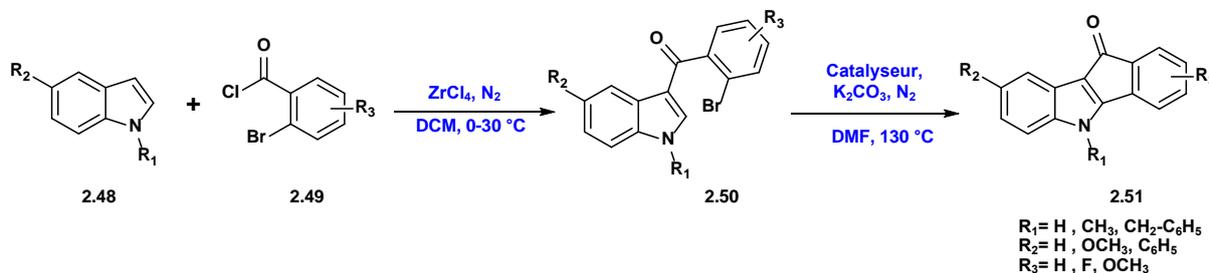
*Schéma 2.2.4 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones.*

Récemment, une autre voie d'accès aux indéno[1,2-*b*]indoles est réalisée par *Das et al.* [6] en se basant sur la condensation entre le 2-(N-Boc-indol-2-yl)benzaldéhyde **2.46** préalablement synthétisé [7] et un nucléophile, suivie par une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire formé (*Schéma 2.2.5*). Ils ont obtenu des indéno[1,2-*b*]indoles substitués **2.47** avec des rendements acceptables compris entre 50 et 80 %.



*Schéma 2.2.5 : Synthèse des indéno[1,2-*b*]indoles 10-substitués.*

Guchhait et al. [8] ont aussi réalisé la synthèse des indéno[1,2-*b*]indoles par la fermeture de cycle **B** via une réaction de cyclisation intramoléculaire en présence des catalyseurs, ils ont basé sur des structures de type 3-(2-bromobenzoyl)indoles **2.50** préalablement synthétisés via la réaction de Friedel-Craft (*Schéma 2.2.6*). Ils ont obtenu des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones **2.51** avec de bons rendements.



*Schéma 2.2.6 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones.*

La synthèse d'indéno[1,2-*b*]indole peut être effectuée également par une stratégie simple et efficace de type MCR. Par exemple *Jiang et al.* [9] ont fait réagir l'énamine **2.53**, le 2,2-dihydroxyindène-1,3-dione **2.52**, et un anhydride d'acide ou une amine aromatique, dans le but de synthétiser les indéno[1,2-*b*]indoles **2.54** ou **2.55** multi fonctionnalisés en une seule étape et sous micro-onde (*Schéma 2.2.7*).

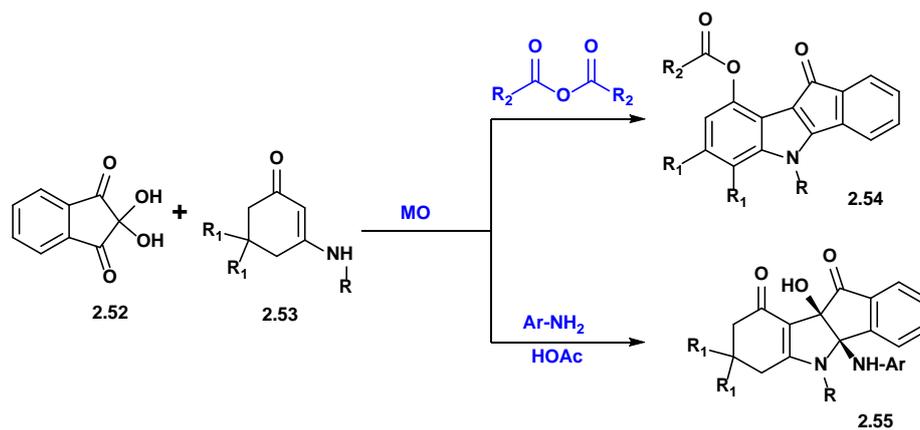


Schéma 2.2.7 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indoles sous micro-onde.

Jiang *et al.* [9] ont proposé un mécanisme réactionnel pour expliquer la formation des indéno[1,2-*b*]indoles au moyen de la réaction MCR (Schéma 2.2.8).

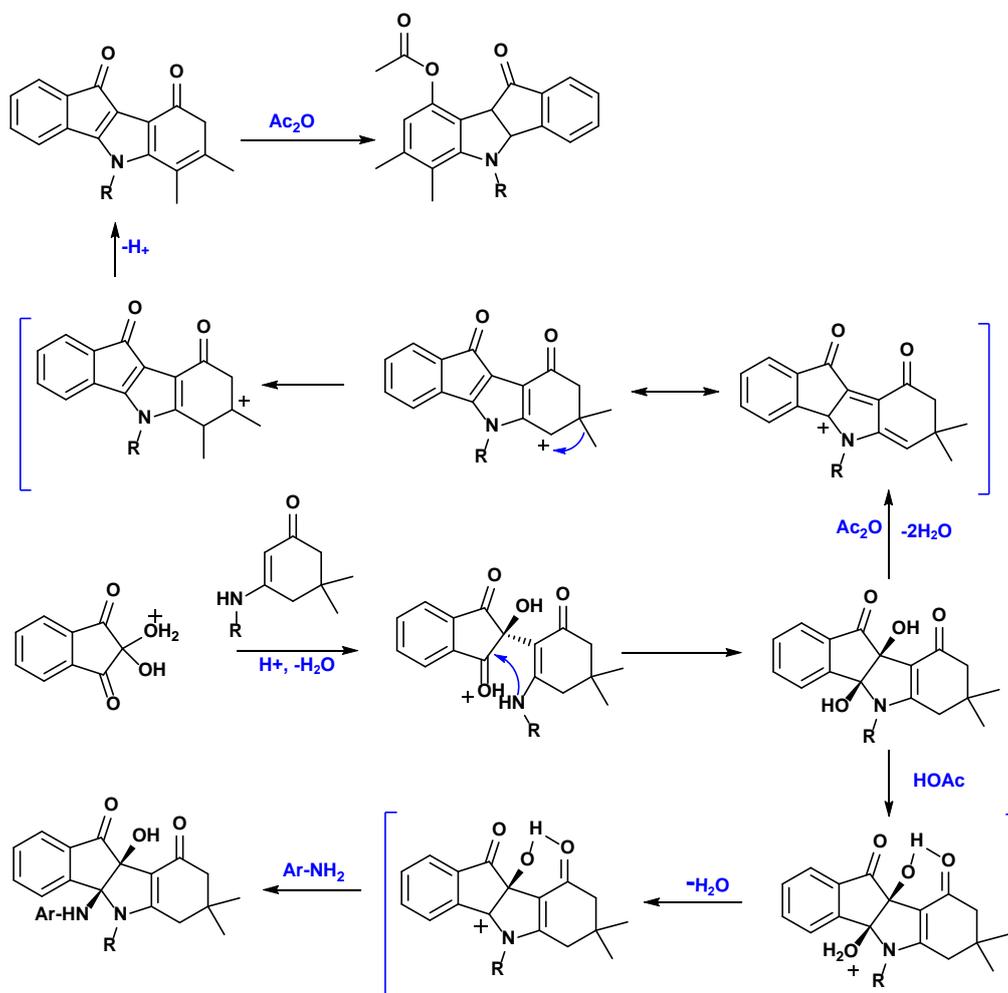


Schéma 2.2.8 : Mécanisme proposé pour la synthèse des indéno[1,2-*b*]indoles.

2.3. Activités biologiques des indénoindoles

2.3.1. Inhibiteurs de la topoisomérase II

Les indénoindoles ont des structures moléculaires partiellement planes qui permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN, ces molécules sont substituées, donc capable d'induire et former des radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. En conséquence, *bal et al.* [5] ont étudié une série d'indéno[1,2-*b*]indoles substitués **2.56** comme intercalant de l'ADN, et ont stimulé le clivage de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II, le composé **2.56a** (S36888, R= Me) (*Figure 2.2.3*) a provoqué une régression complète d'une tumeur du colon chez la souris (à 25 mg/kg, sans perte significative de poids).

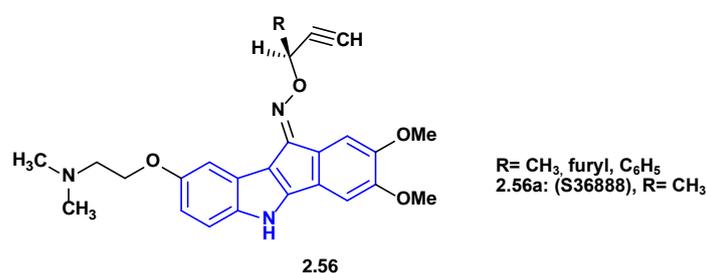


Figure 2.2.3 : Structure des indénoindoles substitués.

Récemment, d'autres chercheurs ont développé une série d'indénoindoles (**2.57-2.60**) comme agents potentiels inhibiteurs de la topoisomérase II (*Figure 2.2.4*) [10].

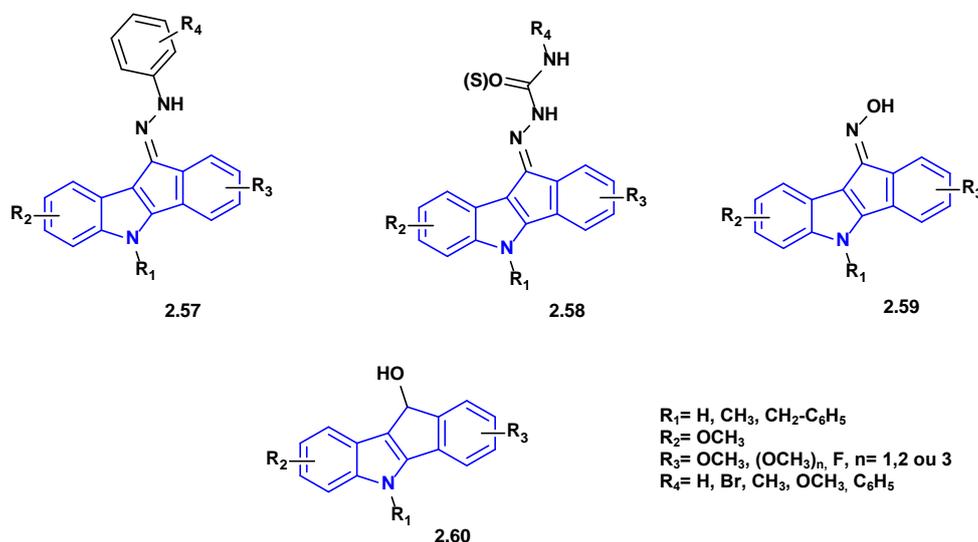


Figure 2.2.4 : Inhibiteurs de la topoisomérase II.

2.3.2. Activité antiproliférative

Une série d'indéno[1,2-*b*]indoles **2.61** a été évaluée pour leur activité cytotoxique *in vitro* sur deux lignées tumorales (**HONE-1** : carcinome du nasopharynx humain, **NUGC-3** :

adénocarcinome gastrique). L'activité antiproliférative la plus élevée a été observée avec le composé **2.61a** qui a montré une inhibition significative de la croissance à 20 µg/ml (**Figure 2.2.5**) [11].

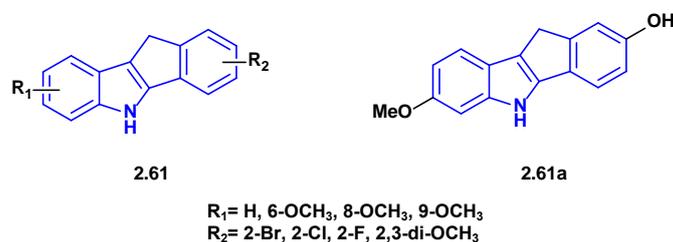


Figure 2.2.5 : Structures d'indéno[1,2-*b*]indoles présentant une activité cytotoxique.

2.3.3. Ciblage des récepteurs aux œstrogènes

Les principales pathologies liées à un dérèglement du fonctionnement des œstrogènes et leurs récepteurs sont l'ostéoporose, le cancer du sein et le cancer de l'utérus, les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (**SERM**) jouent un rôle important dans le traitement ou la prévention de ces maladies. Certains tétracycliques comme les indéno[1,2-*b*]indoles **2.62** ont prouvé une forte liaison au récepteur des œstrogènes (**Figure 2.2.6**). Par exemple le composé **2.62a** a montré une activité œstrogénique mixte agoniste/antagoniste [12].

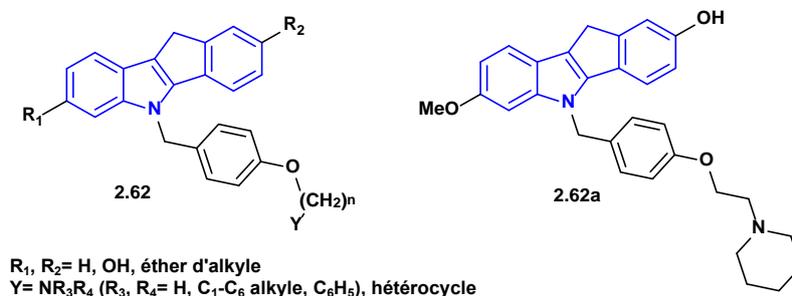


Figure 2.2.6 : Structure de **SERM** type indénoindole.

2.3.4. Inhibiteur potentiel de la protéine kinase humaine CK2

Les caséines kinases 2 (**CK2**) sont des kinases à serine/thréonine qui jouent des rôles clés dans une grande variété de processus cellulaires comme la différenciation, la prolifération et la survie des cellules. De façon très intéressante, elles agissent sur des voies similaires mais non redondantes impliquées dans la formation de tumeurs, faisant l'inhibition simultanée de ces kinases une thérapie pertinente en particulier pour le traitement des leucémies, des lymphomes ou encore des différents cancers.

Hundsdoerfer et al. [13,14] ont développé plusieurs familles d'indénoindoles, dans le but de trouver une nouvelle piste pour l'optimisation d'inhibiteurs puissants capables de cibler les

voies de signalisation pathologiques qui contrôlent la résistance à l'apoptose et la régulation de la croissance des cellules cancéreuses, les dérivés d'indéno[1,2-*b*]indole (2.63-2.66) (Figure 2.2.7) ont montré une inhibition intéressante de la protéine kinase humaine CK2 et la croissance des cellules tumorales.

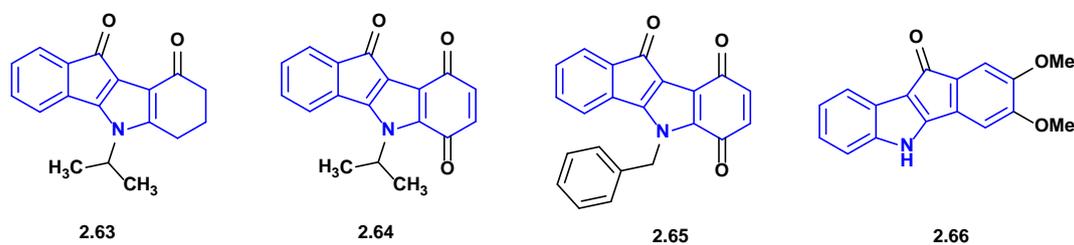


Figure 2.2.7 : Inhibiteurs puissants de la protéine kinase humaine CK2 et de la croissance des cellules tumorales.

2.3.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Récemment, *Ekinici et al.* [15] ont développé la synthèse d'une série de 5,10-dihydroindéno[1,2-*b*]indoles 2.69 (Figure 2.2.8), qui a été testé sur plusieurs isoformes (I, II, III, IV et VI) de l'anhydrase carbonique (CA) humaine et bovine. Certains composés ont montré une activité inhibitrice plus importante avec l'isoforme hCA I par rapport aux composés de référence EMATE et AZA.

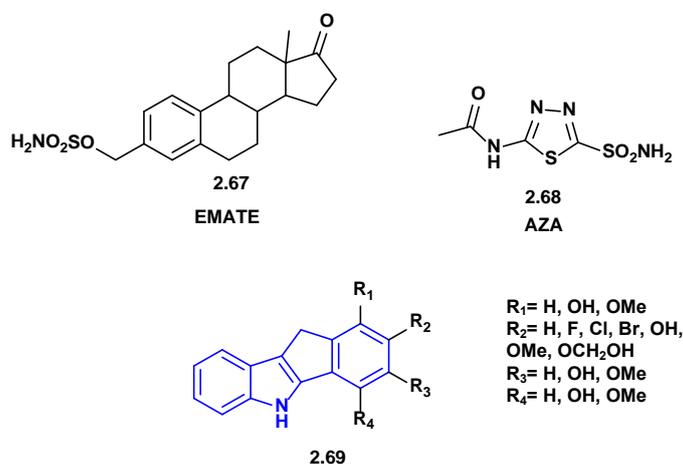


Figure 2.2.8 : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Conclusion :

Nous venons de montrer au travers de ce chapitre la diversité des méthodes de synthèse des dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles, et nous avons montré également quelques applications des indénoindoles dans le domaine biologique. Il paraît évident que les indénoindoles génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Références bibliographiques

- [1] Rongved, P. Kirsch, G. Bouaziz, Z. Jose, J. Le Borgne, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 465.
- [2] Brown, D. W. Graupner, P. R. Sainsbury, M. Shertzer, H. G. *Tetrahedron.* **1991**, *47*, 4383.
- [3] Brown, D. W. Mahon, M. F. Ninan, A. Sainsbury, M. Shertzer, H. G. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 8919.
- [4] Reboredo, F. J. Treus, M. Estevez, J. C. Castedo, L. Estevez, R. J. *Synlett.* **2002**, 999.
- [5] Bal, C. Baldeyrou, B. Moz, F. Lansiaux, A. Colson, P. Kraus-Berthier, L. Léonce, S. Pierré, A. Boussard, M. F. Rousseau, A. Wierzbicki, M. Bailly, C. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 1911.
- [6] Das, D. Pratihar, S. Roy, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4870.
- [7] Lötter, A. N. C. Pathak, R. Sello, T. S. Fernandes, M. A. Otterlo, W. A. L. V. Koning, C. B. D. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 2263.
- [8] Guchhait, S. K. Kashyap, M. *Synthesis.* **2012**, 619.
- [9] Jiang, B. Li, Q.Y. Tu, S. J. Li, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5210.
- [10] Kashyap, M. Kandekar, S. Baviskar, A. T. Das, D. Mohapatra, P. Satapathy, S. R. Siddharth, S. Preet, R. Guchhait, S. K. Kundu, C. N. Banerjee, U. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 934.
- [11] Hong, B. C. Jiang, Y. F. Chang, Y. L. Lee, S. J. *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 647.
- [12] Miller, C. P. Collini, M. D. Bach, D. T. *U.S. Patent 6,107,292*, **2000**.
- [13] Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Goetz, C. Totzke, F. Bednarski, P. Le Borgne, M. Jose, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2282.
- [14] Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Hamberger, J. Le Borgne, M. Bednarski, P. Goetz, C. Totzke, F. Jose, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *424*, 71.
- [15] Ekinci, D. Çavdar, H. Durdagi, S. Talaz, O. Şentürk, M. Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 68.

Chapitre 3

Résultats et Discussion :

*Synthèse de nouveaux
dérivés des dimères de
type indéno[1,2-*b*]indoles*

Dans cette partie de la thèse, l'objectif de notre travail était la mise au point de dimères de type indéno[1,2-*b*]indoles inhibiteurs sélectifs d'ABCG2. Ces dimères sont constitués de deux monomères reliés de façon covalente par un bras espaceur. Ces deux motifs doivent être capables de se lier en même temps à deux sites de la protéine, ce qui conduit à une interaction thermodynamiquement plus favorable que la liaison monovalente de deux molécules. Nous avons utilisé les monomères indéno[1,2-*b*]indoles qui ont montré, individuellement, les meilleures activités inhibitrices d'ABCG2 : le composé **2.70** et le composé **2.71**. Un dimère est susceptible de posséder une affinité plus forte et d'être plus spécifique de la protéine considérée qu'un dérivé monomère.

Les bras utilisés seront des chaînes carbonées de longueurs diverses afin d'en déterminer la longueur optimale. Pour l'indénoindoles **2.70** le bras choisi sera rattaché à la fonction phénol en position C9 *via* une réaction d'*O*-alkylation de Williamson, et Pour l'indénoindoles **2.71**, nous avons dû modifier sa structure afin d'introduire une fonction phénol en position C1, C3 ou C4 qui constituera le point d'ancrage du bras espaceur.

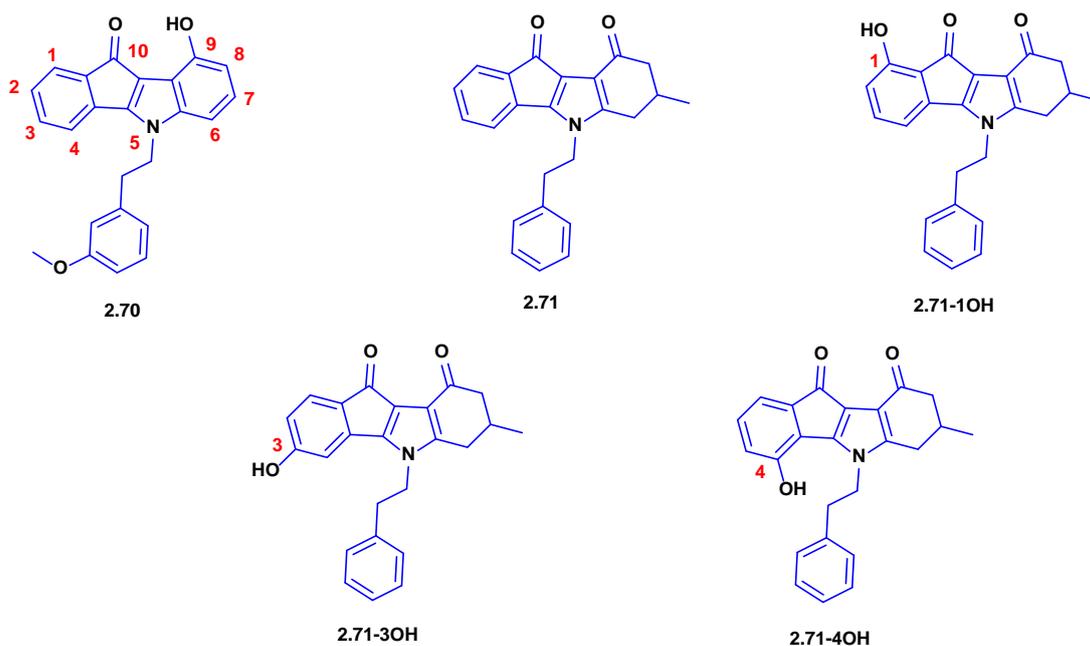


Figure 2.3.1 : Indéno[1,2-*b*]indoles inhibiteurs sélectifs d'ABCG2.

3.1. Synthèse des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72)

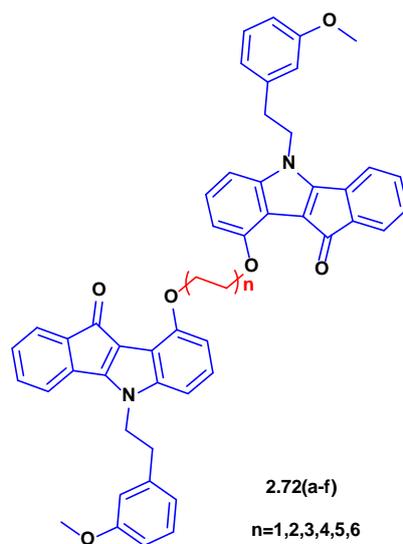


Figure 2.3.2 : Homodimères 2.70 ~ 2.70.

3.1.1. Synthèse du monomère 2.70

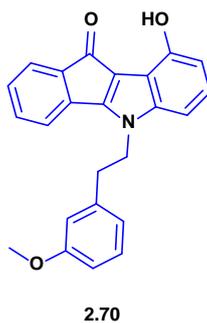


Figure 2.3.3 : Monomère 2.70.

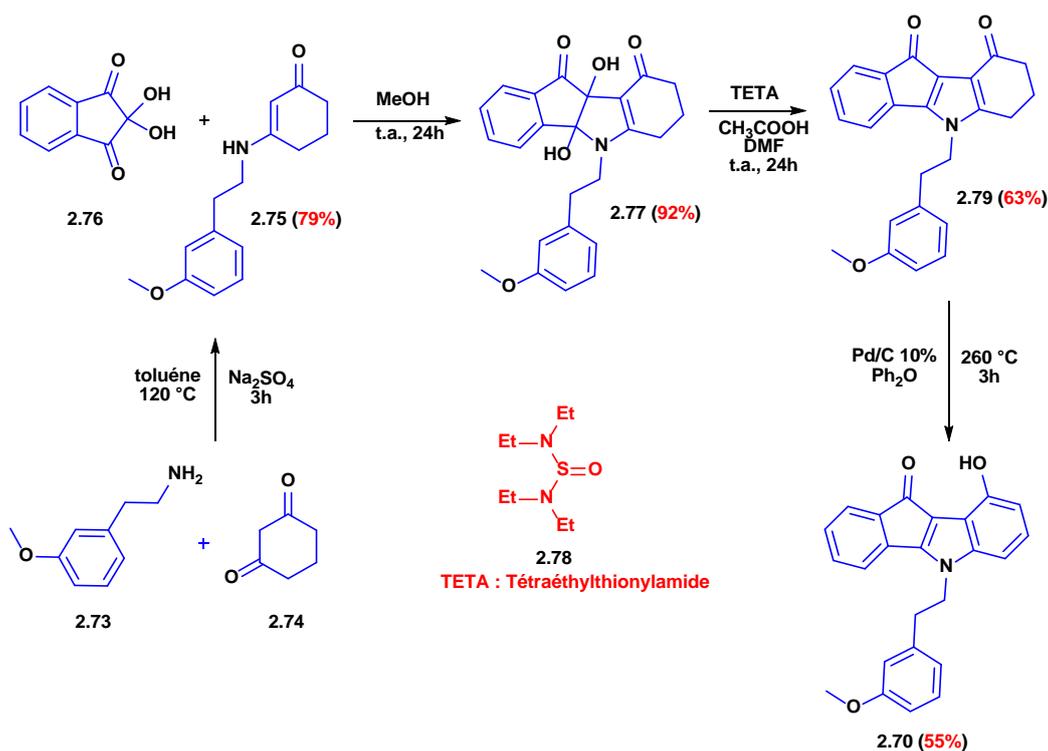


Schéma 2.3.1 : Synthèse de monomère 2.70 [1].

3.1.1.1. Synthèse de l'énaminone

L'énaminone a été obtenu par une réaction d'addition nucléophile du 3-méthoxyphénéthylamine sur la cyclohexan-1,3-dione, suivie d'une libération de H₂O, la réaction a été réalisée dans le toluène à reflux pendant 3 heures pour conduire à la formation d'énaminone avec un bon rendement.

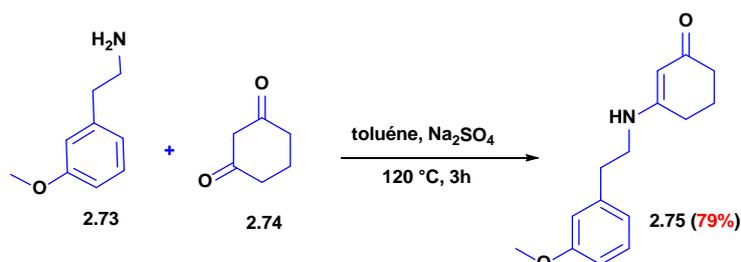


Schéma 2.3.2 : Synthèse de l'énaminone.

Le mécanisme de la formation de l'énaminone est présenté dans le schéma suivant :

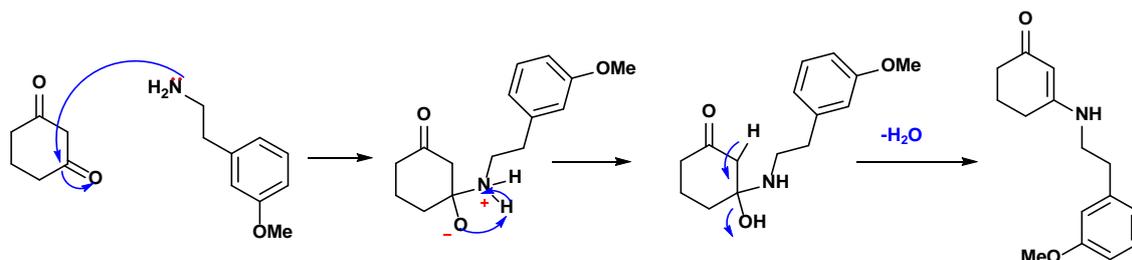


Schéma 2.3.3 : Mécanisme de la formation de l'énaminone.

3.1.1.2. Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole

L'énaminone synthétisée précédemment, est utilisée dans une réaction de condensation avec la ninhydrine commerciale **2.76**, la condensation a été réalisée dans le méthanol à température ambiante pendant 24 h, la réaction conduit à la formation de la dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole avec un excellent rendement.

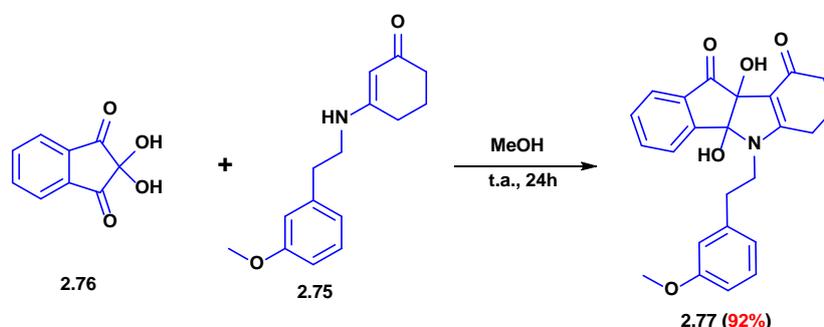


Schéma 2.3.4 : Synthèse de dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole.

Le mécanisme réactionnel montre la formation du tétracycle :

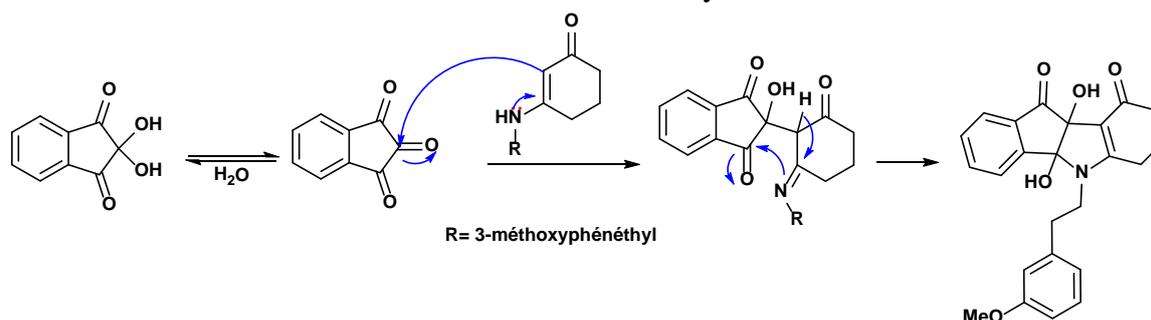


Schéma 2.3.5 : Mécanisme réactionnel de formation du dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole.

3.1.1.3. Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione

a. Préparation du TETA

La déshydroxylation des dérivés dihydroxylés en tétrahydroindéno[1,2-*b*]indoles a été décrite par Hemmerling *et al.* [2], en utilisant le TMTA ou le TETA, nous avons choisi le TETA qui donne de bons rendements avec nos dérivés, la synthèse du TETA est effectuée par l'addition d'une solution étherée de chlorure de thionyle à une solution étherée de diéthylamine anhydre (4 éq) à -40 °C.

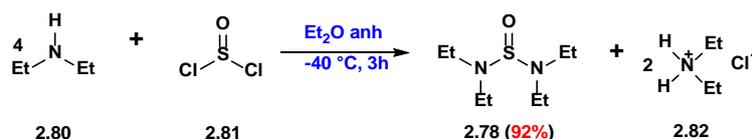


Schéma 2.3.6 : Synthèse du TETA.

b. La déshydroxylation

L'accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione a été réalisé via une réaction de déshydroxylation qui a été effectuée dans un mélange de DMF et d'acide acétique à température ambiante pendant 24 h avec un rendement acceptable (63%).

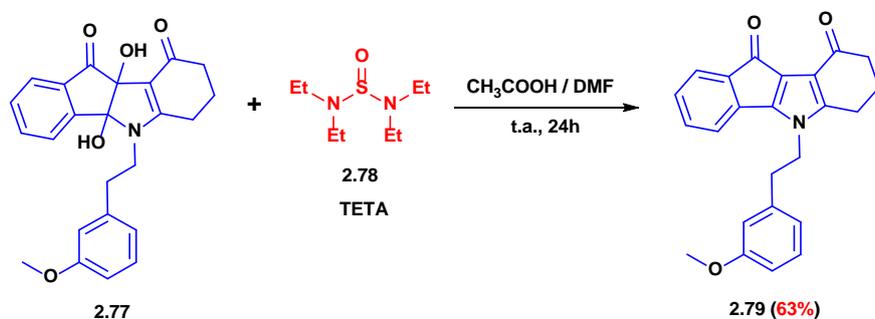


Schéma 2.3.7 : Déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole.

Le mécanisme réactionnel proposé explique la formation de 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione par deux réactions successives d'addition-élimination suivi par une réaction d'élimination intramoléculaire de SO₃.

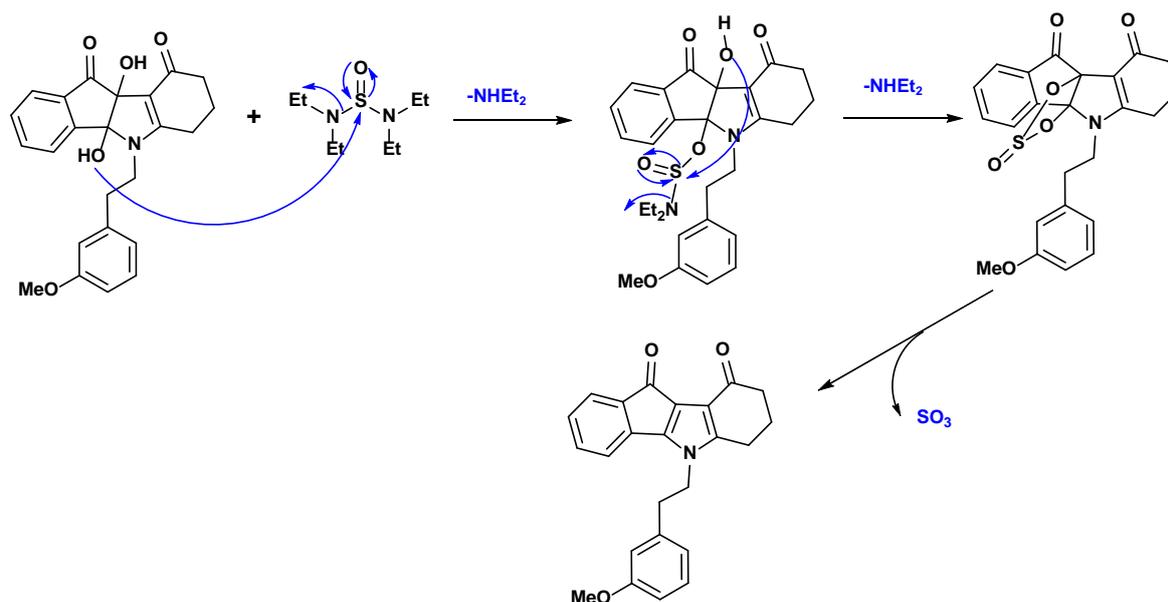


Schéma 2.3.8 : Mécanisme réactionnel de déshydroxylation.

3.1.1.4. Accès au 9-hydroxy-5*H*-indéno[1,2-*b*]indol-10-one (2.70)

L'aromatisation de 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione a été effectuée selon une réaction d'oxydation avec le Pd/C à 10% à reflux de l'éther de diphenyle pendant 3h. cette réaction conduit à la formation de 9-hydroxy-5*H*-indéno[1,2-*b*]indol-10-one (2.70) avec un rendement de 55%.

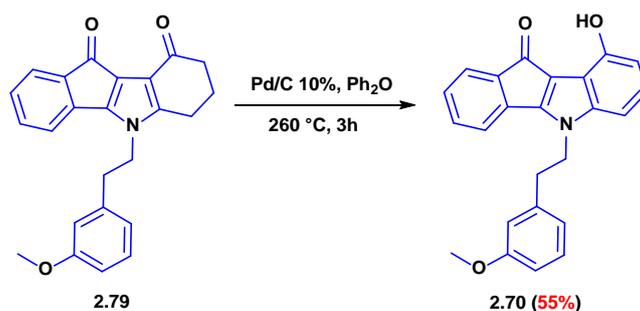


Schéma 2.3.9 : Synthèse de la 9-hydroxy-5H-indéno[1,2-b]indol-10-one.

Le mécanisme de l'oxydation catalytique pour réaliser l'aromatisation est présenté ci-dessous:

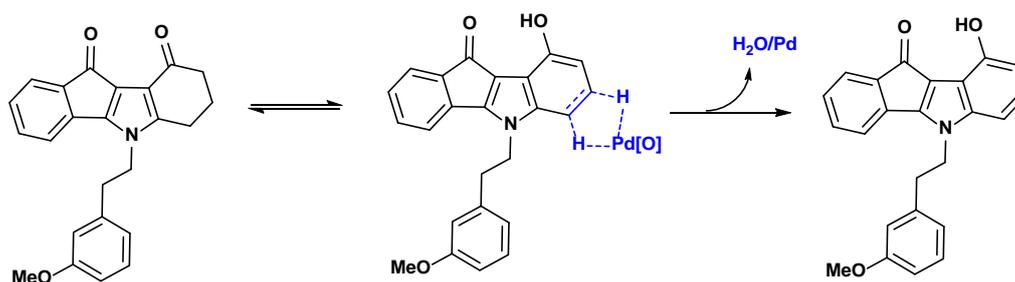


Schéma 2.3.10 : Mécanisme de l'oxydation catalytique.

3.1.2. Alkylation du monomère 2.70

L'alkylation du composé **2.70** a été réalisée sous micro-onde via une réaction d'*O*-alkylation de Williamson en présence de K_2CO_3 comme base dans l'acétonitrile à 130 °C, le temps de la réaction varie entre 20 et 40 min selon la longueur de la chaîne carbonée, les rendements obtenus varient entre 50 et 79 %.

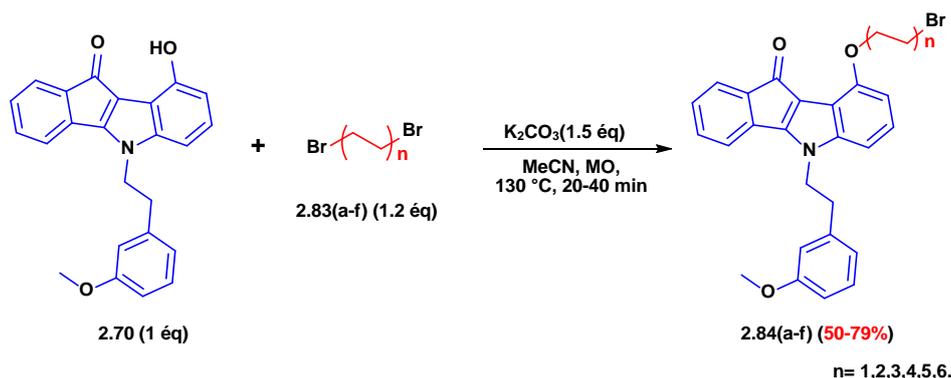
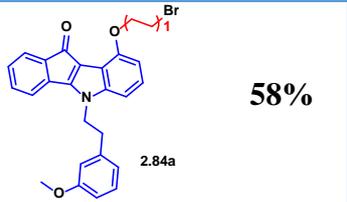
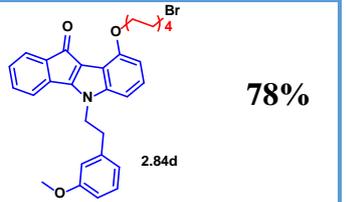
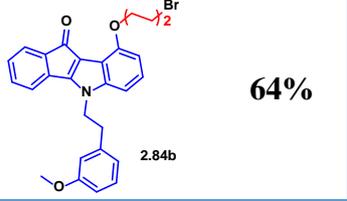
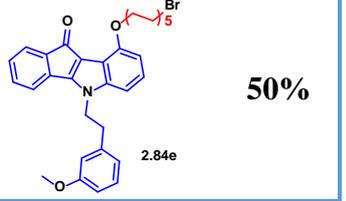
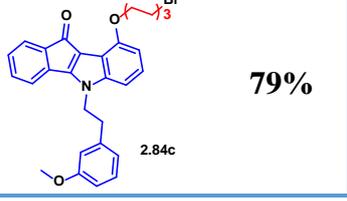
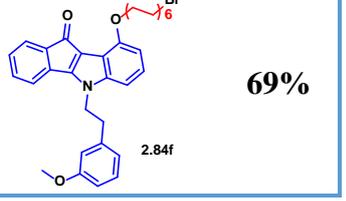


Schéma 2.3.11 : Réaction d'alkylation du composé 2.70.

Tableau 2.3.1 : Les dérivés alkylés du composé 2.70 synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1		58%	4		78%
2		64%	5		50%
3		79%	6		69%

Le passage par une réaction de substitution nucléophile S_N2 permet de former l'éther avec élimination de HBr.

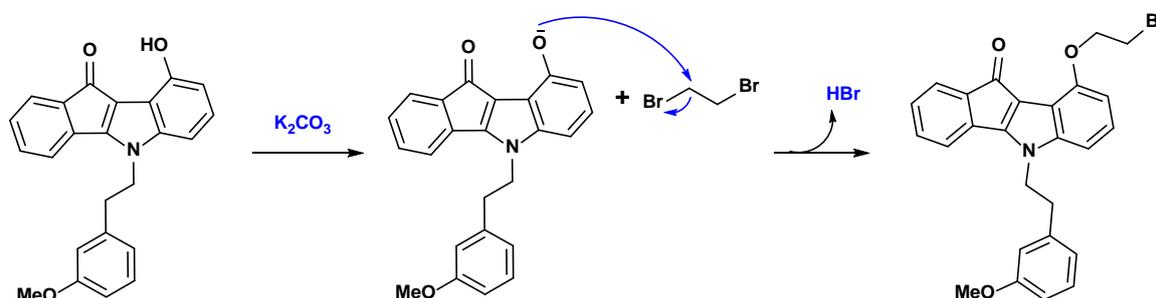


Schéma 2.3.12 : Mécanisme réactionnel de l'alkylation.

Les structures du monomère 2.70 alkylé ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles ; IR, RMN 1H , ^{13}C et la HRMS.

En RMN 1H , les indénoindoles alkylés 2.84 sont caractérisés par l'apparition de trois multiplets correspondant aux protons du $(CH_2)_n$ du bras entre 1.52 et 2.01, et deux triplets correspondant aux protons des CH_2O , CH_2Br vers 3.45 et 4.13 ppm respectivement, un multiplet dans la zone 6.5-7.5 ppm qui caractérisent les protons aromatiques.

En RMN ^{13}C et DEPT, Les structures sont confirmées par l'apparition des nouveaux signaux dans l'intervalle [25-69] ppm qui correspondent aux CH_2 du bras introduit, la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques dans l'intervalle [103-160] confirme aussi les structures des produits alkylés.

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

L'absence de la bande large d'absorption de la fonction **OH** (3250 cm^{-1}), deux bandes larges vers 2929.82 et 2857.25 cm^{-1} correspondent aux **CH_x**, une bande vers 1698.05 cm^{-1} qui caractérise le groupement **C=O**, et une autre bande vers 1269.40 cm^{-1} du groupement **C-O**.

En **HRMS**, ces composés sont caractérisés par le pic moléculaire $[M+H]^+$.

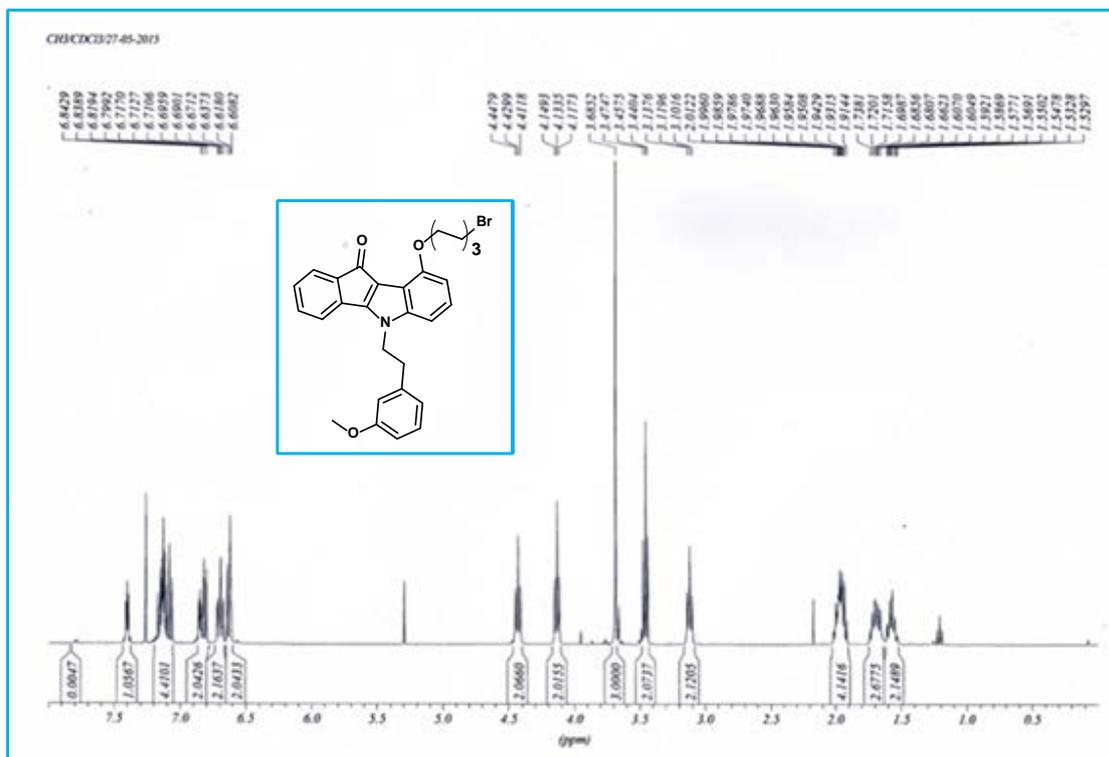


Figure 2.3.4 : Spectre RMN^1H du composé alkylé 2.84c.

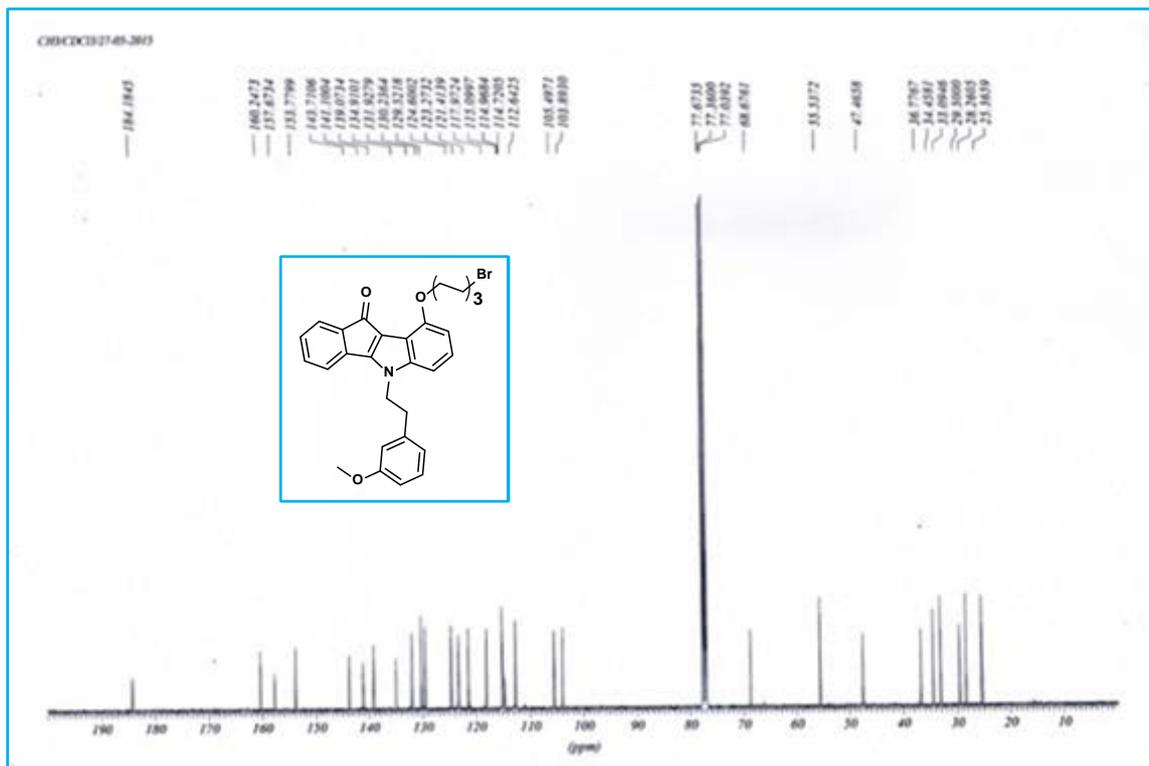


Figure 2.3.5 : Spectre RMN ^{13}C du composé alkylé 2.84c.

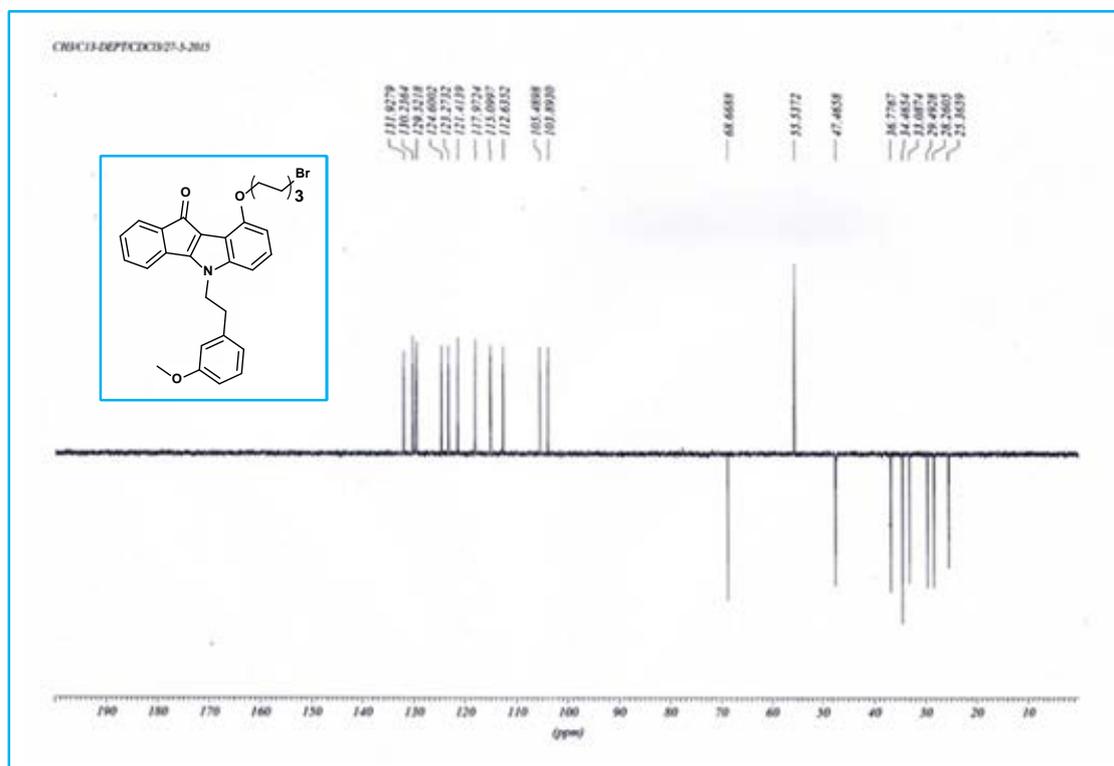


Figure 2.3.6 : Spectre DEPT du composé alkylé 2.84c.

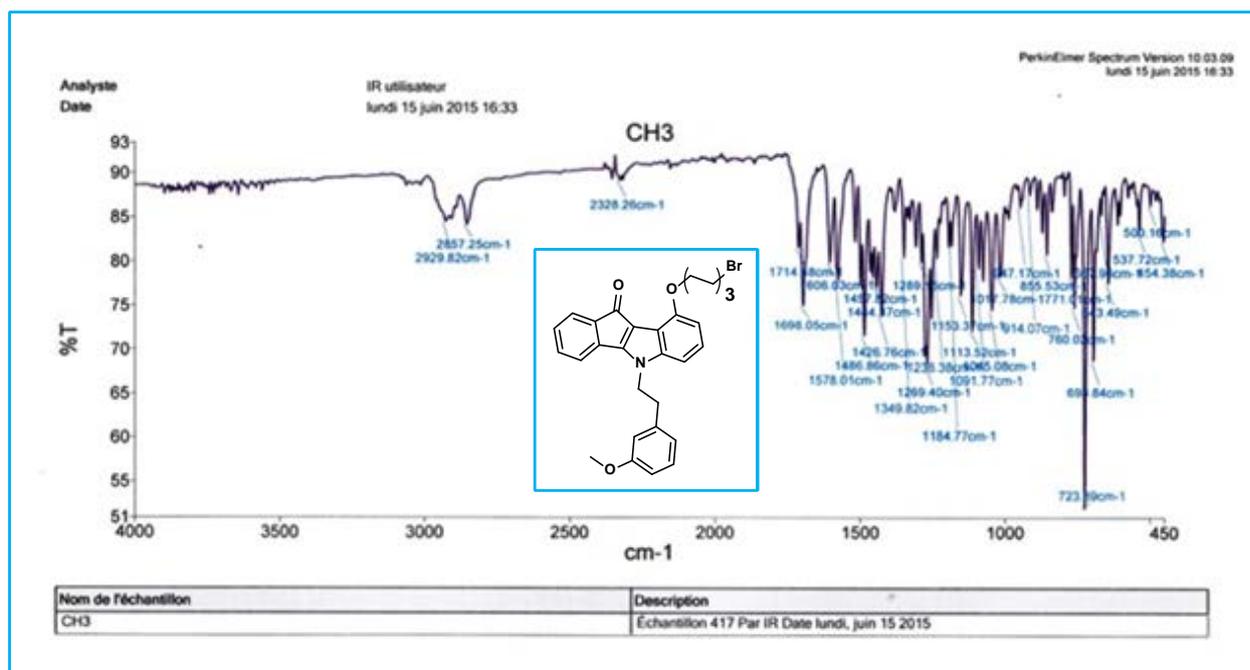


Figure 2.3.7 : Spectre IR du composé alkylé 2.84c.

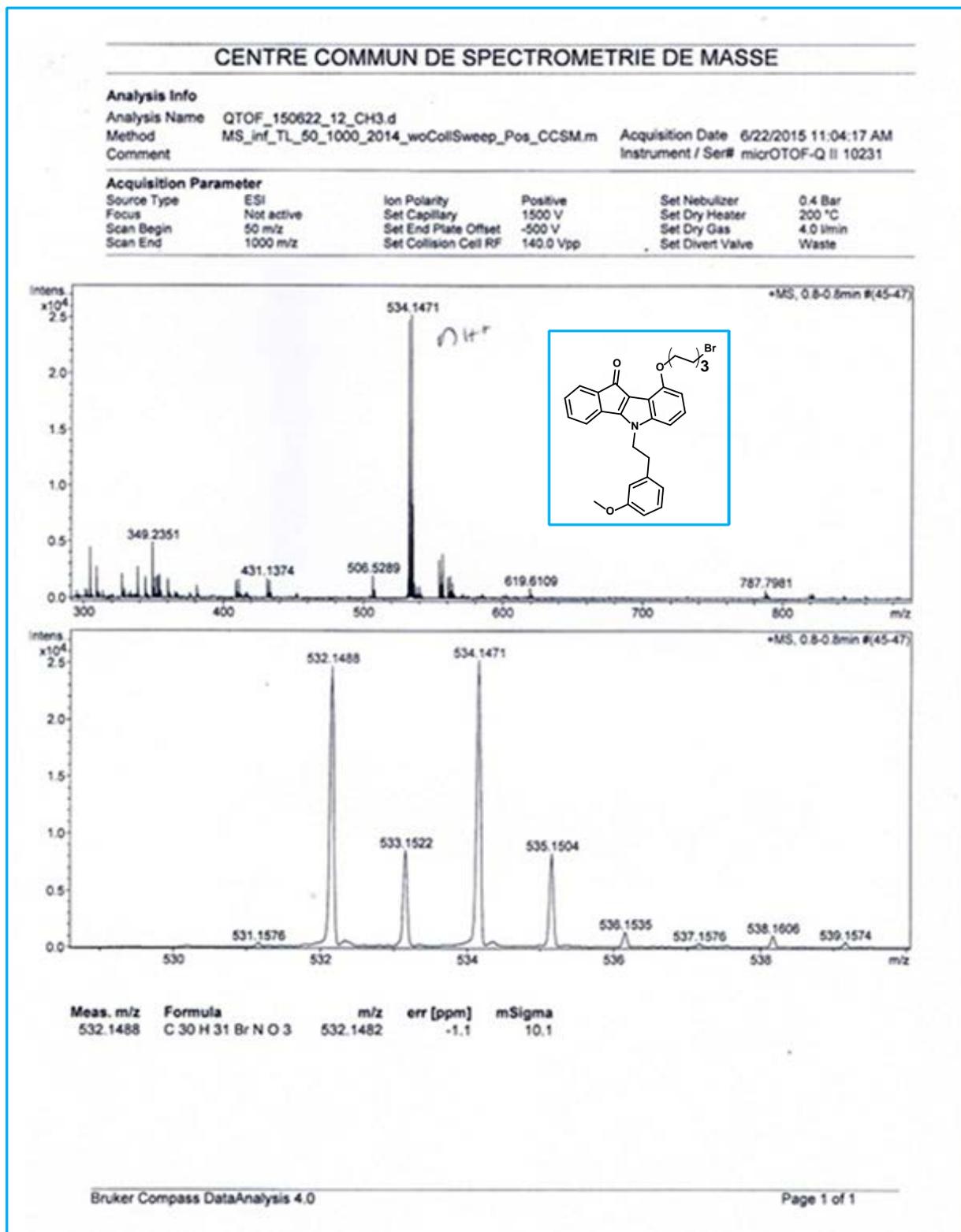


Figure 2.3.8 : Spectre HRMS du composé alkylé 2.84c.

3.1.3. Synthèse des homodimères

Deux méthodes ont été appliquées pour la préparation des homodimères:

3.1.3.1. A partir de monomère alkylé 2.84 et le monomère 2.70

Dans la première méthode, nous avons effectué la synthèse des homodimères 2.70 ~ 2.70 par une simple réaction d'*O*-alkylation de Williamson, en faisant réagir 1 équivalent du monomère alkylé 2.84 avec 1 équivalent du monomère 2.70 en présence de K_2CO_3 et sous micro-onde, mais dans le DMF à 160 °C, le temps de la réaction varie entre 20 et 60 min, nous avons obtenu les homodimères avec de bons rendements compris entre 45 et 75 %.

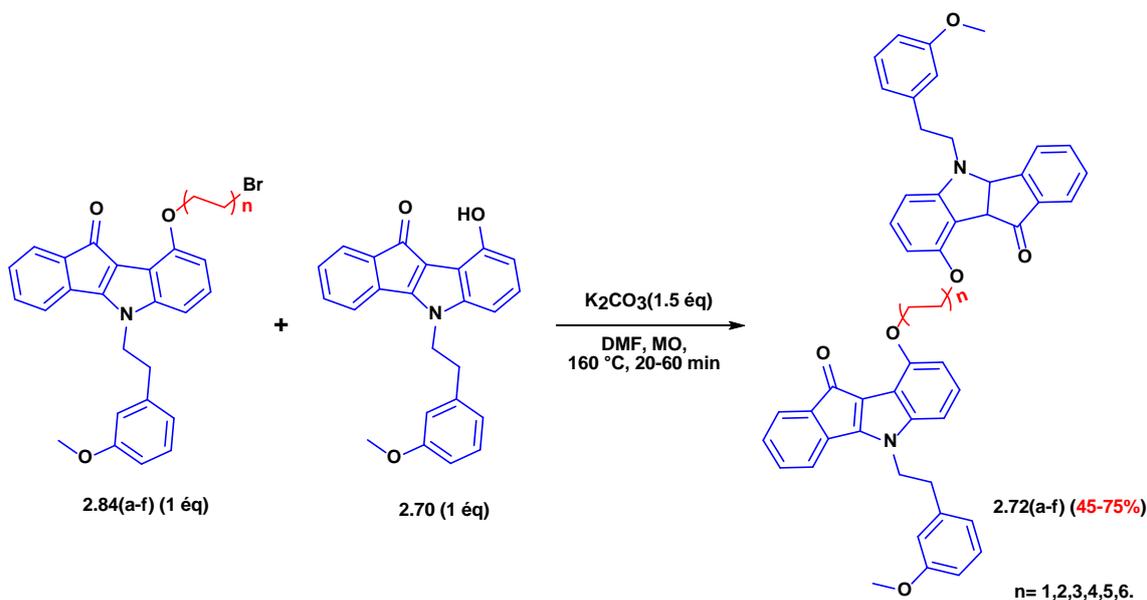


Schéma 2.3.13 : Accès aux homodimères 2.70 ~ 2.70.

3.1.3.2. Directement à partir du monomère 2.70

Pour la deuxième méthode, nous avons utilisé 2 équivalents du composé 2.70 avec 1 ou 1.2 équivalent du bras dibromé dans l'acétonitrile au lieu de DMF sous micro-onde à 130 °C et en présence de 3 équivalents de K_2CO_3 , la réaction va fournir les homodimères en une seule étape avec de bons rendements et dans des temps compris entre 20 et 40 min.

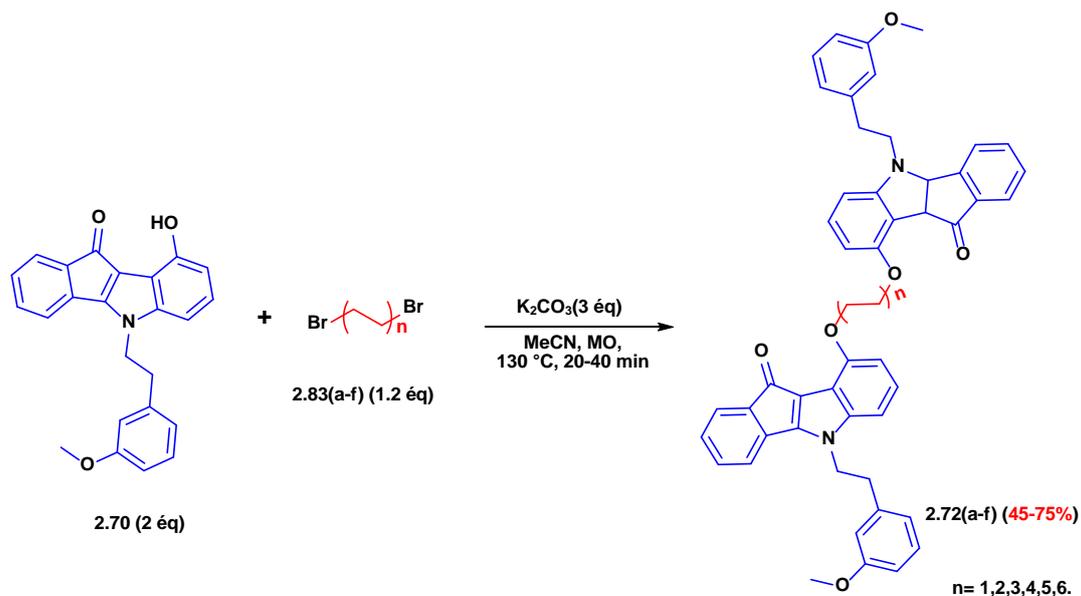


Schéma 2.3.14 : Accès aux homodimères **2.70~2.70** en une seule étape.

Nous avons proposé un mécanisme réactionnel qui se fait en deux étapes de substitution nucléophile successives de type SN_2 , ces deux dernières permettent la formation des homodimères.

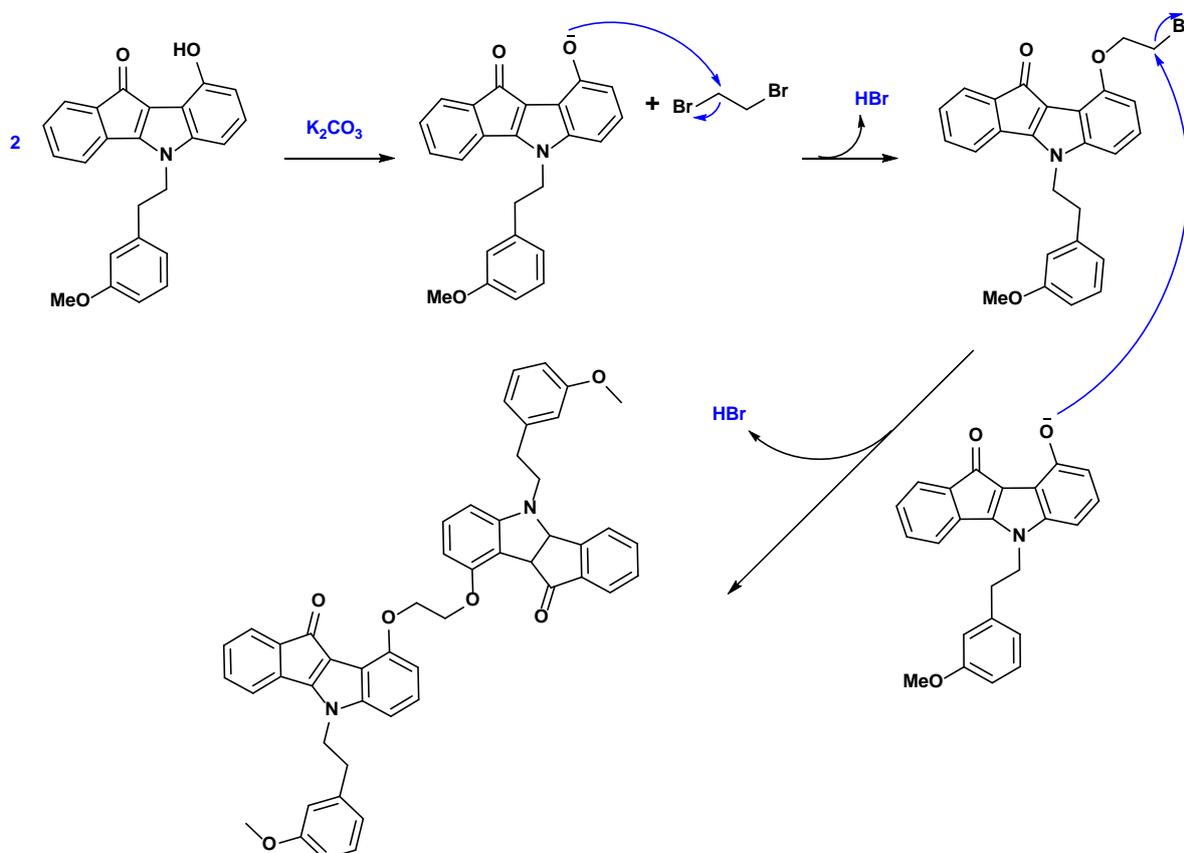
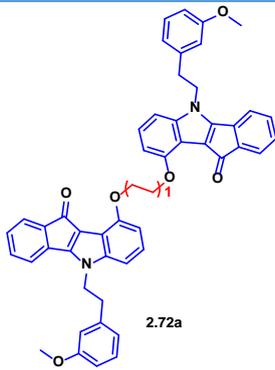
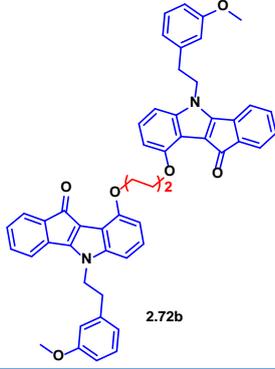
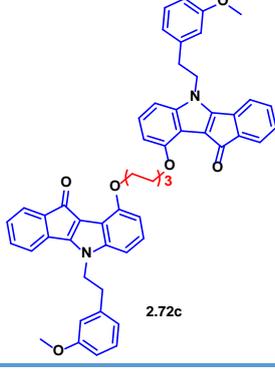
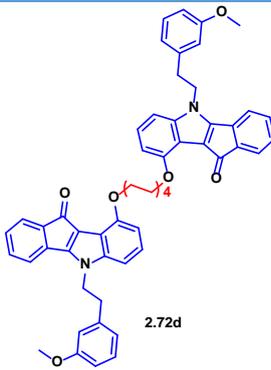
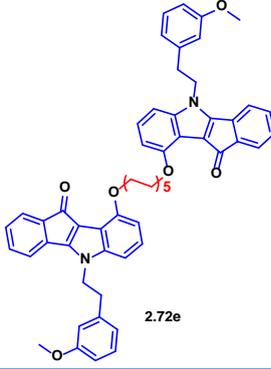
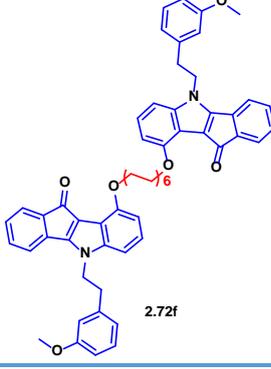


Schéma 2.3.15 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'accès aux homodimères **2.70 ~ 2.70**.

Tableau 2.3.2 : Dérivés des homodimères 2.70 ~ 2.70 synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt
1	 2.72a	75%
2	 2.72b	45%
3	 2.72c	64%
4	 2.72d	61%
5	 2.72e	46%
6	 2.72f	71%

Les structures du homodimère 2.70~2.70 ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques usuelles; IR, RMN ^1H , ^{13}C et la HRMS.

En RMN ^1H , la formation de dimères 2.70~2.70 se traduit par la disparition du signal du proton de la fonction (OH) et du triplet des protons (CH_2Br), l'apparition des protons du (CH_2O) vers 4.18 ppm, les protons des cycles aromatiques vers 6.60-7.40 ppm, aussi le doublement du nombre des protons qui exprime les signaux du monomère 2.70 confirme bien la présence de dimère.

Les spectroscopies RMN ^{13}C et DEPT confirment les structures des produits attendus par la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques des deux monomères 2.70, et des

signaux vers 25 et 70 ppm correspondant aux carbones $(\text{CH}_2)_n$ constituant le bras carboné entre les deux indénoindoles.

En **IR**, La formation des composés est également confirmée par :

La disparition de la bande large d'absorption de la fonction **OH** (3250 cm^{-1}) et l'apparition d'une bande **C-O** vers 1261.76 cm^{-1} confirment l'ancrage du monomère **2.70** sur le bras dibromé.

En **HRMS**, un pic moléculaire correspond à l'ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ montre bien la présence de homodimères **2.70~2.70**.

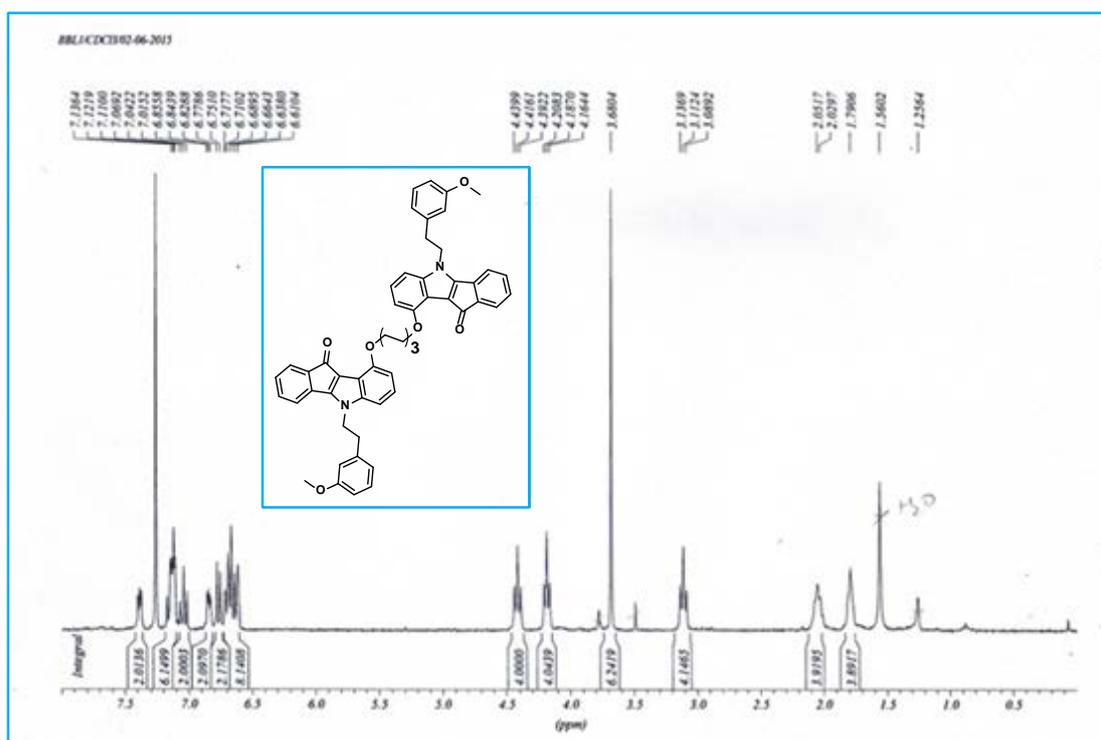


Figure 2.3.9 : Spectre RMN^1H d'homodimère **2.70 ~ 2.70** (2.72c).

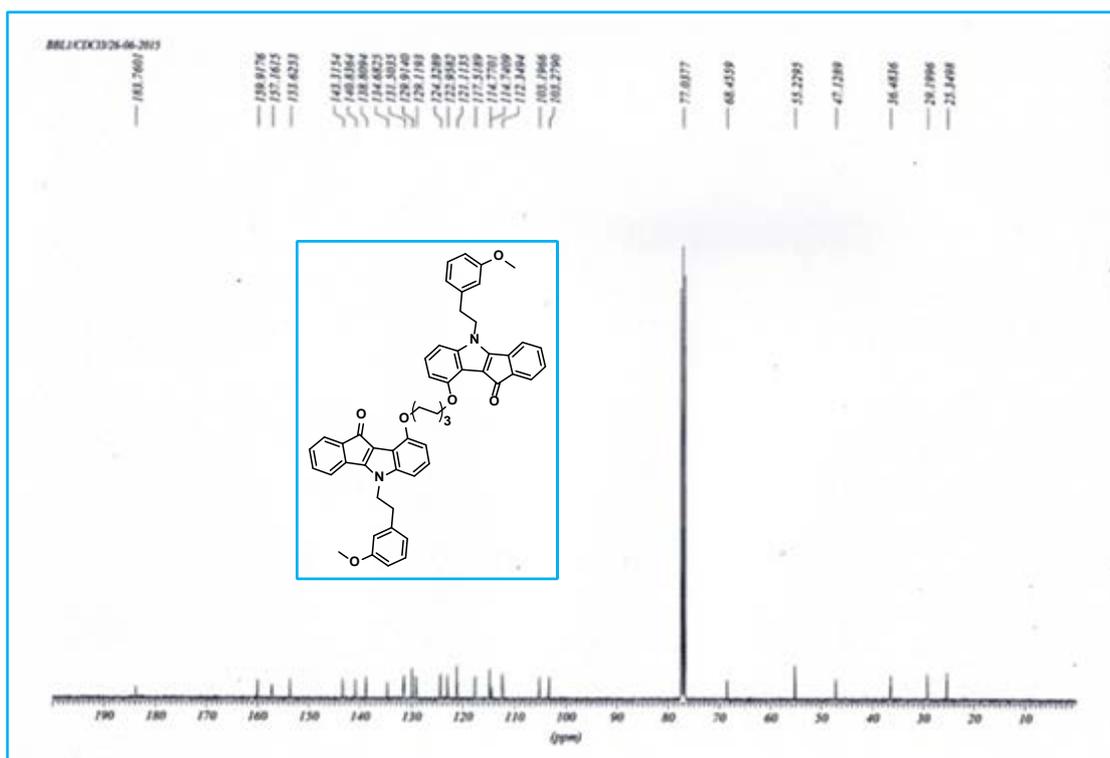


Figure 2.3.10 : Spectre RMN ^{13}C d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).

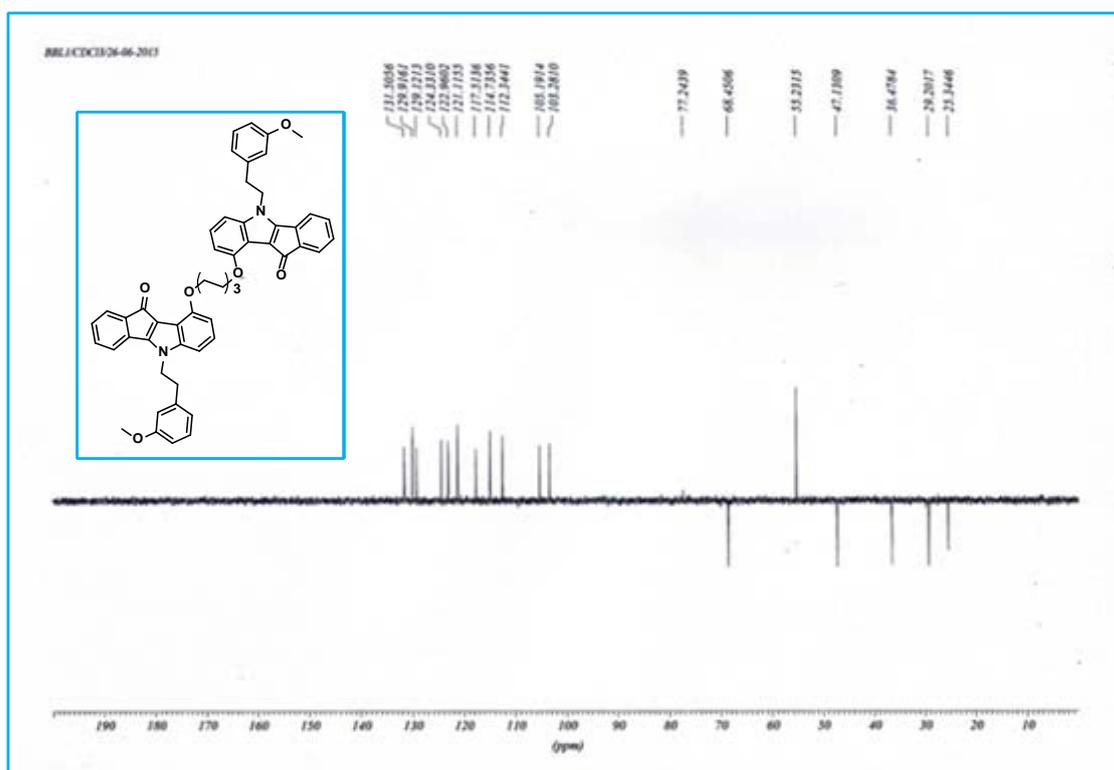


Figure 2.3.11 : Spectre DEPT d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).

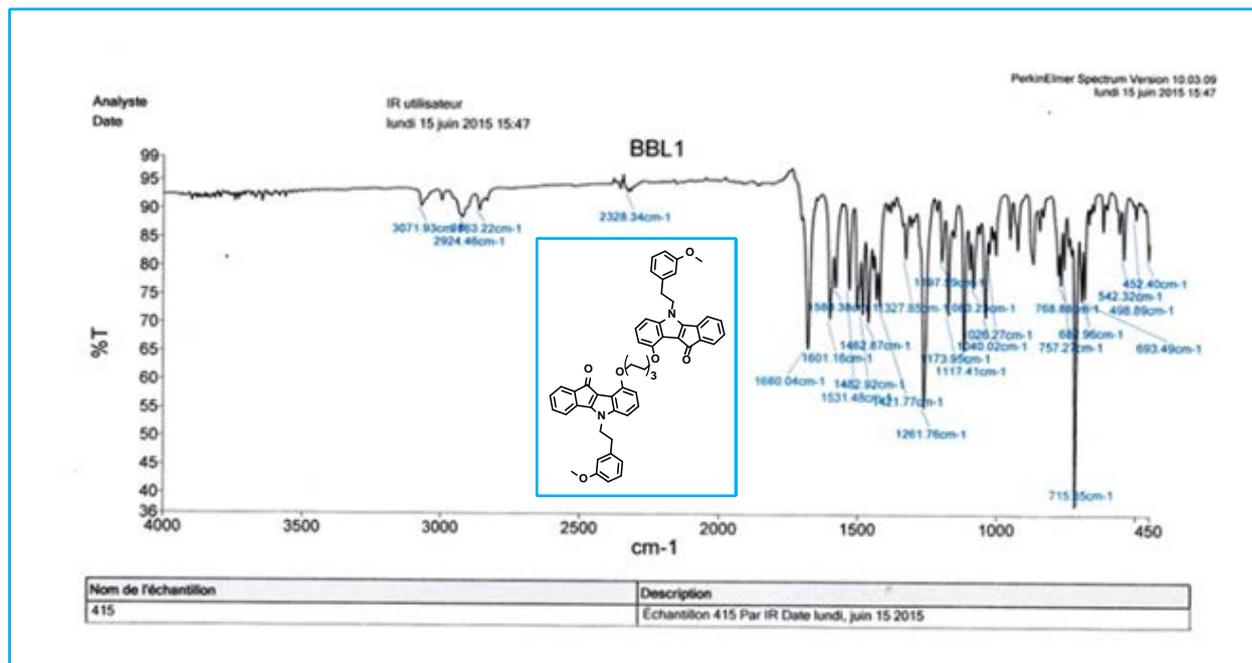


Figure 2.3.12 : Spectre IR d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).

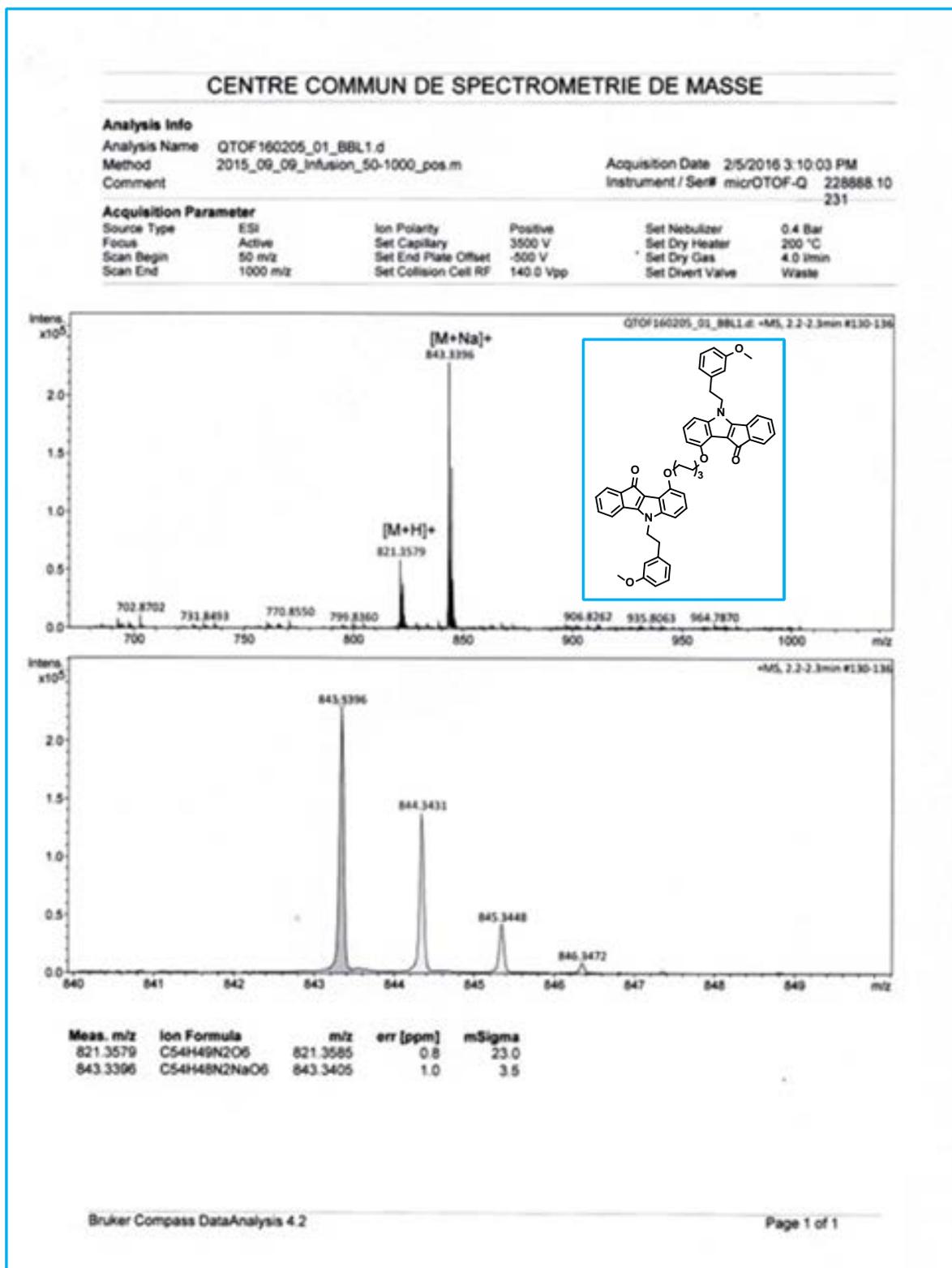


Figure 2.3.13 : Spectre HRMS d'homodimère 2.70 ~ 2.70 (2.72c).

3.2. Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85)

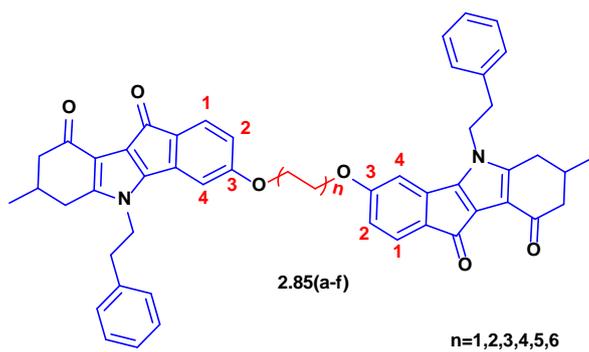


Figure 2.3.14 : Homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH.

3.2.1. Synthèse du monomère 2.71-3OH

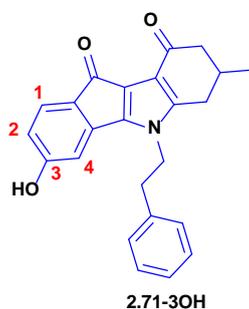


Figure 2.3.15 : Monomère 2.71-3OH.

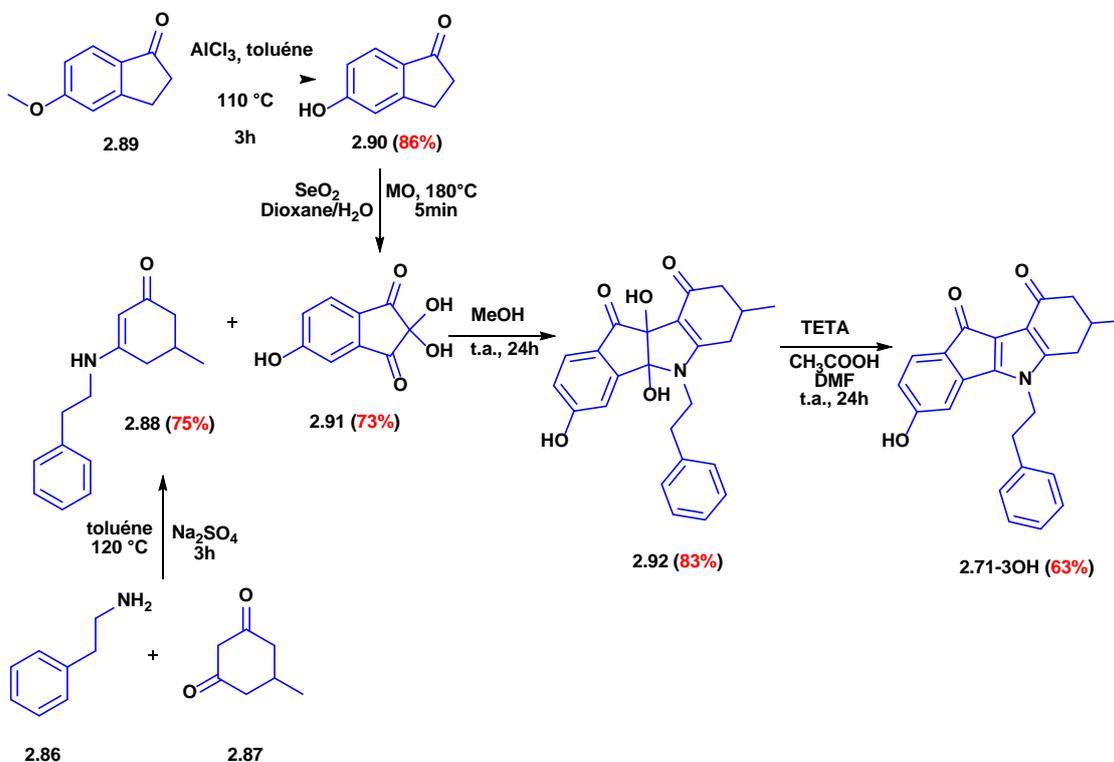


Schéma 2.3.16 : Synthèse du monomère 2.71-3OH [3].

3.2.1.1. Synthèse de l'énaminone

L'énaminone **2.88** a été obtenue par la même réaction d'addition nucléophile que l'énaminone **2.75**, mais entre le phénéthylamine sur la cyclohexan-1,3-dione substituée, dans cette réaction on obtient également l'énaminone avec un bon rendement.

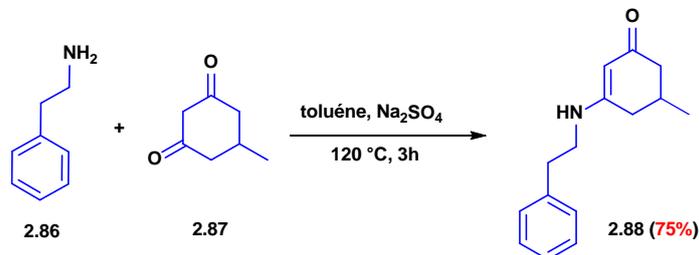


Schéma 2.3.17 : Synthèse de l'énaminone.

3.2.1.2. Synthèse de la ninhydrine

Nous avons préparé la 5-hydroxy-ninhydrine en deux étapes successives. La première étape est une réaction de déméthylation de la 5-méthoxyindan-1-one avec le chlorure d'aluminium à reflux de toluène pendant 3 heures. La déméthylation a conduit au 5-hydroxyindan-1-one avec de bon rendement, le produit résultant est oxydé ensuite avec l'oxyde de sélénium dans un mélange dioxane-eau. La réaction a été réalisée sous micro-onde à 180 °C pendant 5 min pour donner la 5-hydroxy-ninhydrine avec un bon rendement (73%).

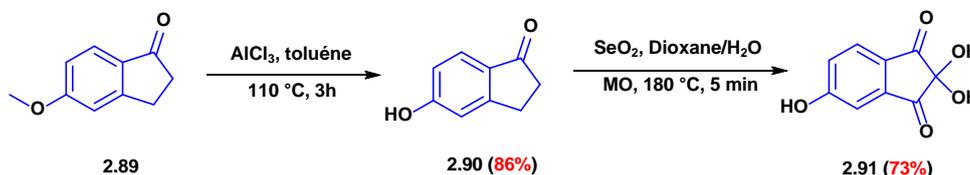


Schéma 2.3.18 : Synthèse de la ninhydrine.

3.2.1.3. Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole

La même procédure a été appliquée pour la synthèse du dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole en utilisant la 5-hydroxy-ninhydrine avec l'énaminone. La réaction a conduit au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole avec un bon rendement (83%).

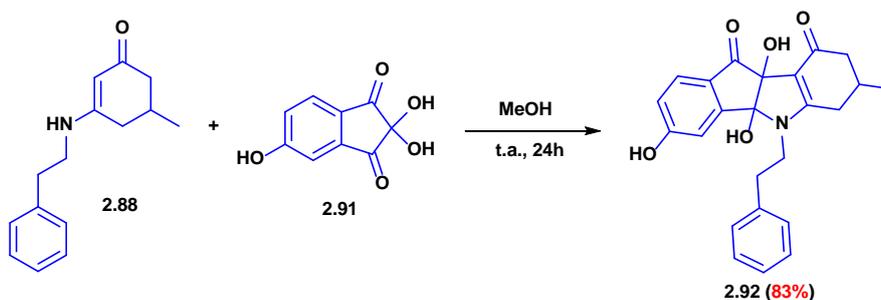


Schéma 2.3.19 : Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole.

3.2.1.4. Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione (2.71-3OH)

L'accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione (2.71-3OH) a été réalisé aussi en présence du TETA via une réaction de déshydroxylation et dans les mêmes conditions de la première déshydroxylation. Le rendement obtenu est acceptable (63%).

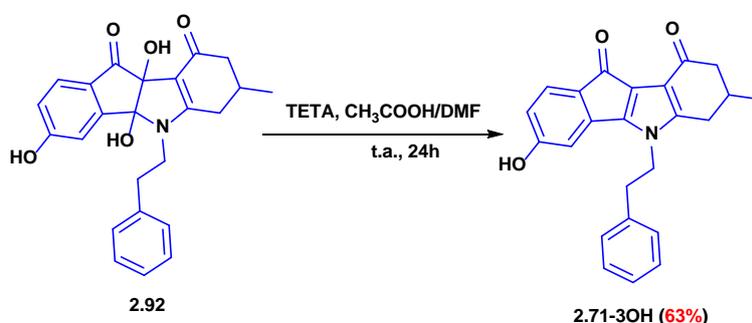


Schéma 2.3.20 : Synthèse de 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione.

3.2.2. Alkylation du monomère 2.71-3OH

Nous avons effectué l'alkylation du 2.71-3OH par la même réaction d'*O*-alkylation de Williamson, et dans les mêmes conditions que nous avons appliquées précédemment pour l'alkylation du 2.70, le temps de la réaction variant toujours entre 20 et 40 min selon la longueur de la chaîne carbonée, les rendements obtenus varient entre 40 et 67 %.

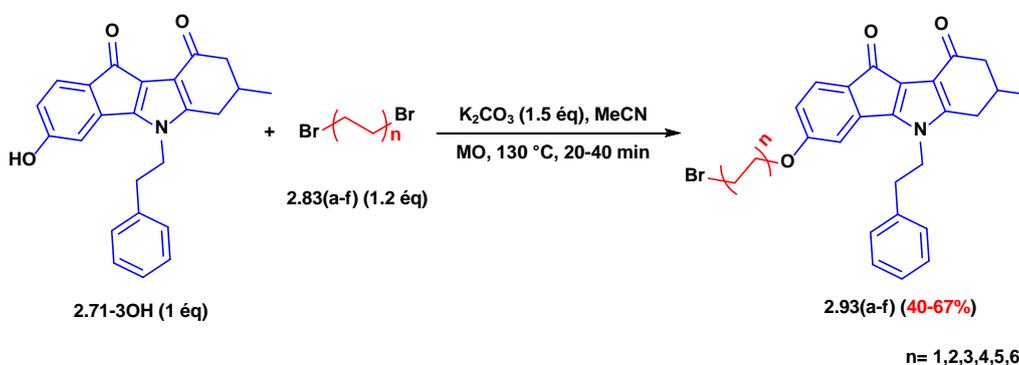


Schéma 2.3.21 : Alkylation du monomère 2.71-3OH.

Tableau 2.3.3 : Dérivés du monomère 2.71-3OH alkylés synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt
1	 2.93c	67%
2	 2.93f	40%

Les structures des produits synthésisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN ^1H** , **^{13}C** et la **HRMS**.

En **RMN ^1H** , les monomères **2.71-3OH** alkylés sont caractérisés par un doublet vers 0.91 attribué aux trois protons portés par le **CH₃** du composé **2.71-3OH**, l'apparition de trois multiplets qui correspondent aux protons du **(CH₂)_n** du bras entre 1.53 et 2.06, et deux triplets qui correspondent aux protons des **CH₂O**, **CH₂Br** vers 3.45 et 3.99 ppm respectivement, aussi les protons aromatiques qui sortent dans la zone 6.4-7.5 ppm.

En **RMN ^{13}C** et **DEPT**, Les structures sont confirmées par l'existence des nouveaux signaux dans l'intervalle [21-69] ppm correspondant aux **CH₂** du bras introduit. La présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques dans l'intervalle [107-164] confirme les structures des produits alkylés.

En **IR**, L'absence de la bande large d'absorption de la fonction **OH** (3250 cm^{-1}), la présence d'une bande large vers 2941.81 cm^{-1} correspond aux **CH_x**, deux bandes vers 1697.98 et 1658.44 cm^{-1} qui caractérisent les deux groupements **C=O**, et une autre bande vers 1269.40 cm^{-1} du groupement **C-O** confirment bien la réaction d'alkylation.

En **HRMS** on remarque la présence d'un pic moléculaire m/z du $[\text{M}+\text{H}]^+$.

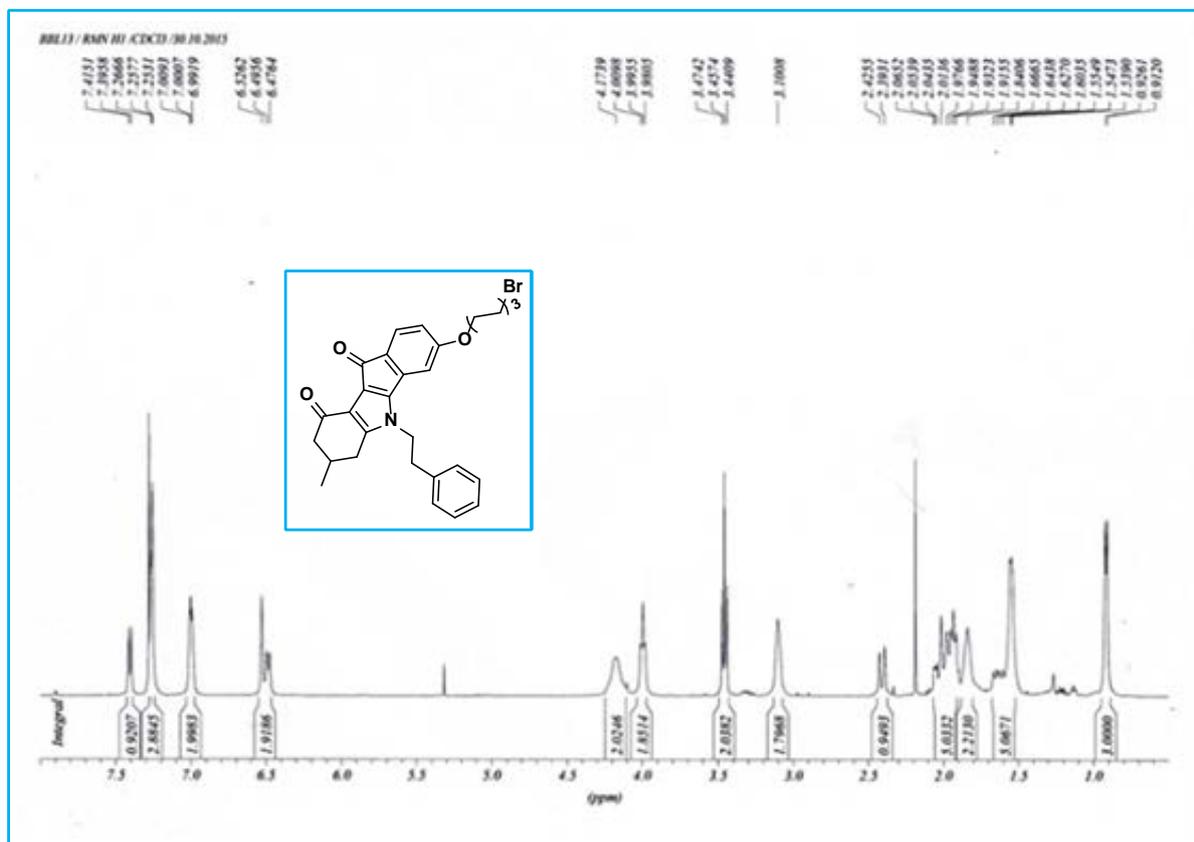


Figure 2.3.16 : Spectre **RMN ^1H** du composé **2.93c**.

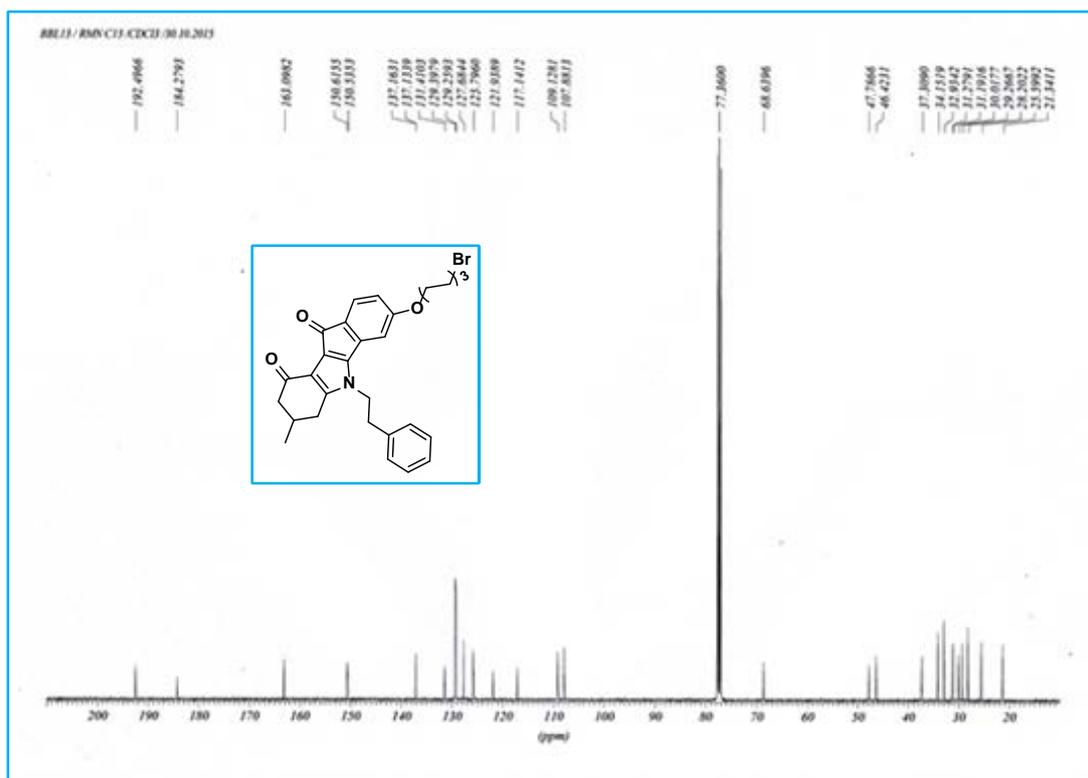


Figure 2.3.17 : Spectre RMN ^{13}C du composé 2.93c.

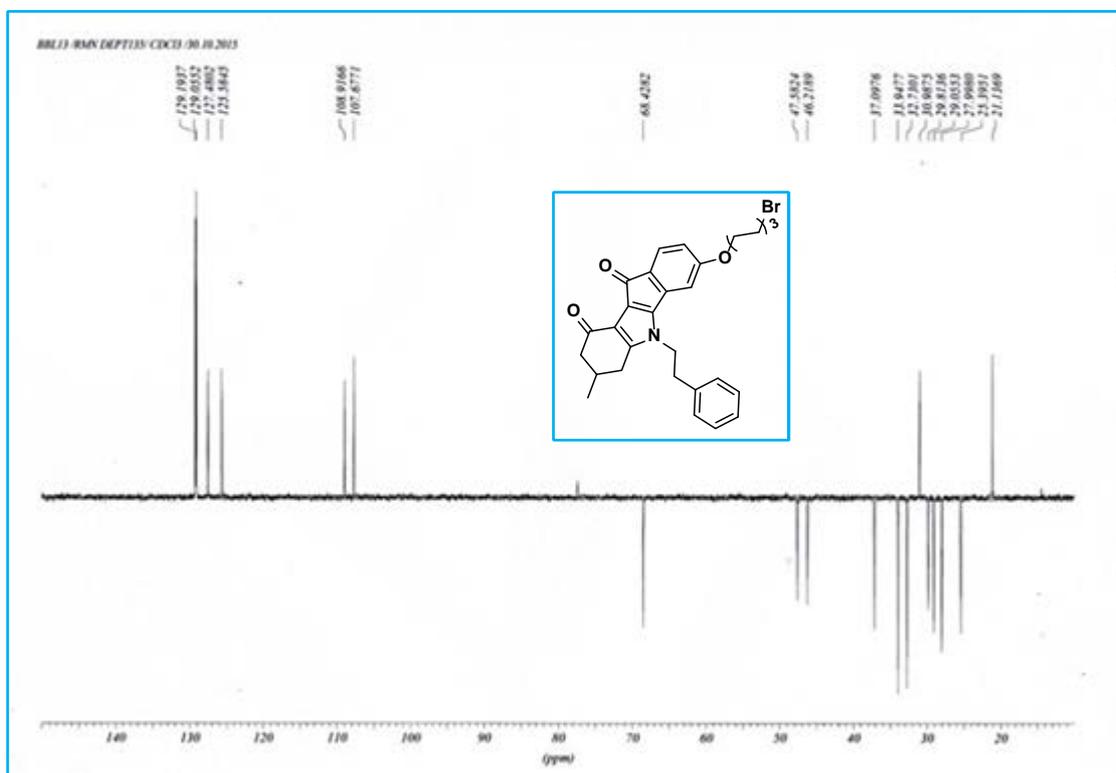


Figure 2.3.18 : Spectre DEPT du composé 2.93c.

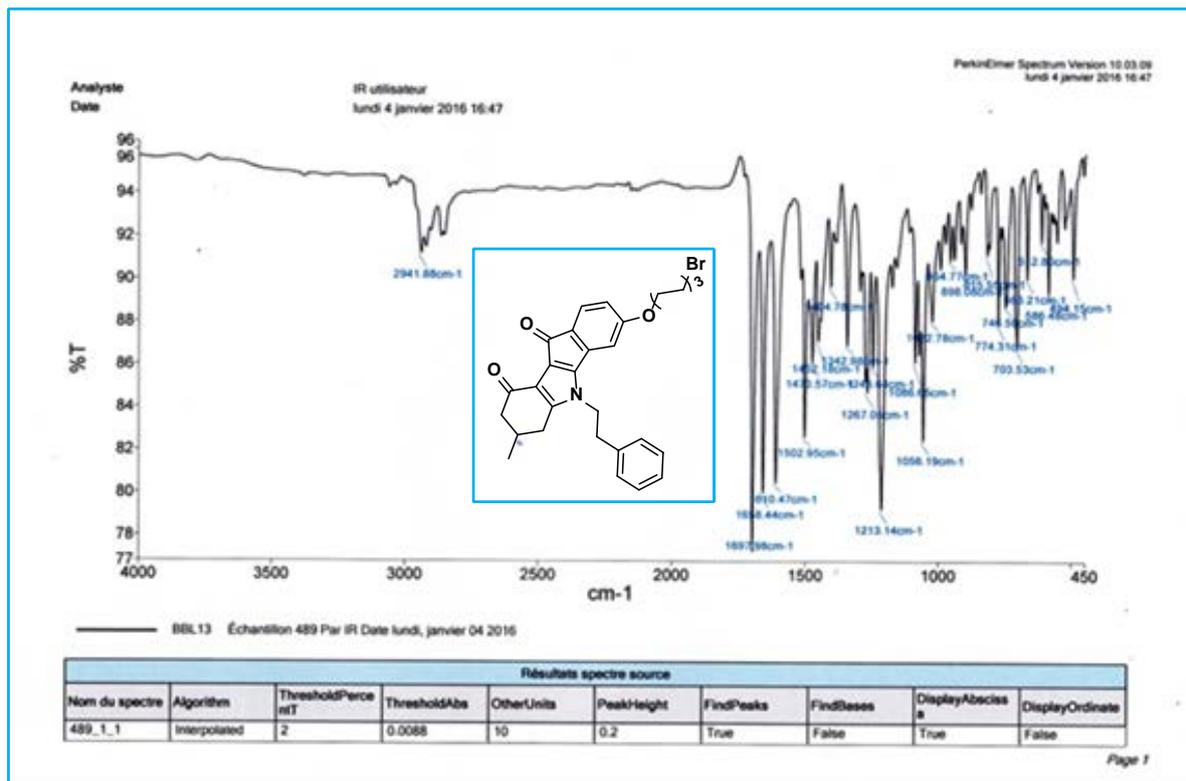


Figure 2.3.19 : Spectre IR du composé 2.93c.

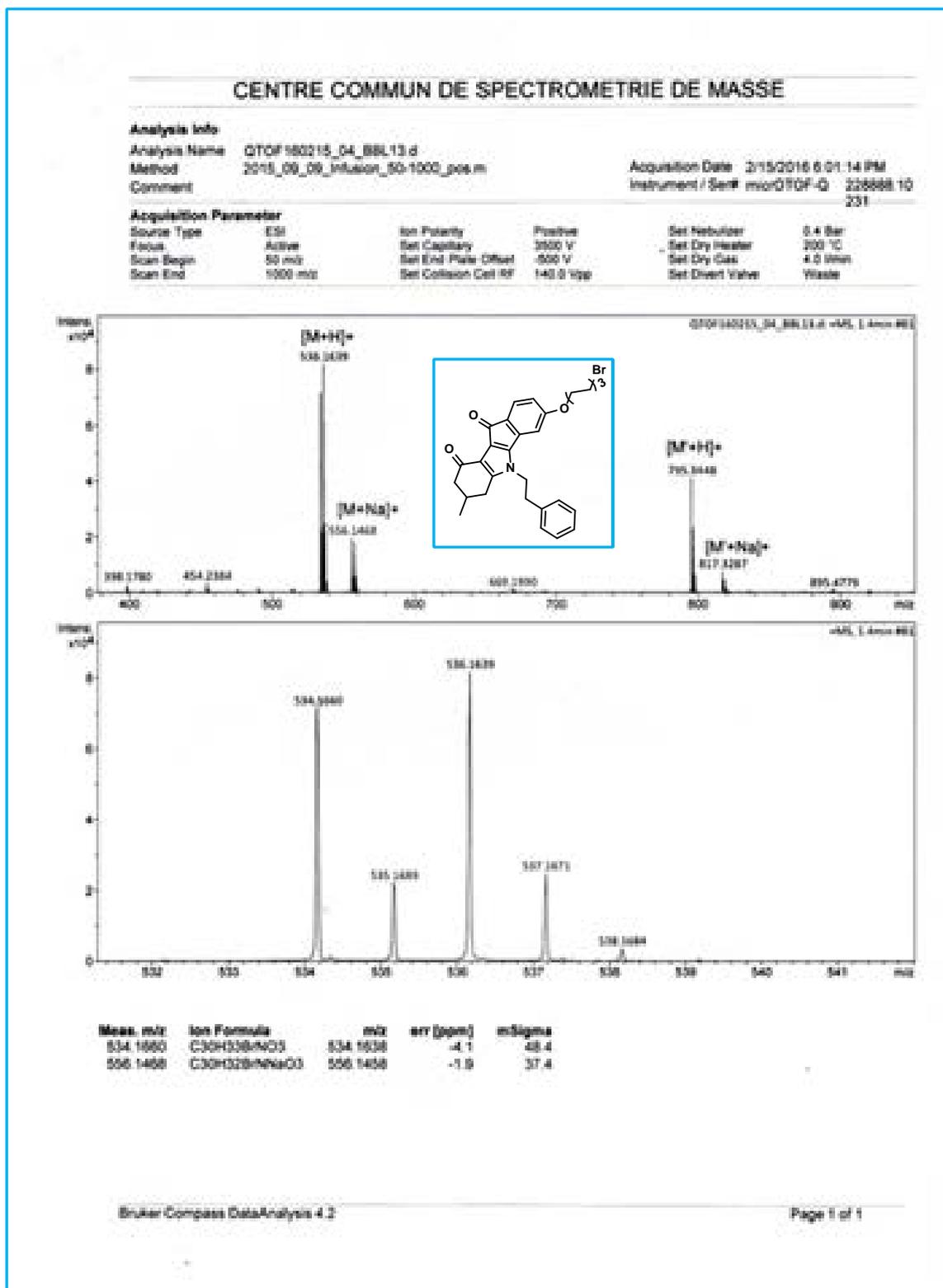


Figure 2.3.20 : Spectre HRMS du composé 2.93c.

3.2.3. Synthèse des homodimères

Deux méthodes ont été appliquées également pour la préparation des homodimères :

3.2.3.1. A partir du monomère 2.71-3OH alkylé et le monomère 2.71-3OH

Dans la première méthode, nous avons synthétisé des homodimères **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH** selon la réaction d'*O*-alkylation de Williamson, en utilisant 1 équivalent du monomère **2.71-3OH** alkylé avec 1 équivalent du monomère **2.71-3OH** non alkylé en présence de K_2CO_3 et sous micro-onde, mais dans le DMF au reflux, le temps de la réaction est entre 20 et 60 min, nous avons récolté les homodimères avec des rendements compris entre 46 et 80 %.

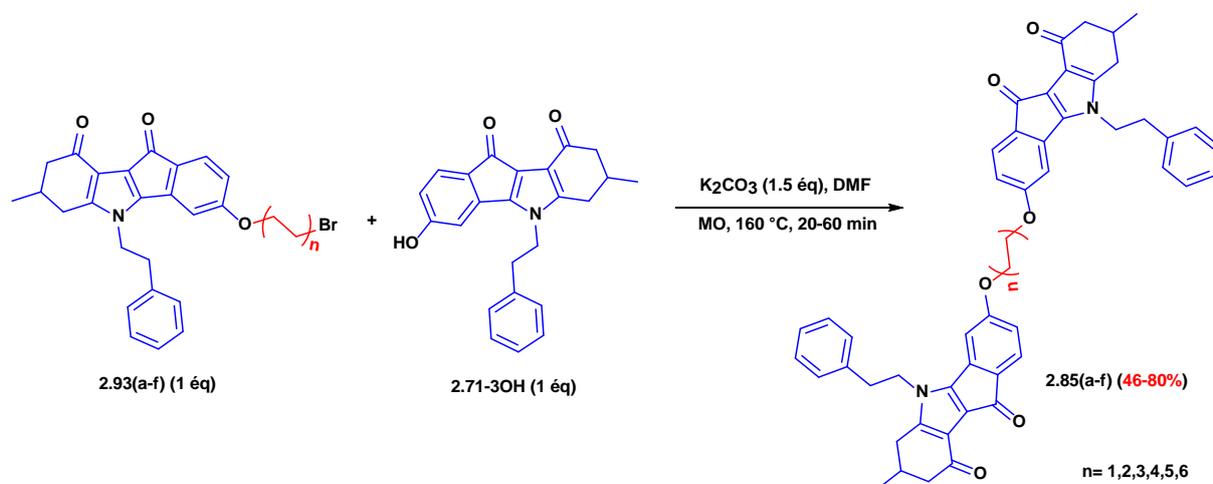


Schéma 2.3.22 : Synthèse des homodimères **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH**.

3.2.3.2. Directement à partir du monomère 2.71-3OH

Dans la deuxième méthode, en faisant réagir 2 équivalents du monomère **2.71-3OH** dès le départ avec 1 équivalent du bras dibromé dans l'acétonitrile au lieu du DMF et dans les mêmes conditions de la méthode 1, à la fin de la réaction on obtient des homodimères en une seule étape avec de bons rendements et dans des temps courts.

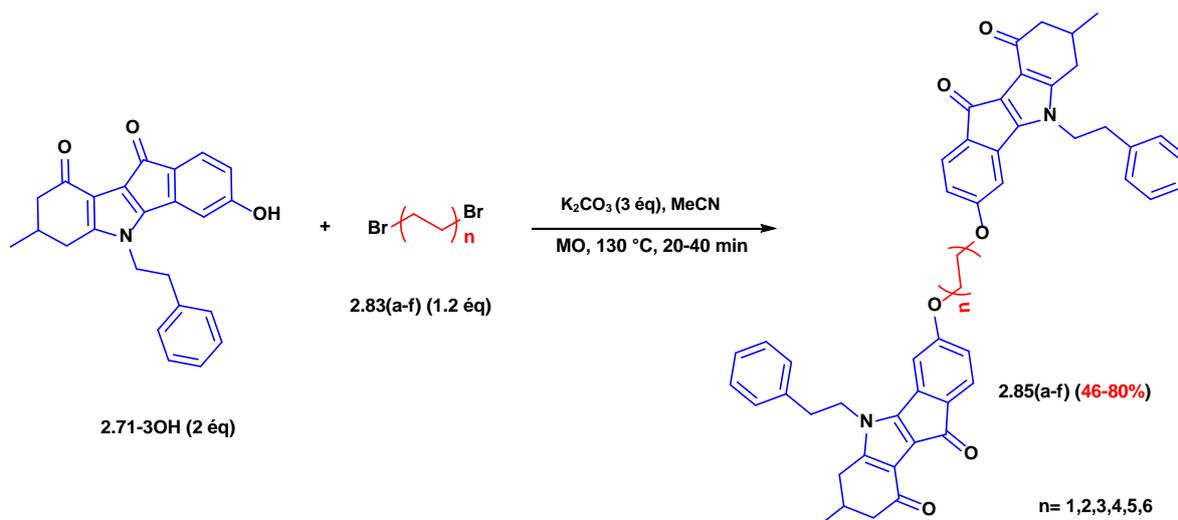


Schéma 2.3.23 : Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH en une seule étape.

Tableau 2.3.4 : Les homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt
1	2.85a	80%
2	2.85b	75%
3	2.85c	46%
4	2.85d	71%
5	2.85e	69%
6	2.85f	74%

Les structures des homodimères **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH** ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles ; **IR**, **RMN ^1H** , ^{13}C et la **HRMS**.

En **RMN ^1H** , la formation de dimère **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH** s'exprime par la disparition du signal du proton de la fonction (**OH**) et le triplet des protons (**CH₂Br**), entraînant l'apparition des protons du (**CH₂O**) vers 4.06 ppm, de plus le doublement du nombre des protons qui exprime les signaux du composé **2.71-3OH** et les protons d'aromatique vers 6.50-7.30 ppm confirme bien la présence de dimère.

En **RMN ^{13}C** et **DEPT**, les structures sont confirmés par l'apparition des signaux vers 20 et 69 ppm correspondant aux carbones (**CH₂)_n** constituant le bras carboné entre les deux indéno[1,2-*b*]indoles, ainsi que la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques des deux monomère **2.71-3OH**.

En **IR**, la formation des dimères est confirmée par :

La disparition de la bande large d'absorption de la fonction **OH** (3250 cm^{-1}) et l'apparition d'une bande **C-O** vers 1274.82 cm^{-1} .

En **HRMS**, un pic moléculaire correspond à l'ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ montre bien la présence des homodimères **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH**.

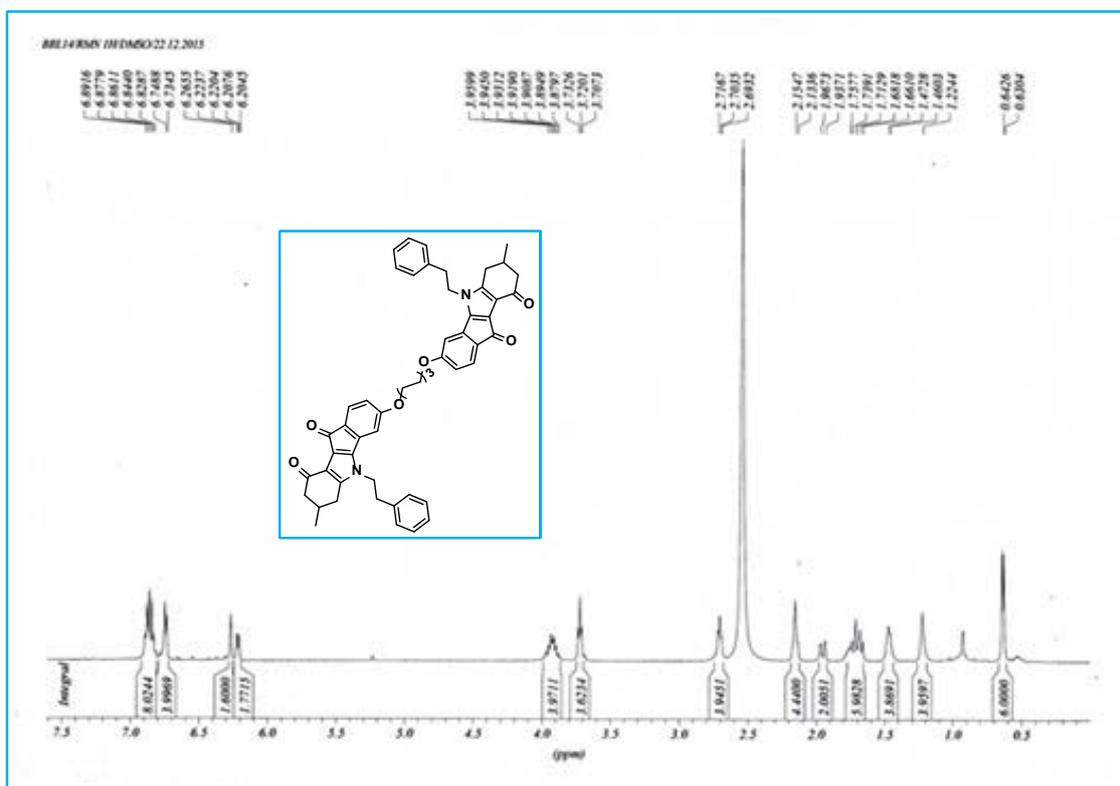


Figure 2.3.21 : Spectre $\text{RMN } ^1\text{H}$ d'homodimère **2.71-3OH** ~ **2.71-3OH** (2.85c).

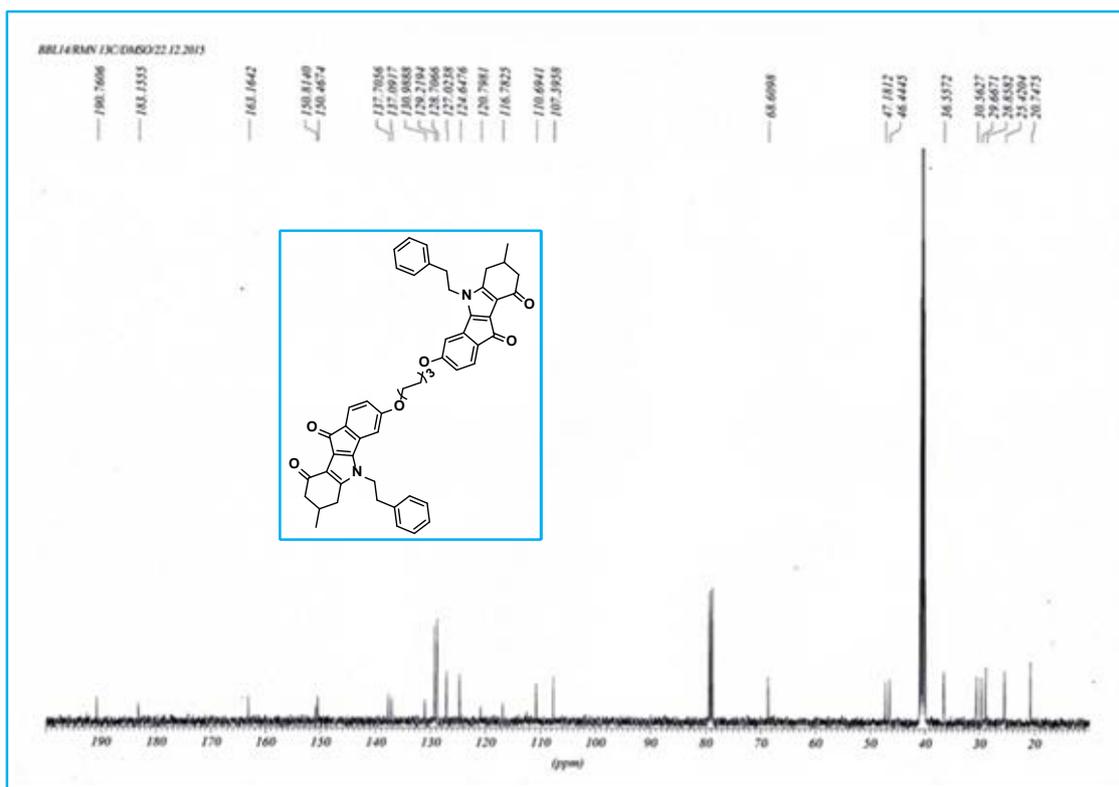


Figure 2.3.22 : Spectre RMN ^{13}C d'homodimère $2.71\text{-}3\text{OH} \sim 2.71\text{-}3\text{OH}$ (2.85c).

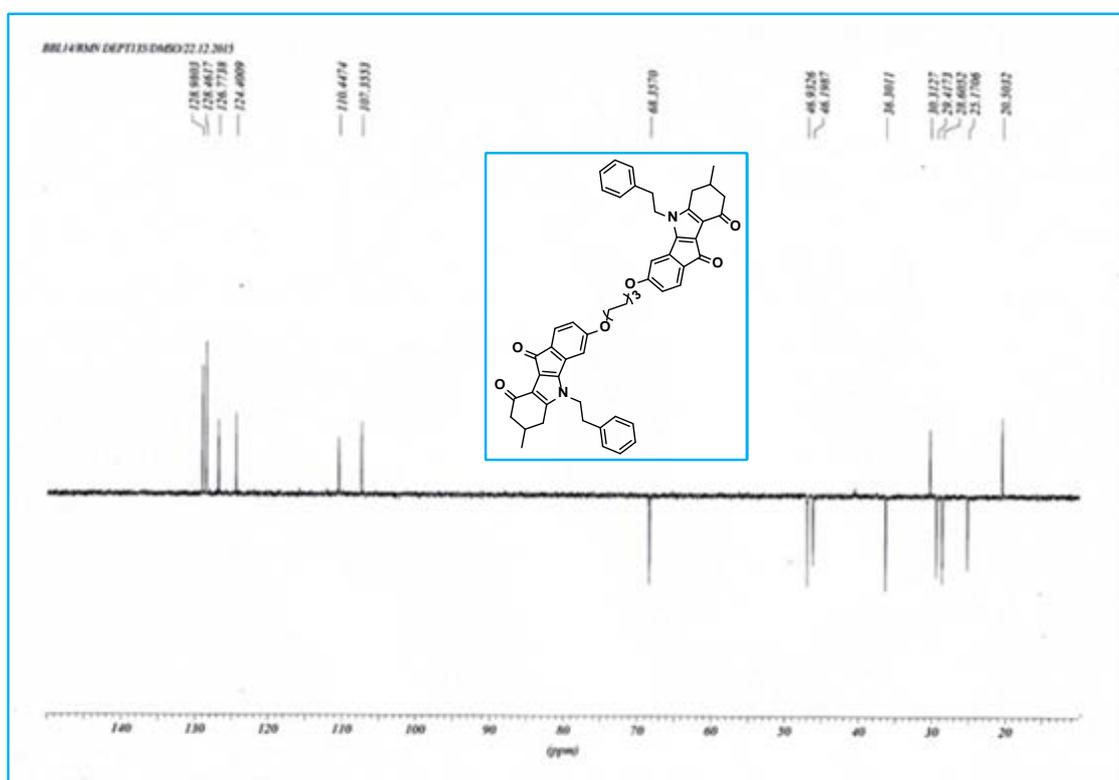


Figure 2.3.23 : Spectre DEPT d'homodimère $2.71\text{-}3\text{OH} \sim 2.71\text{-}3\text{OH}$ (2.85c).

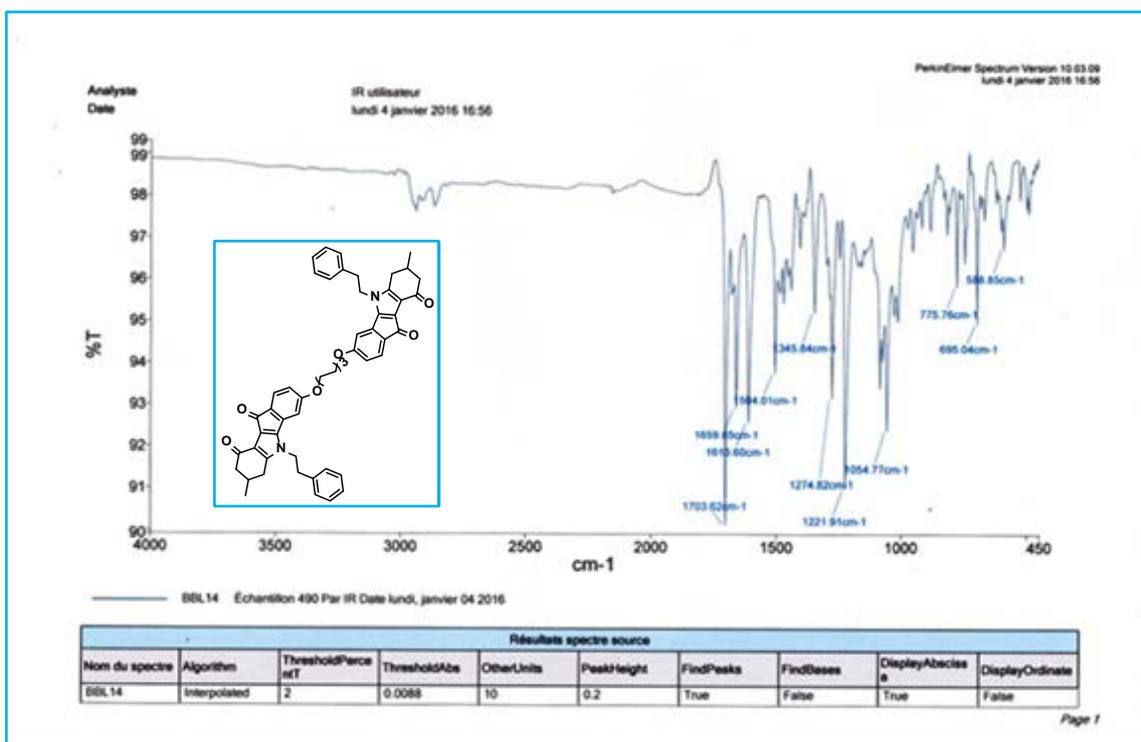


Figure 2.3.24 : Spectre IR d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c).

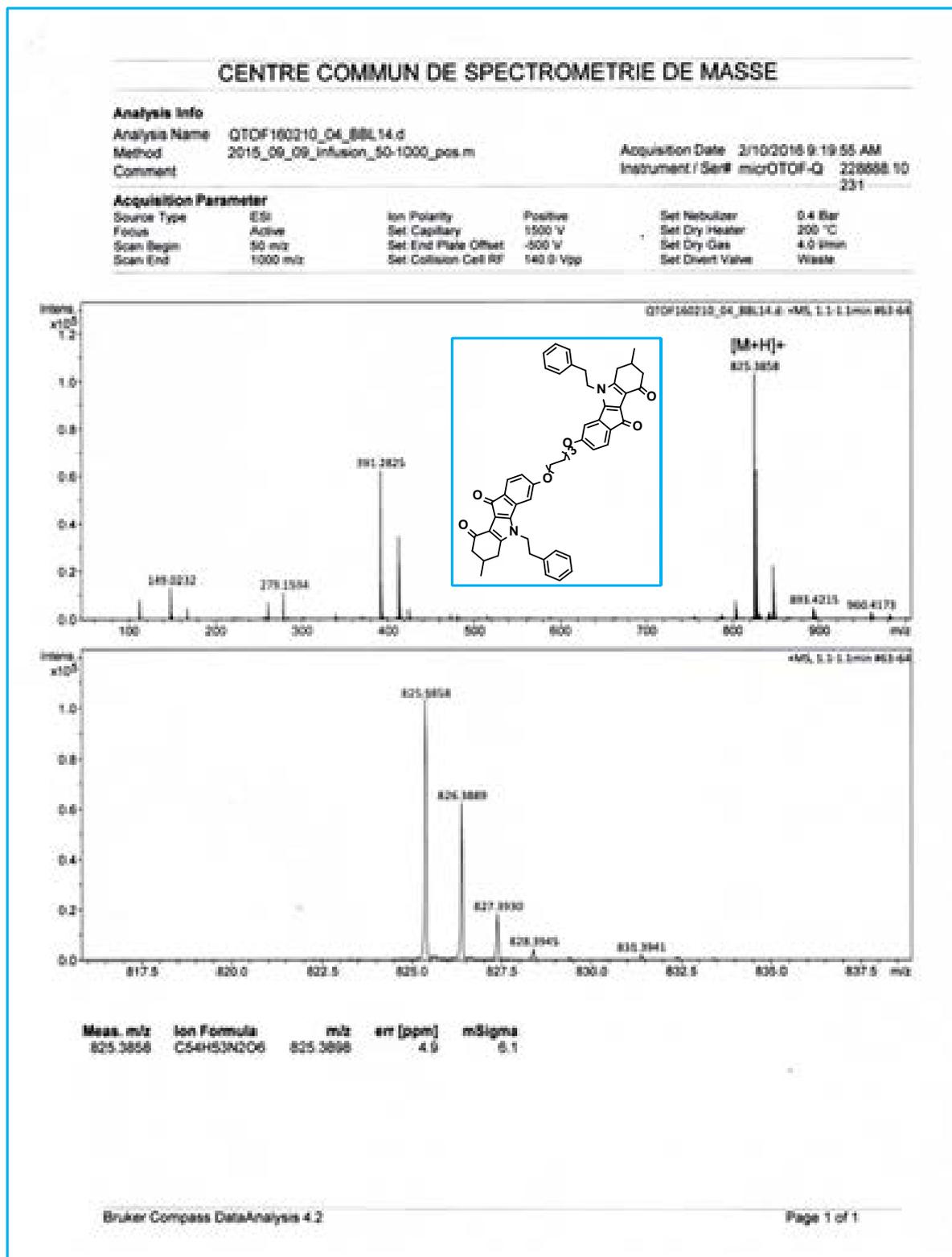


Figure 2.3.25 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85c).

3.3. Synthèse des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94)

La synthèse a été réalisée par deux voies, soit à partir du monomère **2.70** et le monomère **2.71-3OH** alkylé, soit à partir du monomère **2.70** alkylé et le monomère **2.71-3OH**. Les deux voies ont été effectuées dans l'acétonitrile à 130 °C, en présence de K_2CO_3 et sous micro-onde, le temps des deux réactions est entre 20 et 40 min, nous avons obtenu les mêmes hétérodimères dans les deux cas avec des rendements semblables qui varient entre 60 et 72 %.

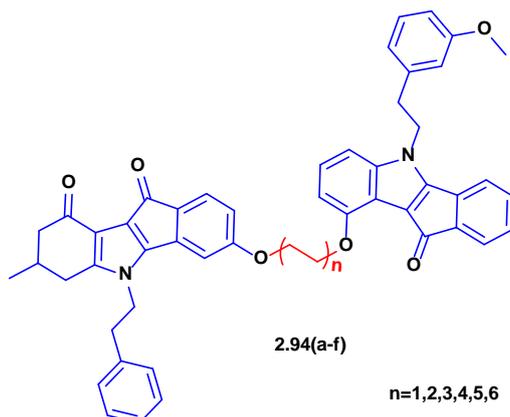


Figure 2.3.26 : Hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH.

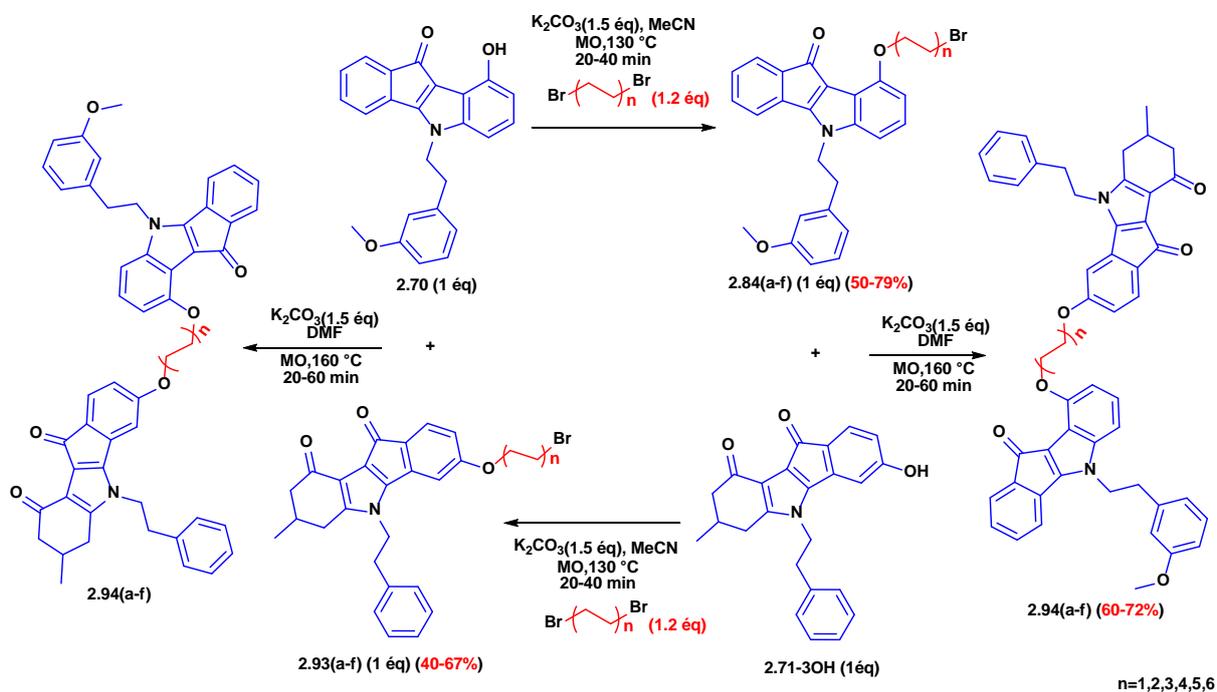
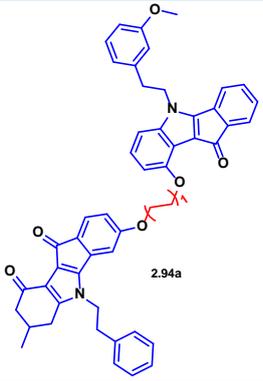
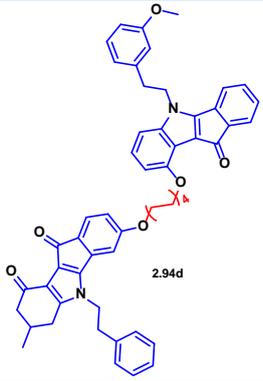
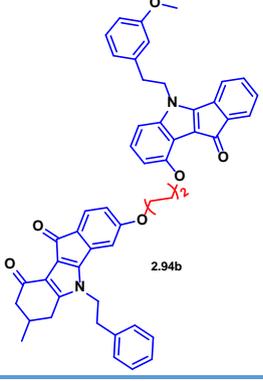
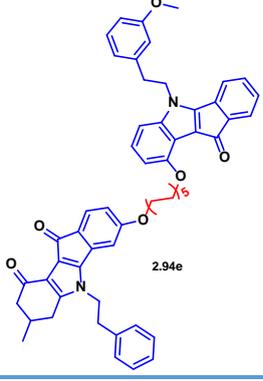
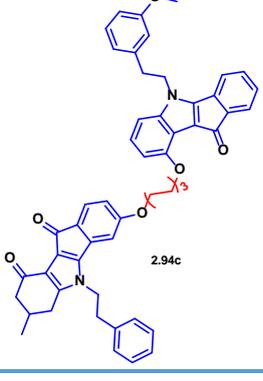
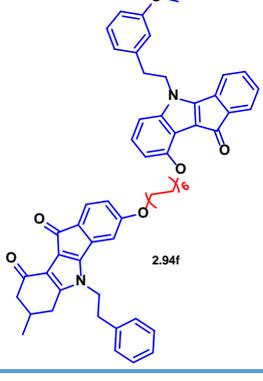


Schéma 2.3.24 : Synthèse des hétérodimères 2.70~ 2.71-3OH.

Tableau 2.3.5 : Dérivés des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 2.94a	62%	4	 2.94d	72%
2	 2.94b	60%	5	 2.94e	61%
3	 2.94c	60%	6	 2.94f	63%

Les structures des hétérodimères **2.70** ~ **2.71-3OH** ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN ¹H**, **¹³C** et la **HRMS**.

En **RMN ¹H**, la formation d'hétérodimère **2.70** ~ **2.71-3OH** se traduit par la disparition du signal du proton de la fonction (**OH**) et le triplet des protons (**CH₂Br**), l'apparition de trois multiplets correspondent aux protons du (**CH₂**)_n du bras entre 1.52 et 1.99, et l'apparition des protons du **CH₂O** formé vers 4.01 ppm, des multiplets dans la zone 6.3-7.4 ppm qui caractérisent les protons aromatiques de deux indénoindoles **2.70** et **2.71-3OH**.

En **RMN ¹³C** et **DEPT**, Les structures sont confirmées par l'apparition des nouveaux signaux vers 21 et 68 ppm correspondant aux carbones **CH_x** constituant l'indénoindole introduit, la

présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques et les fonctions $\text{C}=\text{O}$ des deux indénoindoles.

En **IR**, ces structures sont confirmées par :

La disparition de deux bandes larges d'absorption de la fonction **OH** et l'apparition d'une bande large vers 2921.92 cm^{-1} correspond aux CH_x , et une bande **C-O** vers 1274.82 cm^{-1} confirmer la formation de l'hétérodimère **2.70 ~ 2.71-3OH**.

En **HRMS**, un pic moléculaire correspond à l'ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ montre bien la présence des hétérodimères **2.70 ~ 2.71-3OH**.

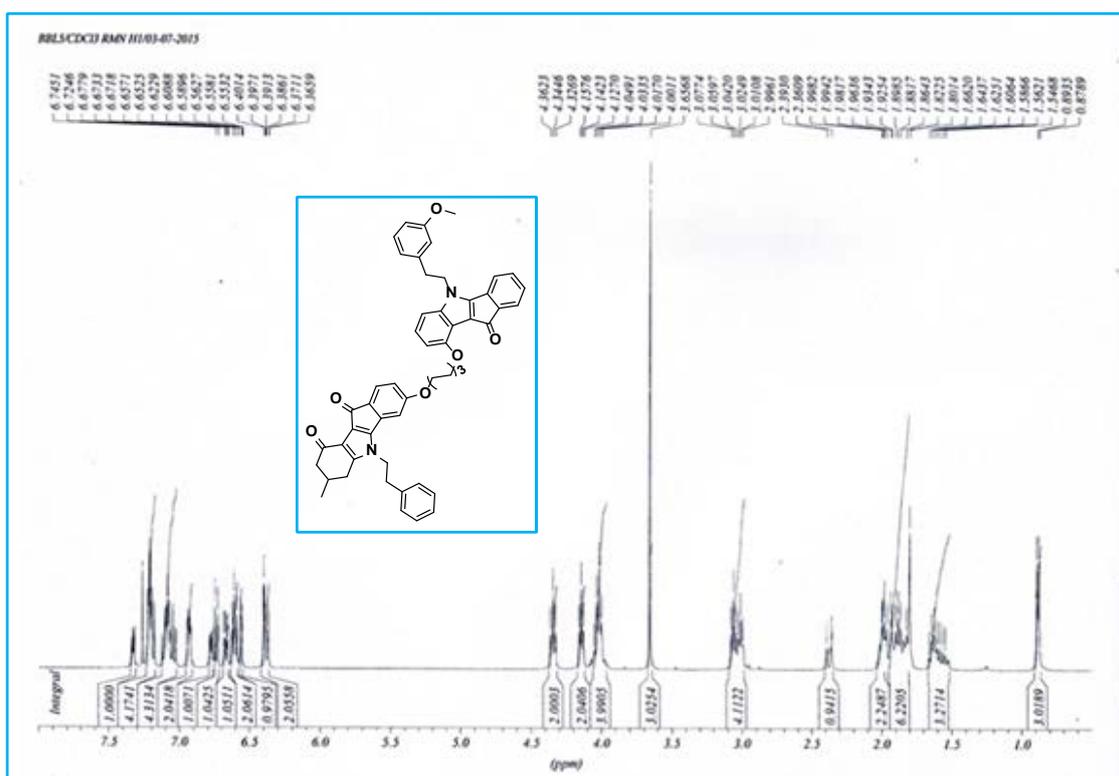


Figure 2.3.27 : Spectre RMN ^1H d'hétérodimère **2.70 ~ 2.71-3OH** (2.94c).

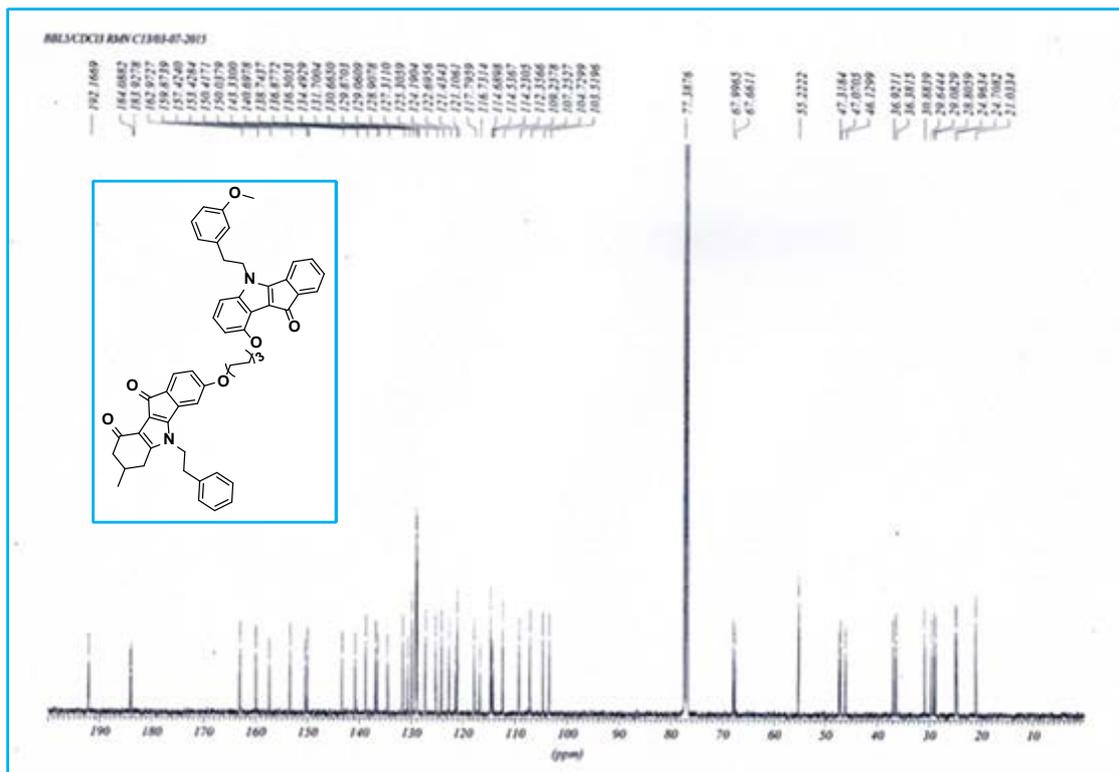


Figure 2.3.28 : Spectre RMN ^{13}C d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c).

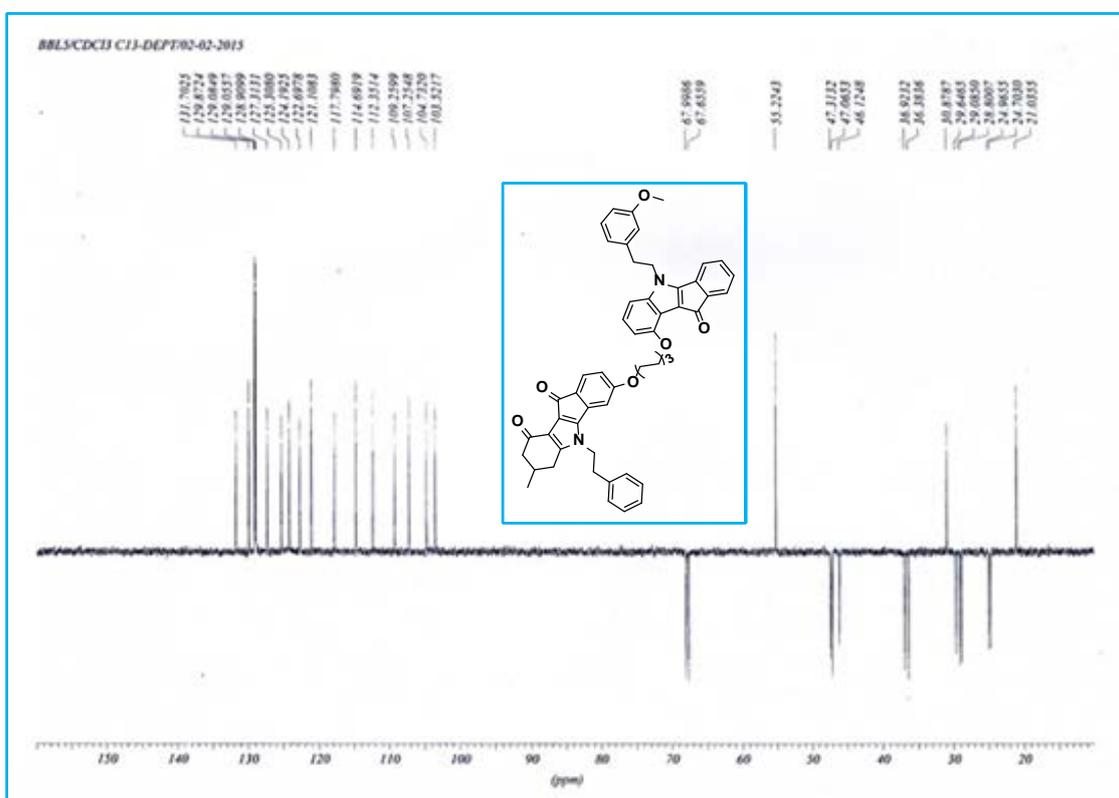


Figure 2.3.29 : Spectre DEPT d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c).

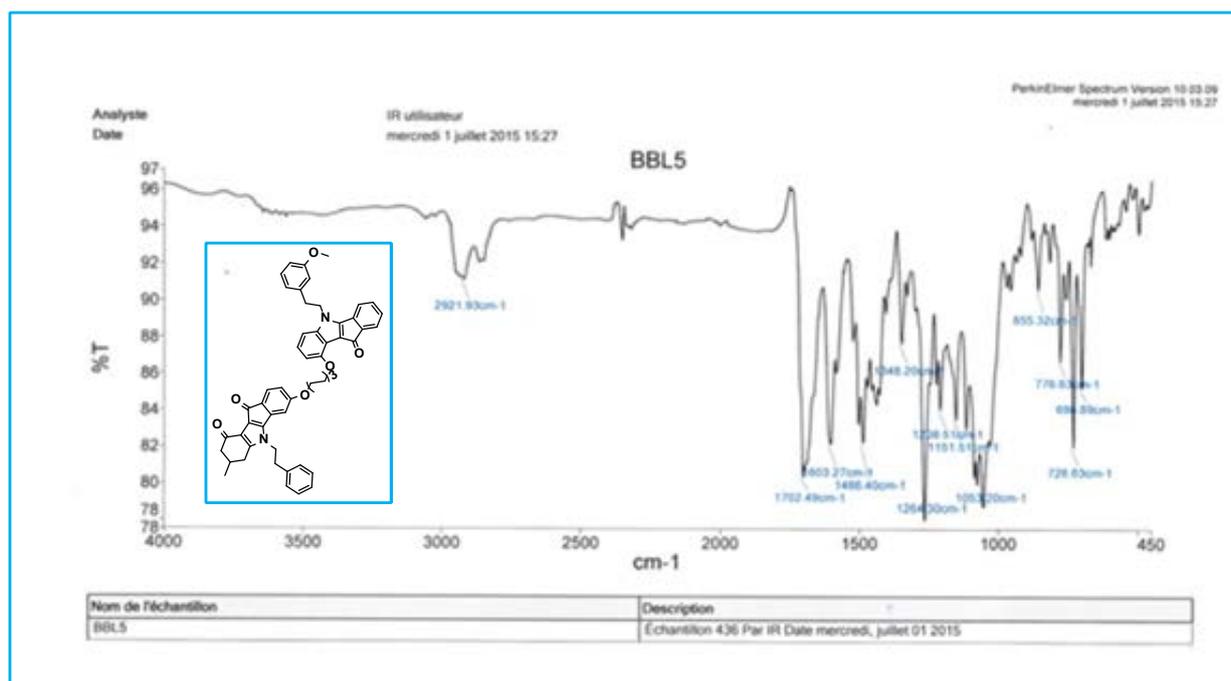


Figure 2.3.30 : Spectre IR d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c).

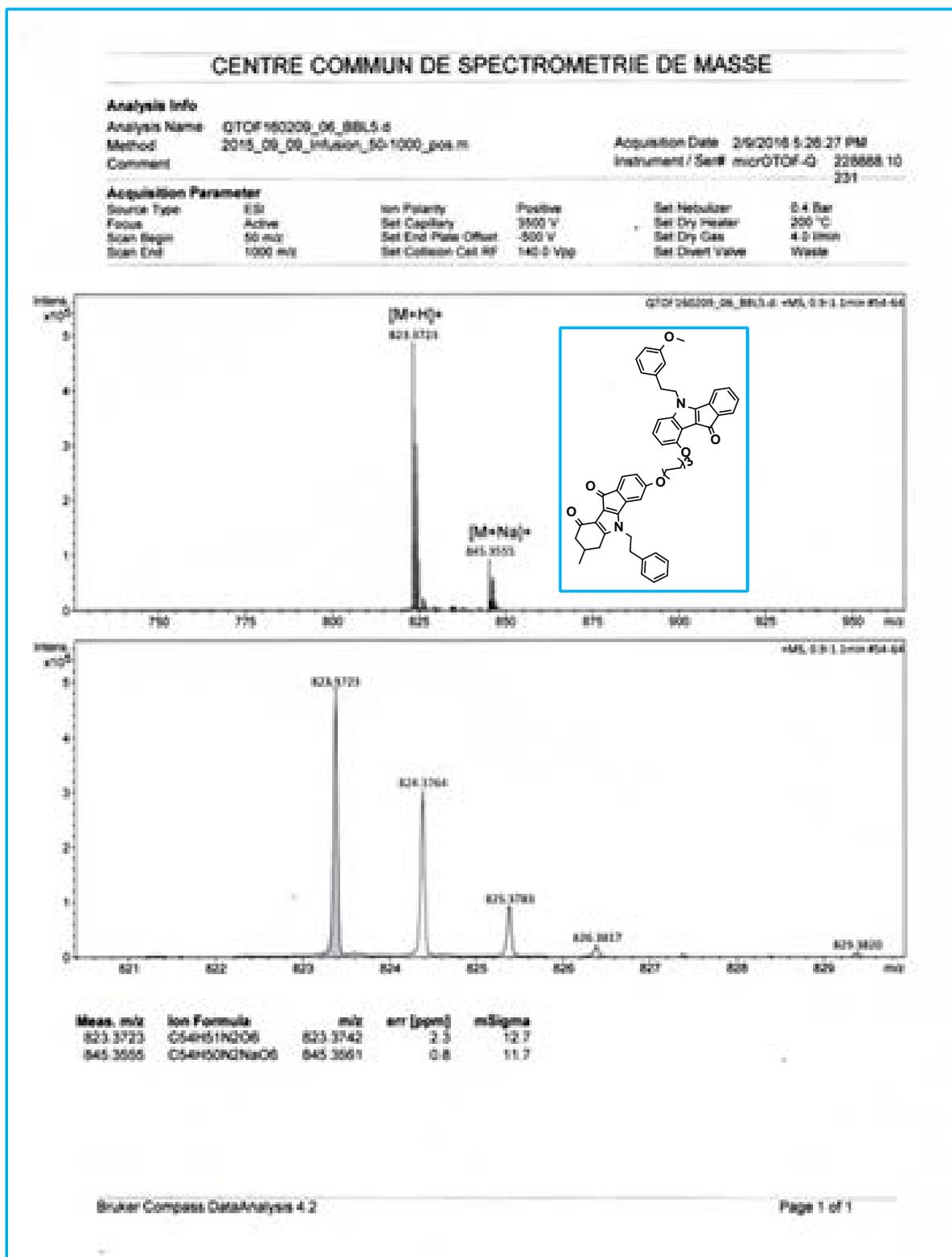


Figure 2.3.31 : Spectre HRMS d'hétérodimère 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94c).

3.4. Synthèse des homodimères : 2.71-1OH ~ 2.71-1OH (2.95) et 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96)

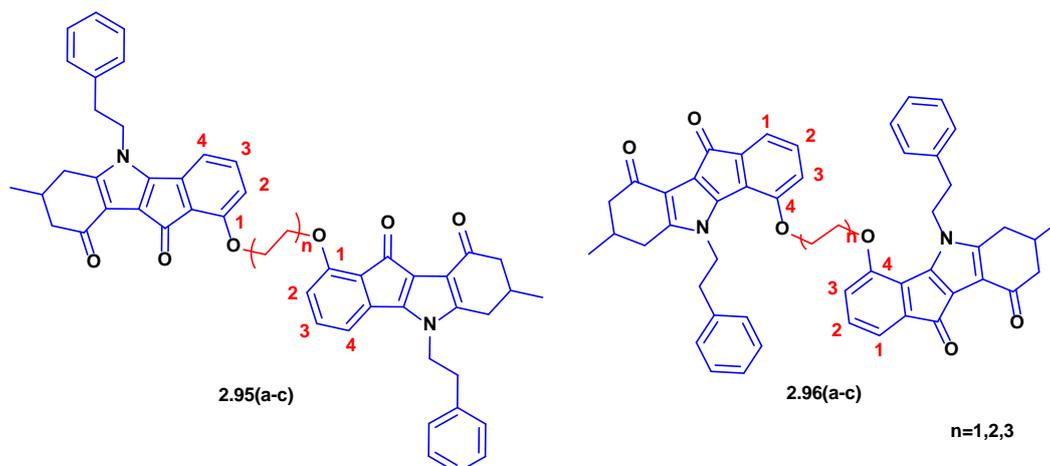


Figure 2.3.32 : Homodimères : 2.71-1OH ~ 2.71-1OH et 2.71-4OH ~ 2.71-4OH.

3.4.1. Synthèse des monomères 2.71-1OH et 2.71-4OH

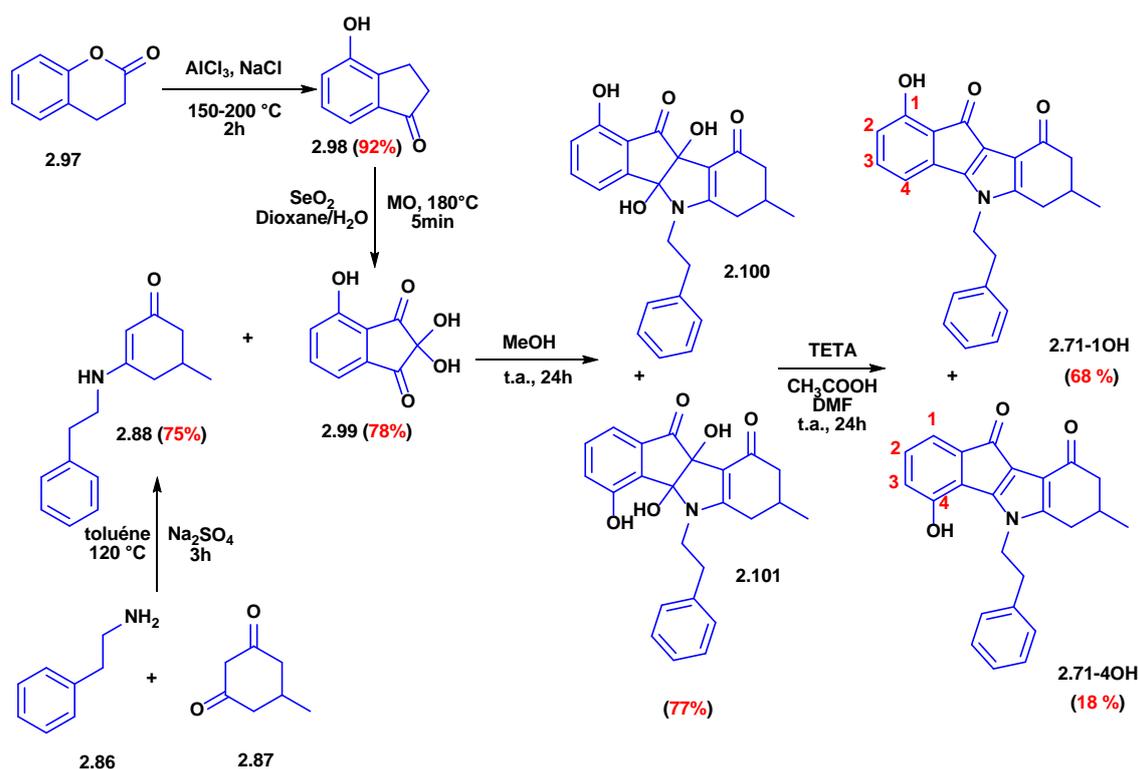


Schéma 2.3.25 : Synthèse des monomères 2.71-1OH et 2.71-4OH.

3.4.1.1. Synthèse de la ninhydrine

La synthèse de la 4-hydroxy-ninhydrine nécessite deux étapes successives. Tout d'abord on commence par la synthèse de la 4-hydroxyindan-1-one selon la méthode de *liu et al.* [4], en utilisant la dihydrocoumarine comme produit de départ. Ce produit a été transformé en 4-

hydroxyindan-1-one via une réaction de Friedel-Crafts, en utilisant un mélange de chlorure de sodium et de chlorure d'aluminium à 150 jusqu'à 200 °C. Dans la deuxième étape, le produit formé subit une réaction d'oxydation à l'aide de l'oxyde de sélénium dans un mélange dioxane-eau. La réaction a été effectuée sous micro-onde à 180°C pendant 5 min pour fournir la 4-hydroxy-ninhydrine avec un bon rendement (78%).

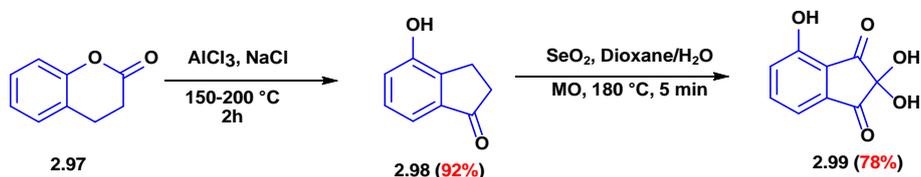


Schéma 2.3.26 : Synthèse de la ninhydrine.

3.4.1.2. Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole

Nous avons également réalisé la synthèse du dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole, en appliquant la même méthode de synthèse, en faisant réagir l'énaminone **2.88** préalablement synthétisé sur la 4-hydroxy-ninhydrine. La réaction a conduit à deux régioisomères (substitution **1-OH** et substitution **4-OH**) qui n'ont pas été séparés.

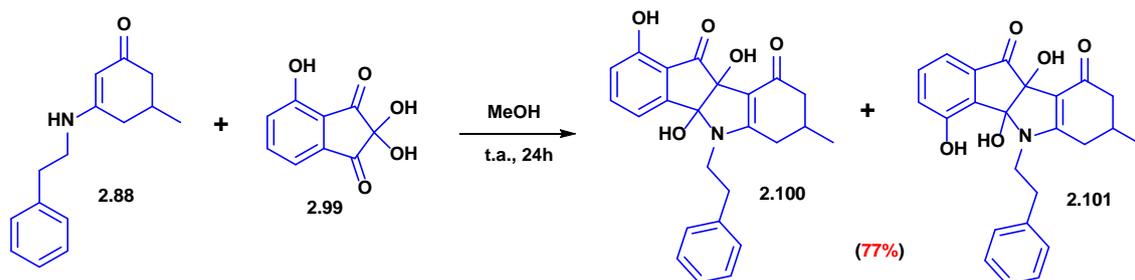


Schéma 2.3.27 : Accès aux dihydroxyindéno[1,2-*b*]indoles.

3.4.1.3. Accès aux 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-diones

La déshydroxylation de deux régioisomères a été effectuée pareillement dans un mélange de DMF et d'acide acétique à température ambiante pendant 24 h et en présence de TETA. Cette réaction a conduit à la formation de deux régioisomères **2.71-1-OH** et **2.71-4-OH** que nous avons pu séparer par chromatographie sur colonne de gel de silice.

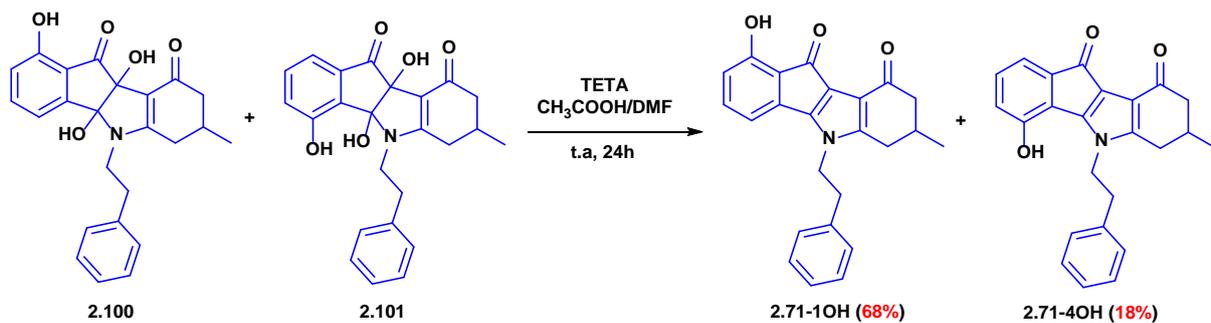


Schéma 2.3.28 : Déshydroxylation de deux régioisomères.

3.4.2. Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH

3.4.2.1. En une seule étape à partir du monomère 2.71-1OH

La même procédure de synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH a été effectuée pour réaliser la synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH.

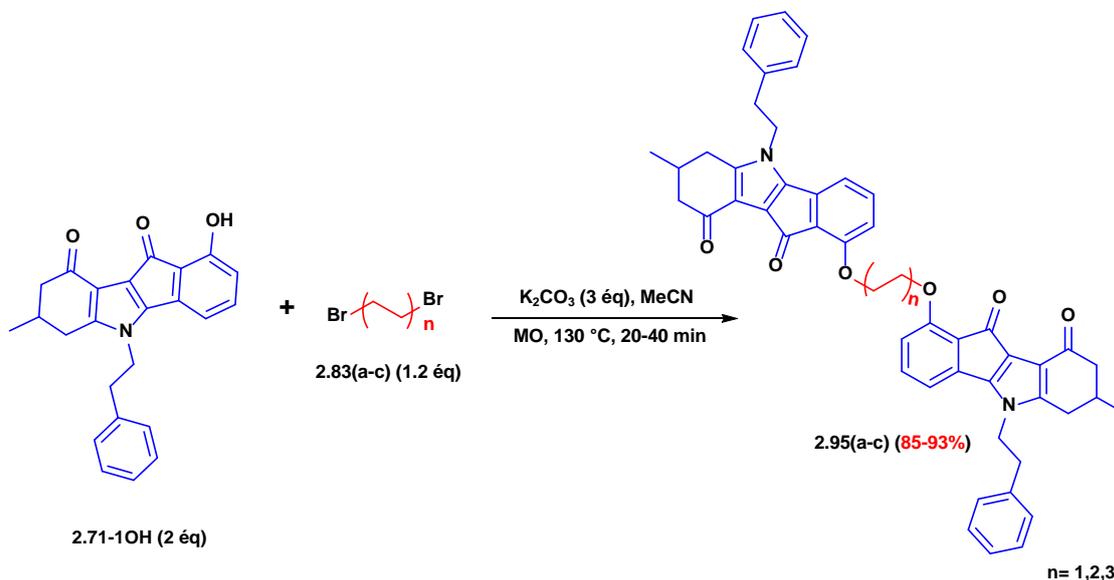


Schéma 2.3.29 : Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH en une seule étape.

3.4.2.2. En Deux étapes en passant par le monomère 2.71-1OH alkylé

La même procédure de synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH a été effectuée pour réaliser la synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH, en passant par le monomère 2.71-1OH alkylé qui va réagir ensuite avec une deuxième molécule de 2.71-1OH pour former le dimère avec des rendements compris entre 80 et 90%.

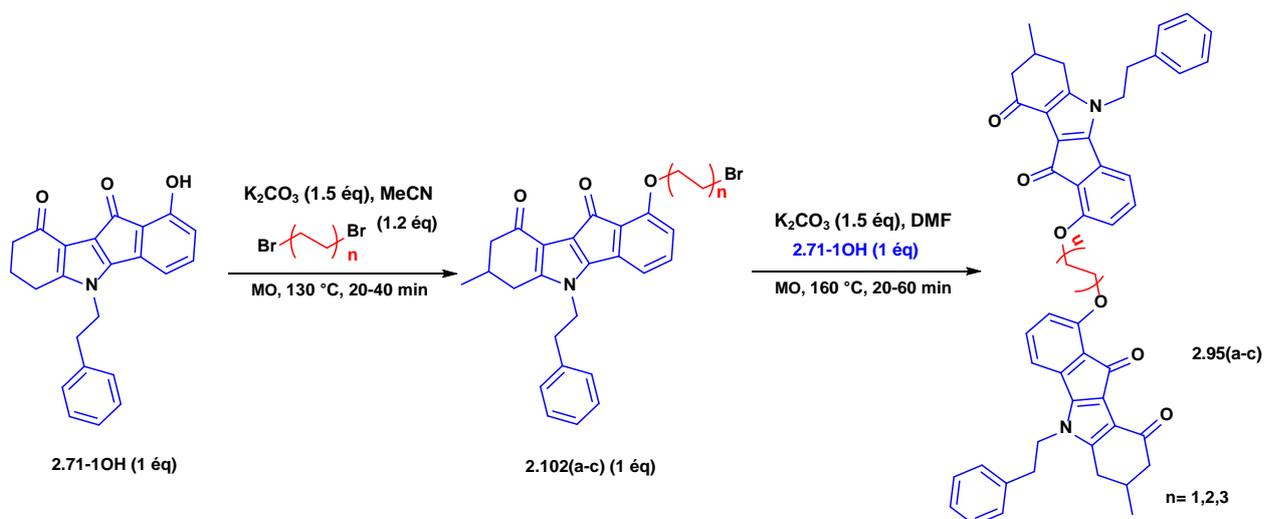


Schéma 2.3.30 : Synthèse des homodimères 2.71-1OH ~ 2.71-1OH en deux étapes.

Les structures des homodimères **2.71-1OH** ~ **2.71-1OH** ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques usuelles ; **IR**, **RMN ¹H**, **¹³C** et **HRMS**.

En **RMN ¹H**, la formation de dimère **2.71-1OH** ~ **2.71-1OH** s'exprime par la disparition du signal du proton de la fonction (**OH**) et le triplet des protons (**CH₂Br**) et l'apparition des protons du **CH₂O** formé vers 4.13 ppm, les signaux dans la zone 6.7-7.3 ppm qui caractérisent les protons aromatiques, encore le doublement du nombre des protons qui exprime les signaux du monomère **2.71-1OH** affirme bien la présence de dimère.

En **RMN ¹³C** et **DEPT**, Les structures sont caractérisés par l'apparition des nouveaux signaux vers 19 et 69 ppm correspondant aux carbones (**CH₂**)_n constituant le pont carboné entre les deux indénoindoles, la présence des pics caractéristiques des carbones **CH_x**, des cycles aromatiques et les fonction **C=O** des deux monomères **2.71-1OH**.

En **IR**, La formation des homodimères est confirmée par :

La disparition toujours de la bande large d'absorption de la fonction **OH** et l'apparition d'une bande **C-O** vers 1270 cm⁻¹ confirment l'encrage des deux **2.71-1OH** sur le bras dibromé.

En **HRMS**, un pic moléculaire correspond à l'ion **[M+H]⁺** confirme bien la présence des homodimères **2.71-1OH** ~ **2.71-1OH**.

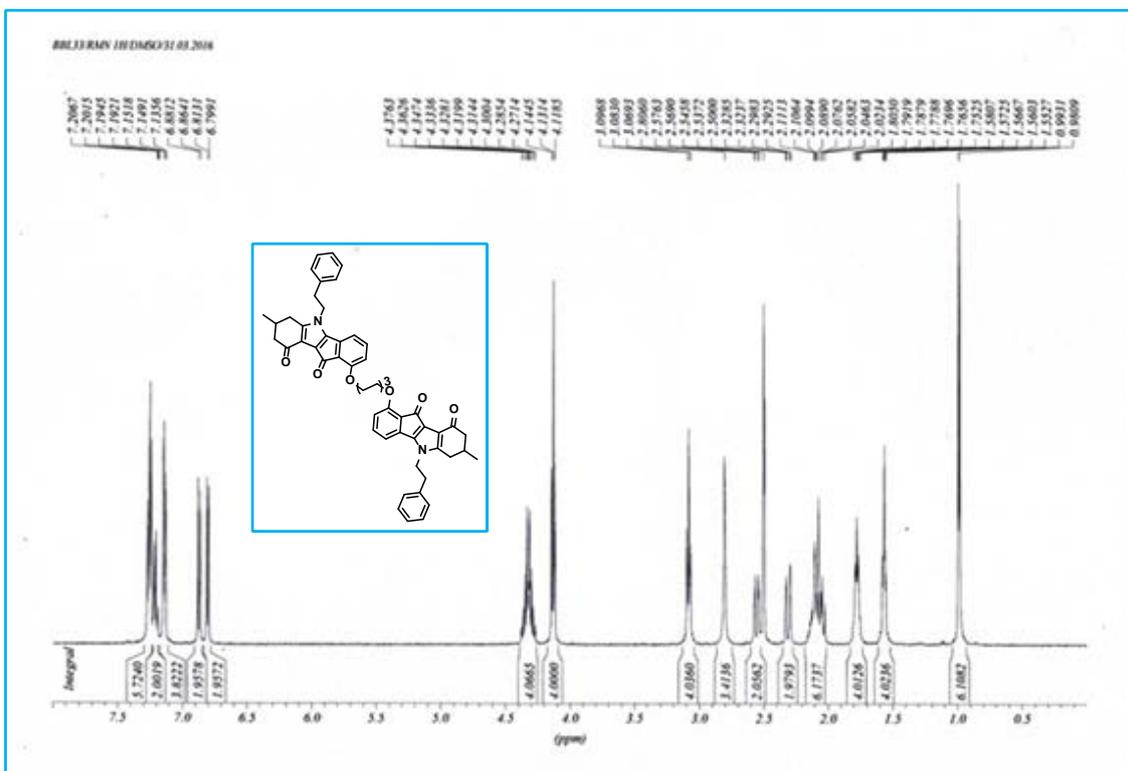


Figure 2.3.33 : Spectre RMN ¹H d'homodimère **2.71-1OH** ~ **2.71-1OH** (2.95c).

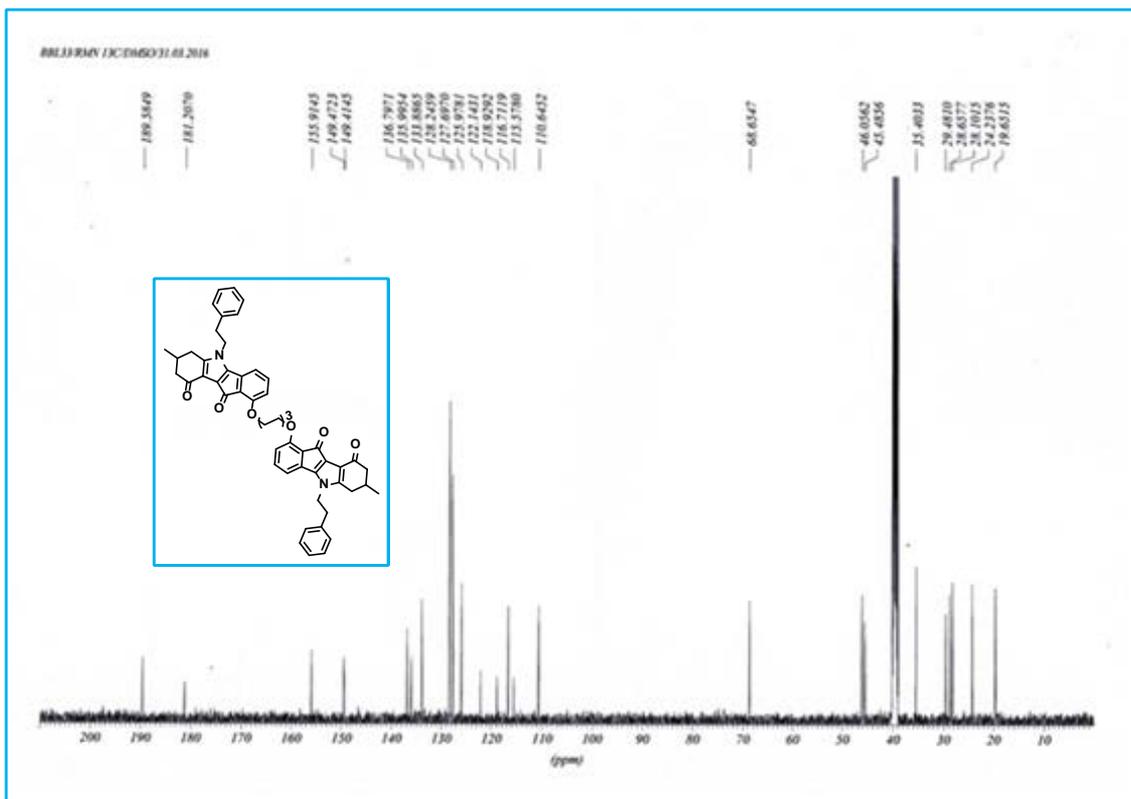


Figure 2.3.34 : Spectre RMN ^{13}C d'homodimère 2.71-10H ~ 2.71-10H (2.95c).

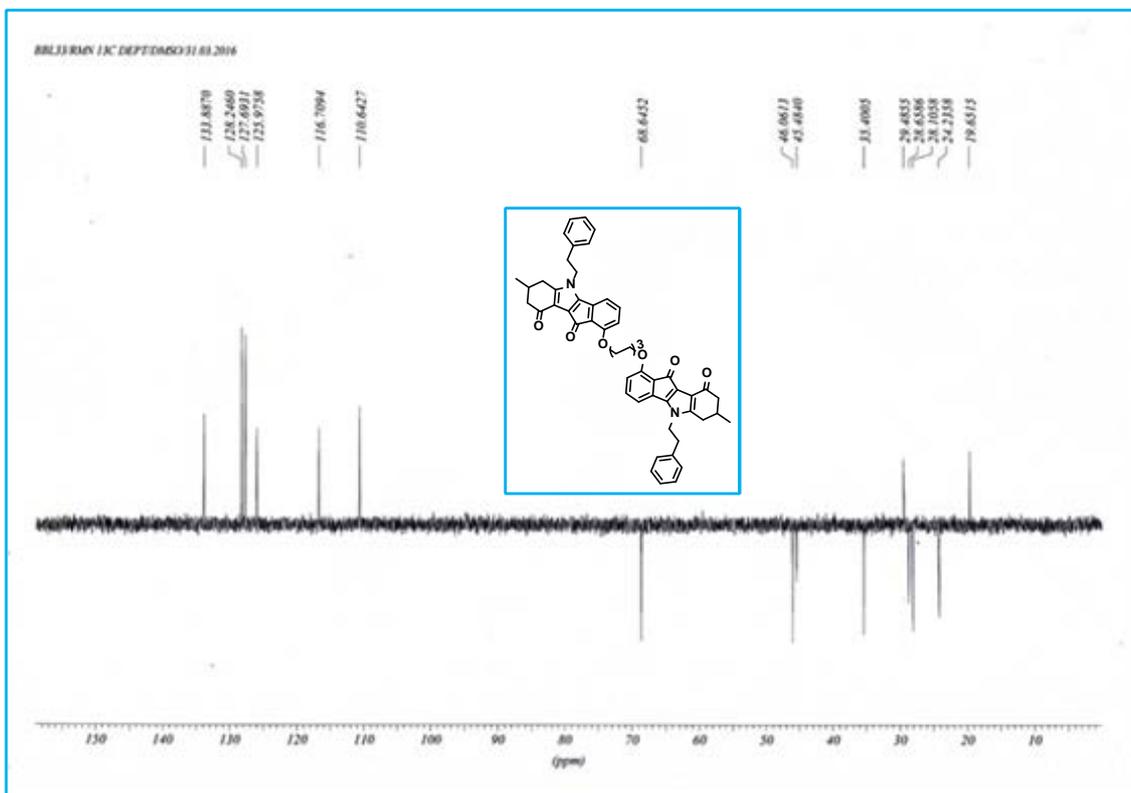


Figure 2.3.35 : Spectre DEPT d'homodimère 2.71-10H ~ 2.71-10H (2.95c).

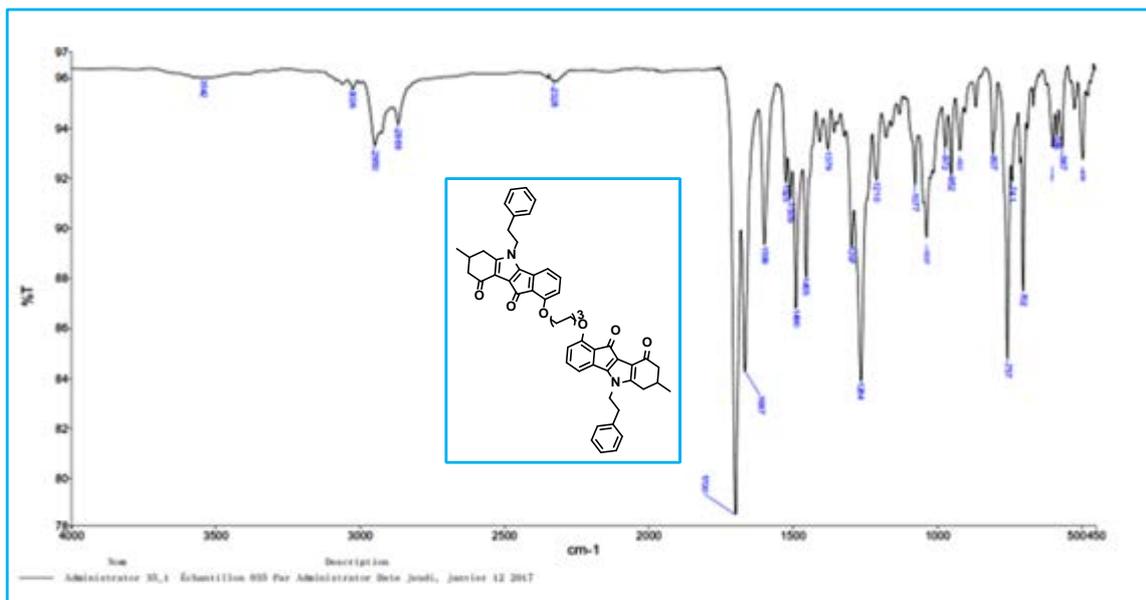


Figure 2.3.36 : Spectre IR d'homodimère 2.71-10H ~ 2.71-10H (2.95c).

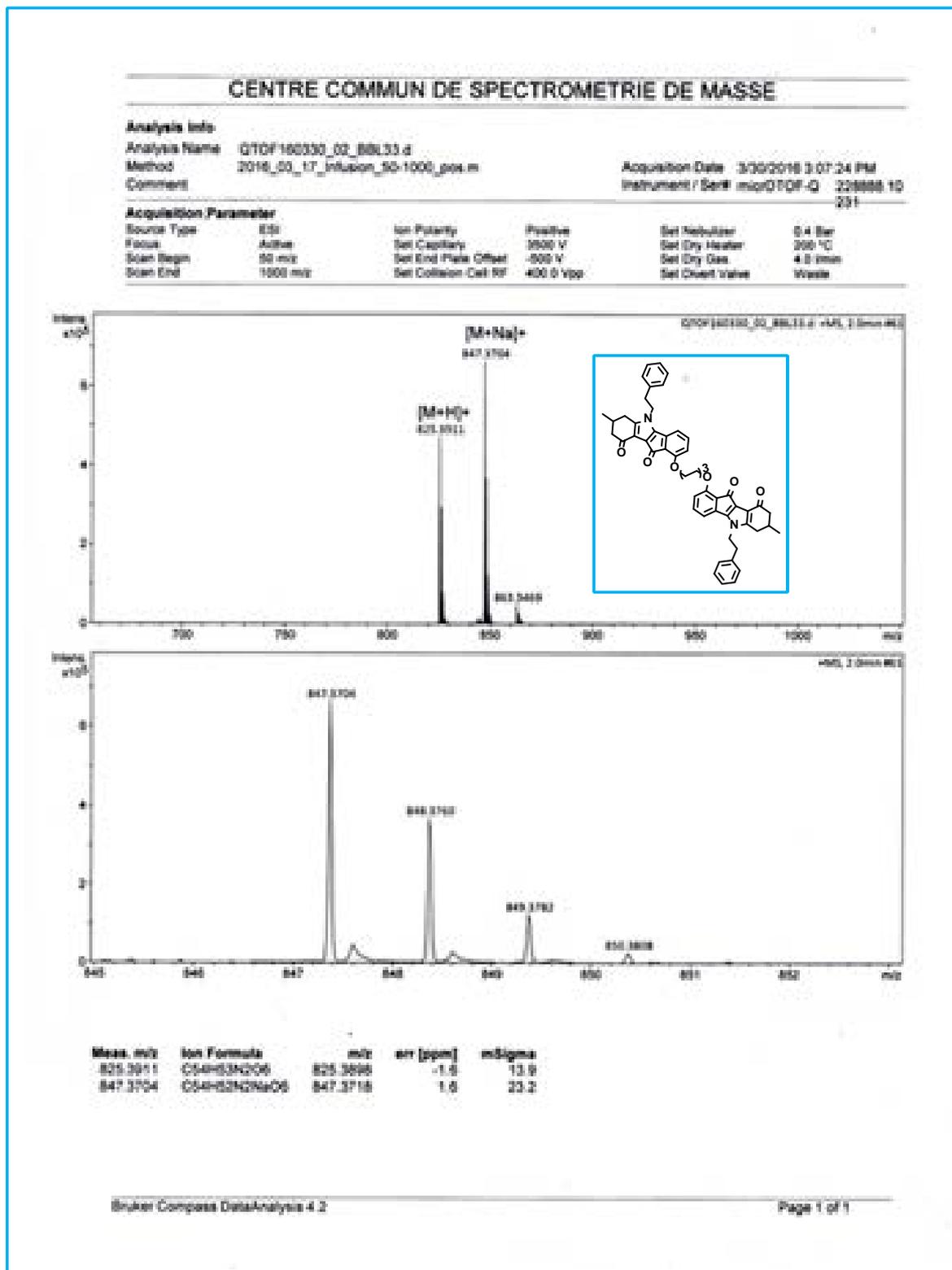


Figure 2.3.37 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-10H ~ 2.71-10H (2.95c).

3.4.3. Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH

3.4.3.1. En une seule étape à partir du monomère 2.71-4OH

La même procédure de synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH a été effectuée pour réaliser la synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH.

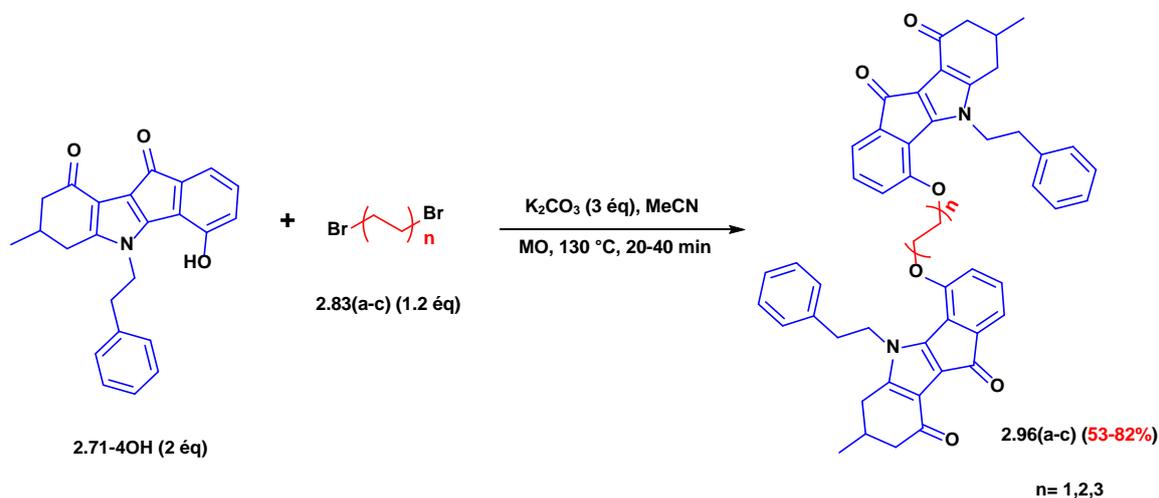


Schéma 2.3.31 : Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH en une seule étape.

3.4.3.2. En deux étapes en passant par le monomère 2.71-4OH alkylé

La même procédure de synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH a été effectuée pour réaliser la synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH.

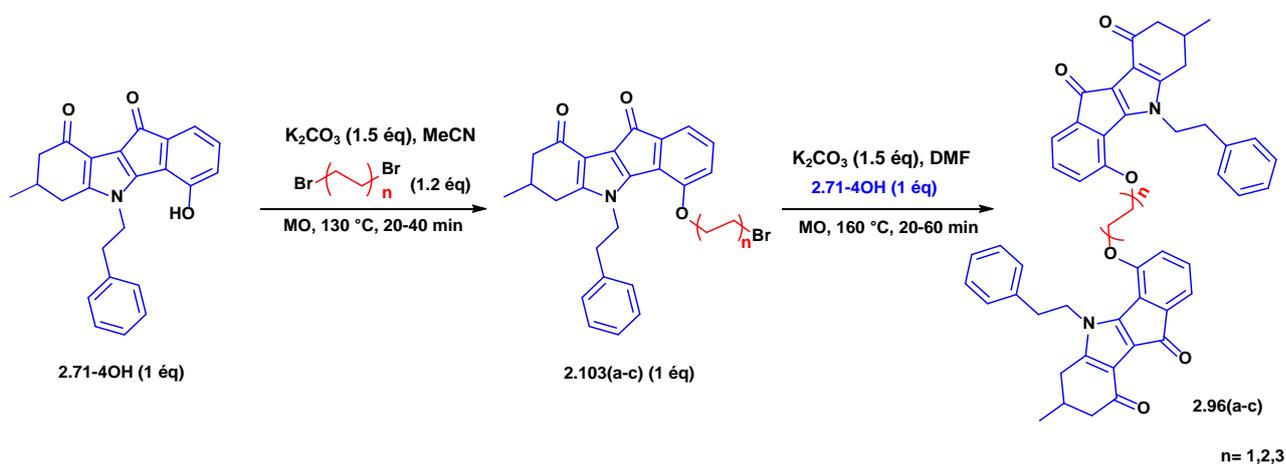
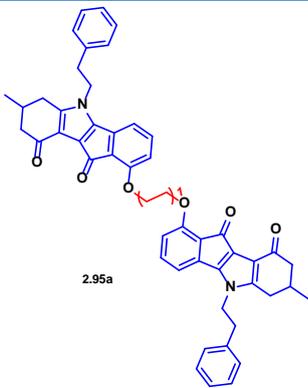
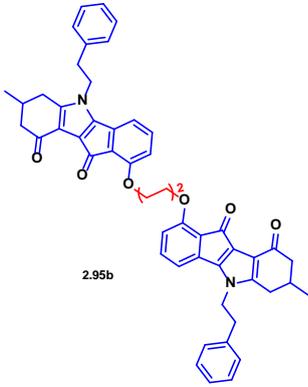
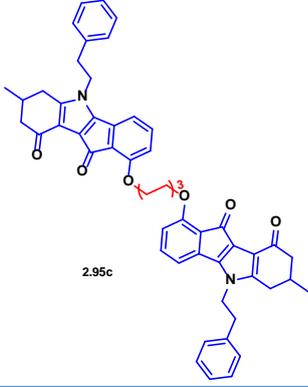
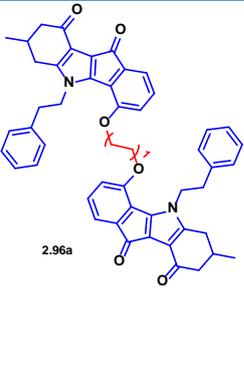
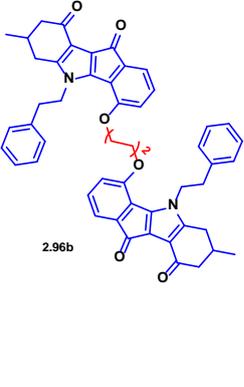
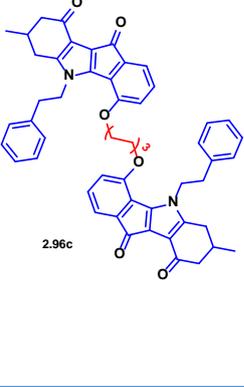


Schéma 2.3.32 : Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH en deux étapes.

Tableau 2.3.6 : Dérivés des homodimères **2.71-4OH** ~ **2.71-4OH** et **2.71-1OH** ~**2.71-1OH** synthétisés.

Entrée	Produits	Rdt
1		85%
2		93%
3		92%
4		70%
5		82%
6		53%

Les structures des homodimères **2.71-4OH** ~ **2.71-4OH** ont été identifiées sur la base des données spectroscopiques usuelles ; IR, RMN ^1H , ^{13}C et la HRMS.

En RMN ^1H , les dimères **2.71-4OH** ~ **2.71-4OH** sont caractérisés par l'absence des deux signaux des protons de la fonction (OH) et les protons (CH_2Br) et l'apparition dans un nouveau signal des protons CH_2O formé qui sorte vers 4.08 ppm, ainsi les signaux dans la zone 6.8-7.2 ppm qui caractérisent les protons aromatiques, la présence de dimère est confirmée également par le doublement du nombre des protons qui exprime les signaux du monomère **2.71-4OH**.

En RMN ^{13}C et DEPT, Les dimères sont caractérisés par l'apparition des nouveaux signaux vers 21 et 69 ppm correspondant aux carbones $(\text{CH}_2)_n$ constituant le bras carboné introduit entre les deux indéno[1,2-*b*]indoles, l'existence de tous les pics caractéristiques des deux monomères **2.71-4OH**.

En IR, ces structures sont confirmées sont confirmée par :

La disparition toujours de la bande large d'absorption de la fonction **OH** et l'apparition d'une bande **C-O** vers 1270 cm^{-1} qui a été formée entre les deux monomères **2.71-4OH** et le bras dibromé.

En HRMS, un pic moléculaire correspond à l'ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ affirme la présence des homodimères **2.71-4OH ~ 2.71-4OH**.

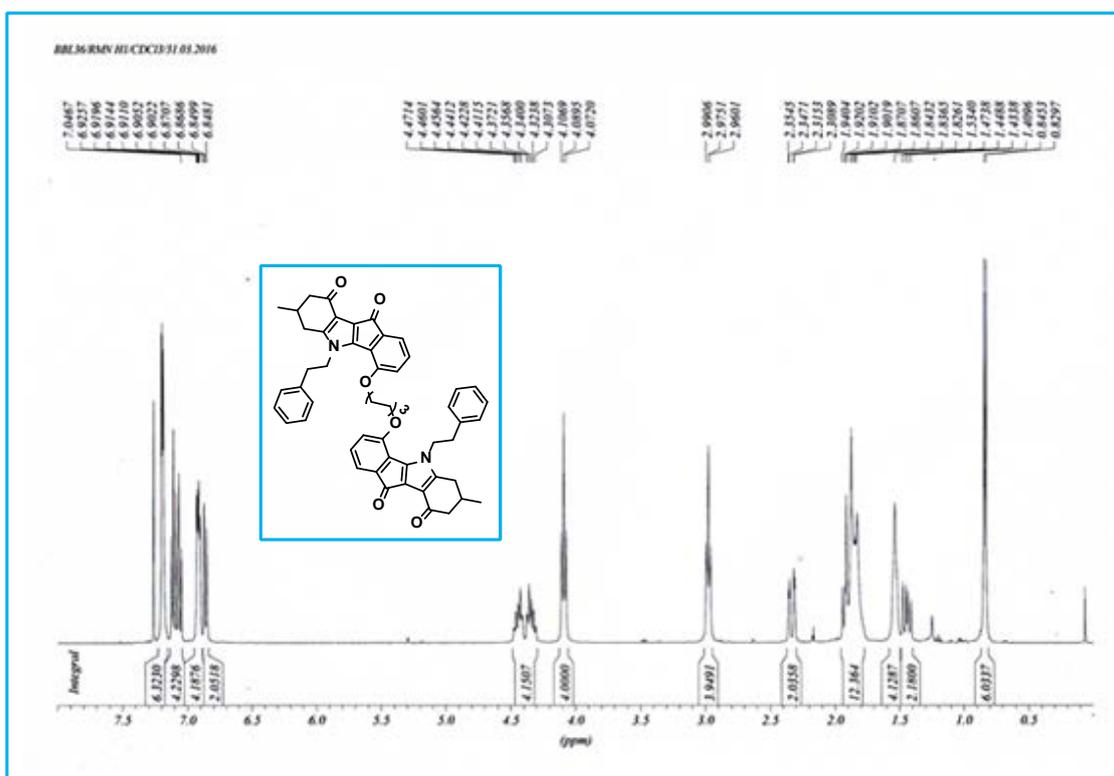


Figure 2.3.38 : Spectre RMN ^1H d'homodimère **2.71-4OH ~ 2.71-4OH** (2.96c).

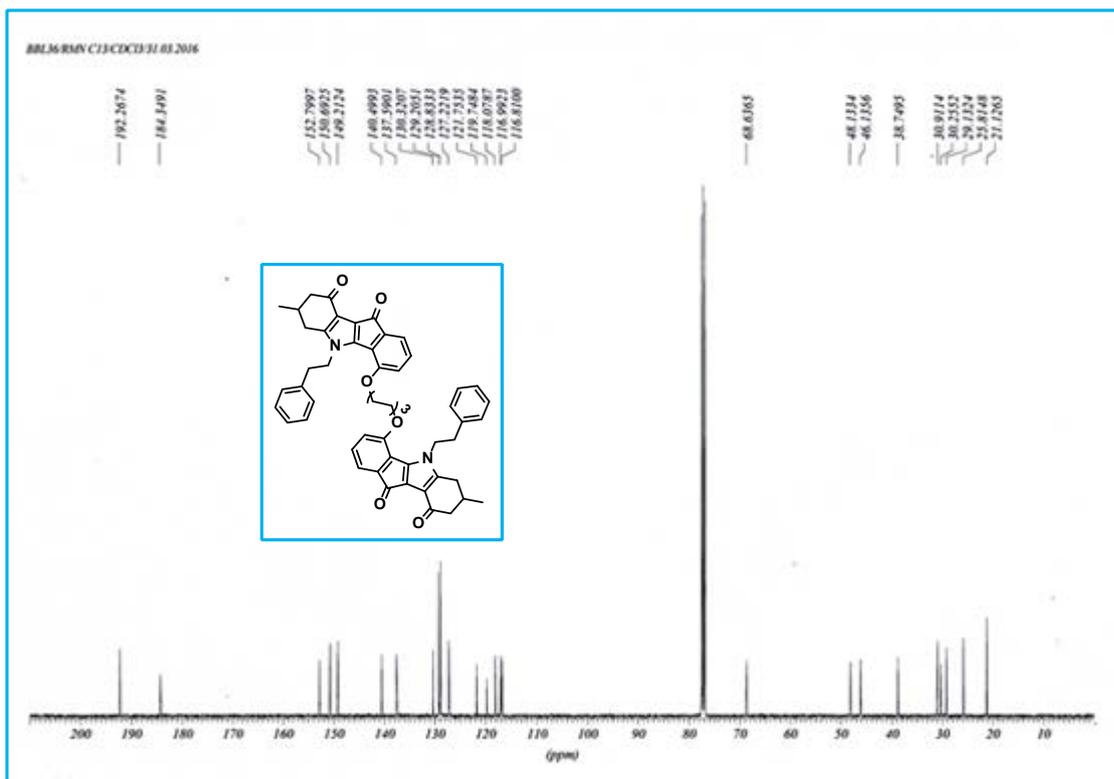


Figure 2.3.39 : Spectre RMN ^{13}C d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c).

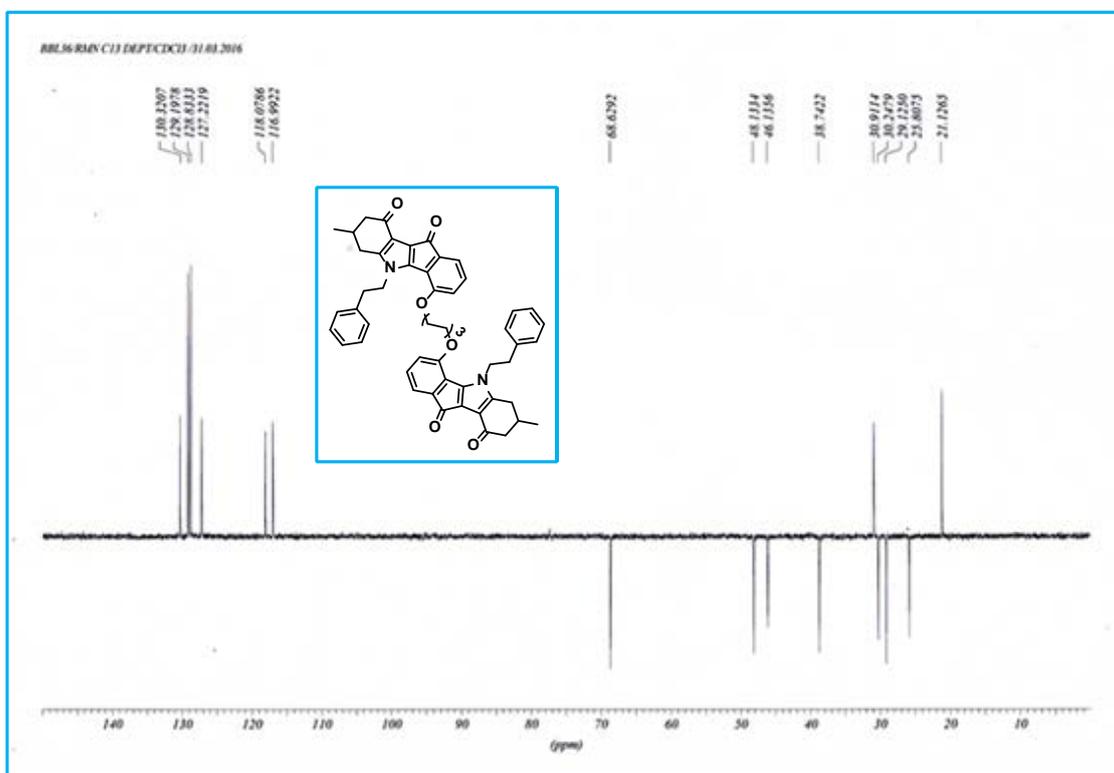


Figure 2.3.40 : Spectre DEPT d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c).

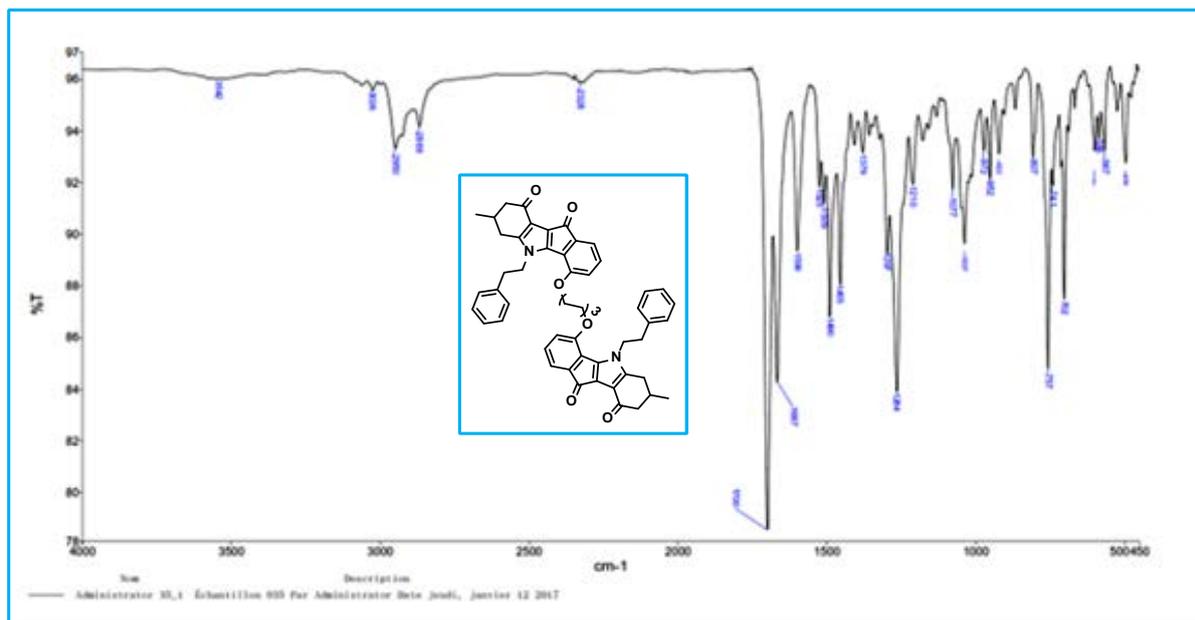


Figure 2.3.41 : Spectre IR d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c).

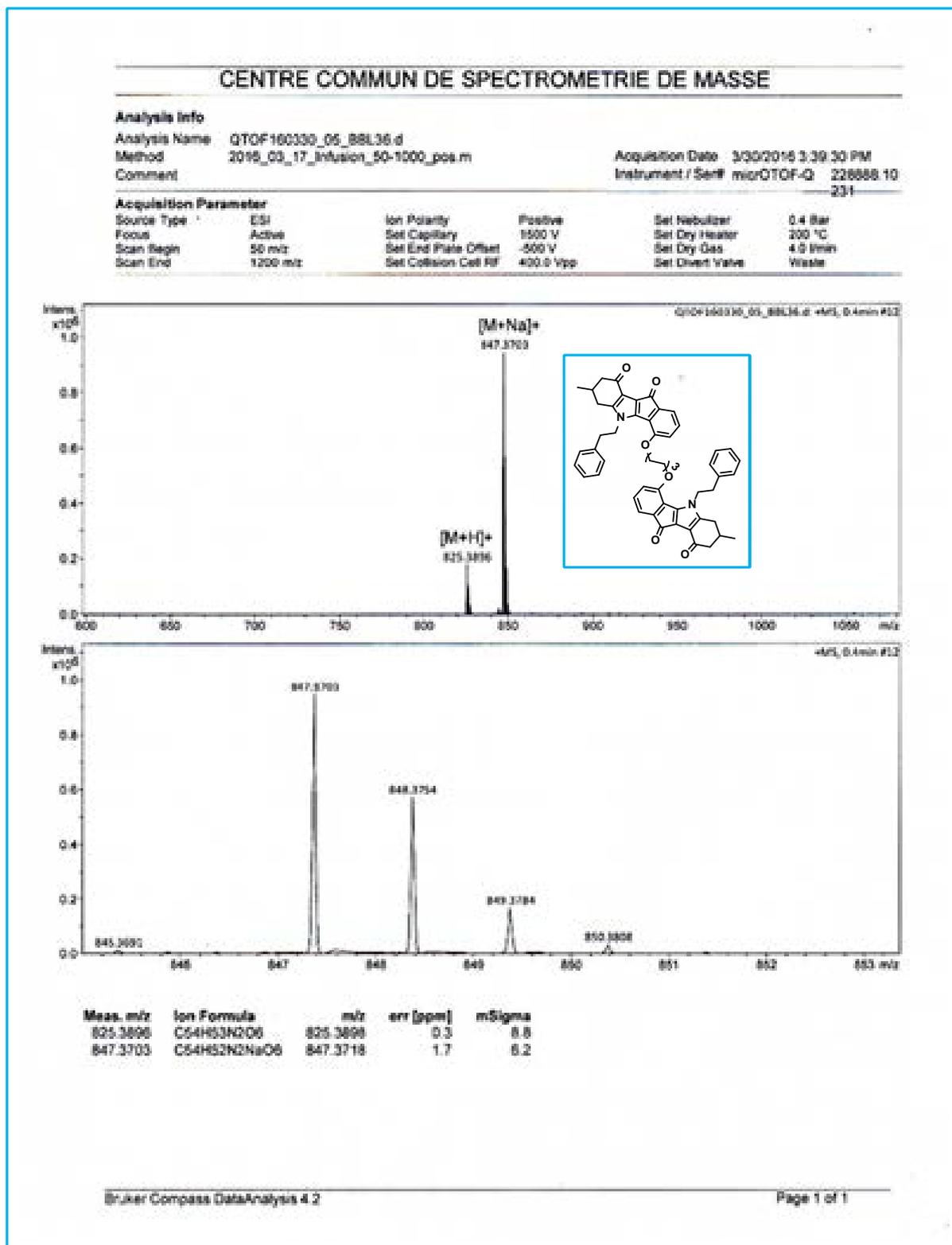


Figure 2.3.42 : Spectre HRMS d'homodimère 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96c).

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé cinq nouvelles familles des dimères dérivés d'indéno[1,2-*b*]indole contiennent 24 dimères originaux, où nous avons combiné deux indénoindoles sous la forme de dimère à l'aide d'une réaction d'*O*-alkylation de Williamson sous micro-onde. Les indénoindoles ont été synthétisés à l'aide d'un enchaînement réactionnel de quatre ou cinq étapes selon le type d'indénoindole souhaité.

Les différents dimères synthétisés vont entrer dans une série des tests biologiques pour valoriser leur pouvoir d'inhibition sélectifs sur l'ABCG2.

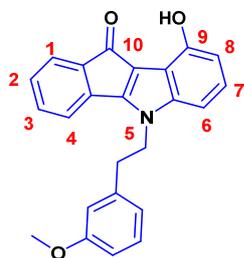
Références bibliographiques

- [1] Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Götz, C. Totzke, F. Bednarski, P. Le Borgne, M. Jose, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2282.
- [2] Hemmerling, H. J. Reiss, G. *Synthesis.* **2009**, 2009, 985.
- [3] Gozzi, G. J. Bouaziz, Z. Winter, E. Daflon-Yunes, N. Aichele, D. Nacereddine, A. Marminon, C. Valdameri, G. Zeinyeh, W. Bollacke, A. Guillon, J. Lacoudre, A. Pinaud, N. Cadena, S. M. Jose, J. Le Borgne, M. Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 265.
- [2] Liu, W. Buck, M. Chen N. Shang, M. Taylor, N. J. Asoud, J. Wu, X. Hasinoff, B. B. Dmitrienko, G. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2915.

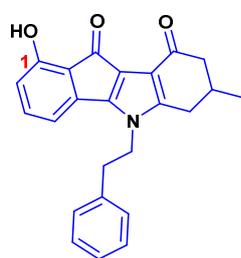
Chapitre 4
Partie Expérimentale

Composés décrits

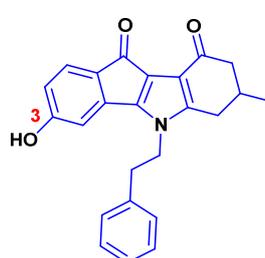
Liste des indéno[1,2-b]indoles



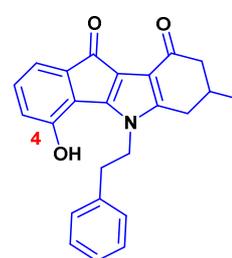
2.70



2.71-1OH

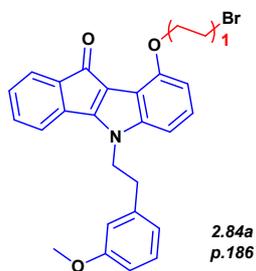
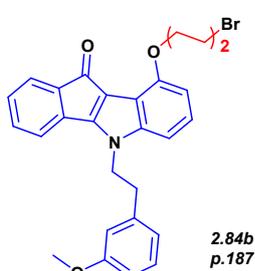
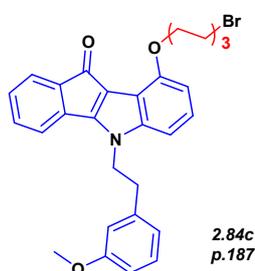
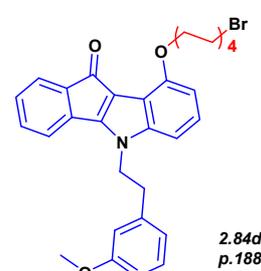
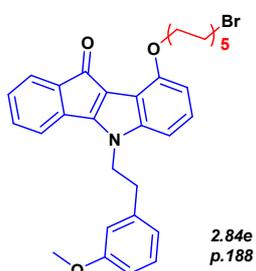
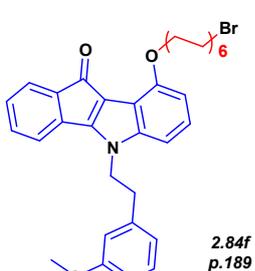
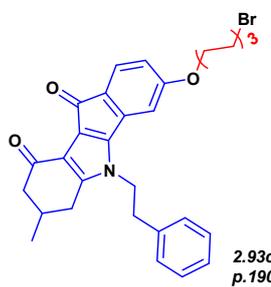
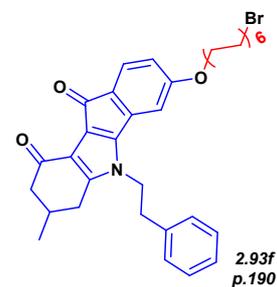


2.71-3OH



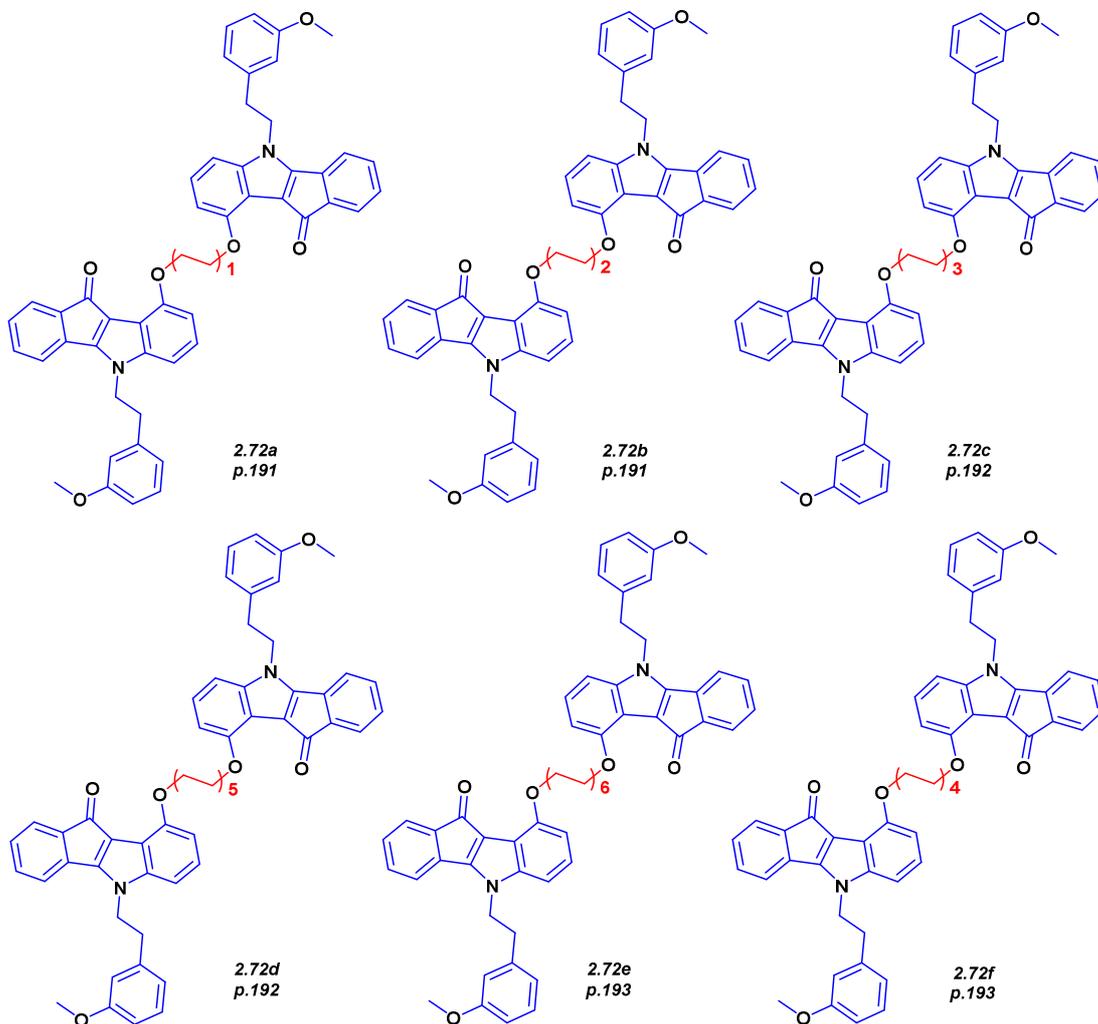
2.71-4OH

Liste des indéno[1,2-b]indoles alkylés

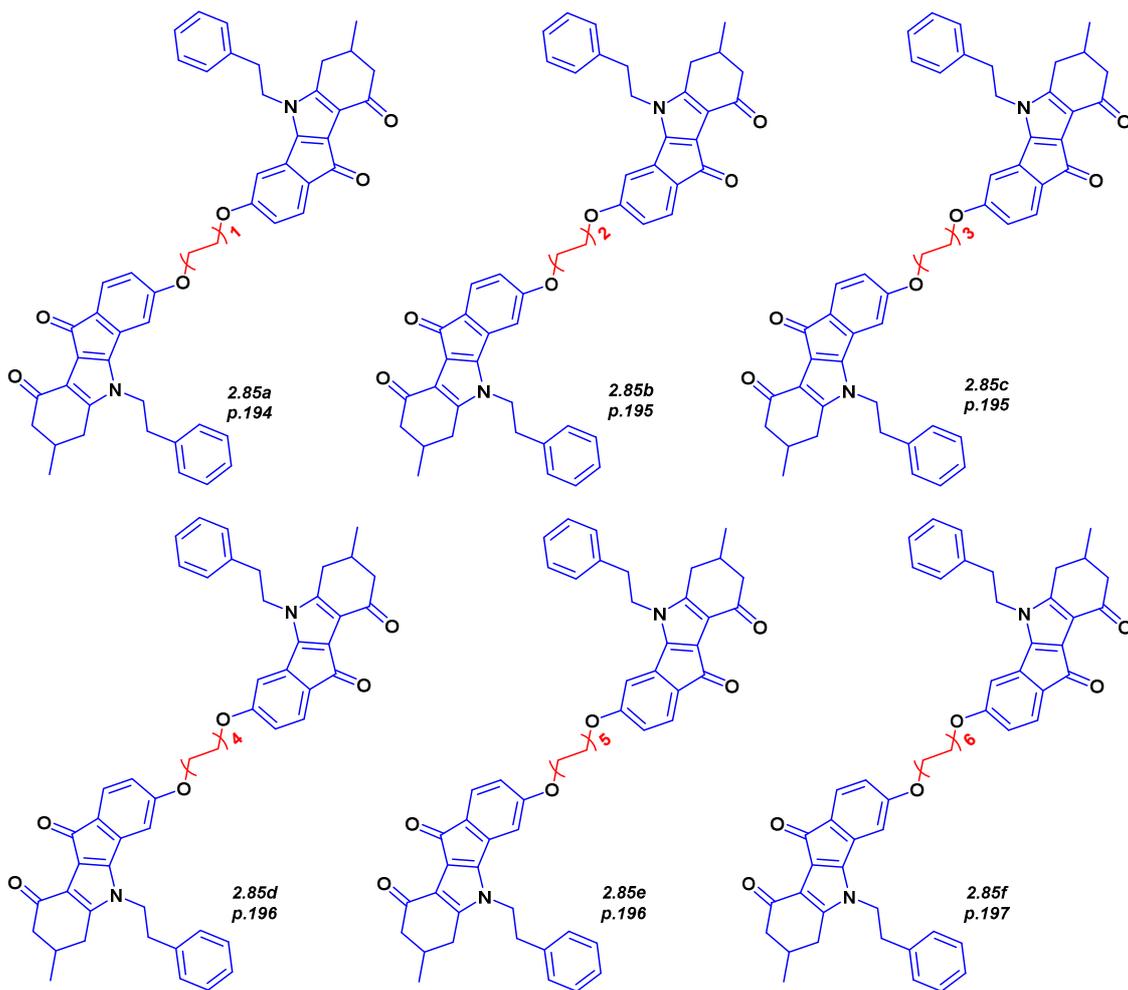
2.84a
p.1862.84b
p.1872.84c
p.1872.84d
p.1882.84e
p.1882.84f
p.1892.93c
p.1902.93f
p.190

Liste des homodimères et hétérodimères synthétisés

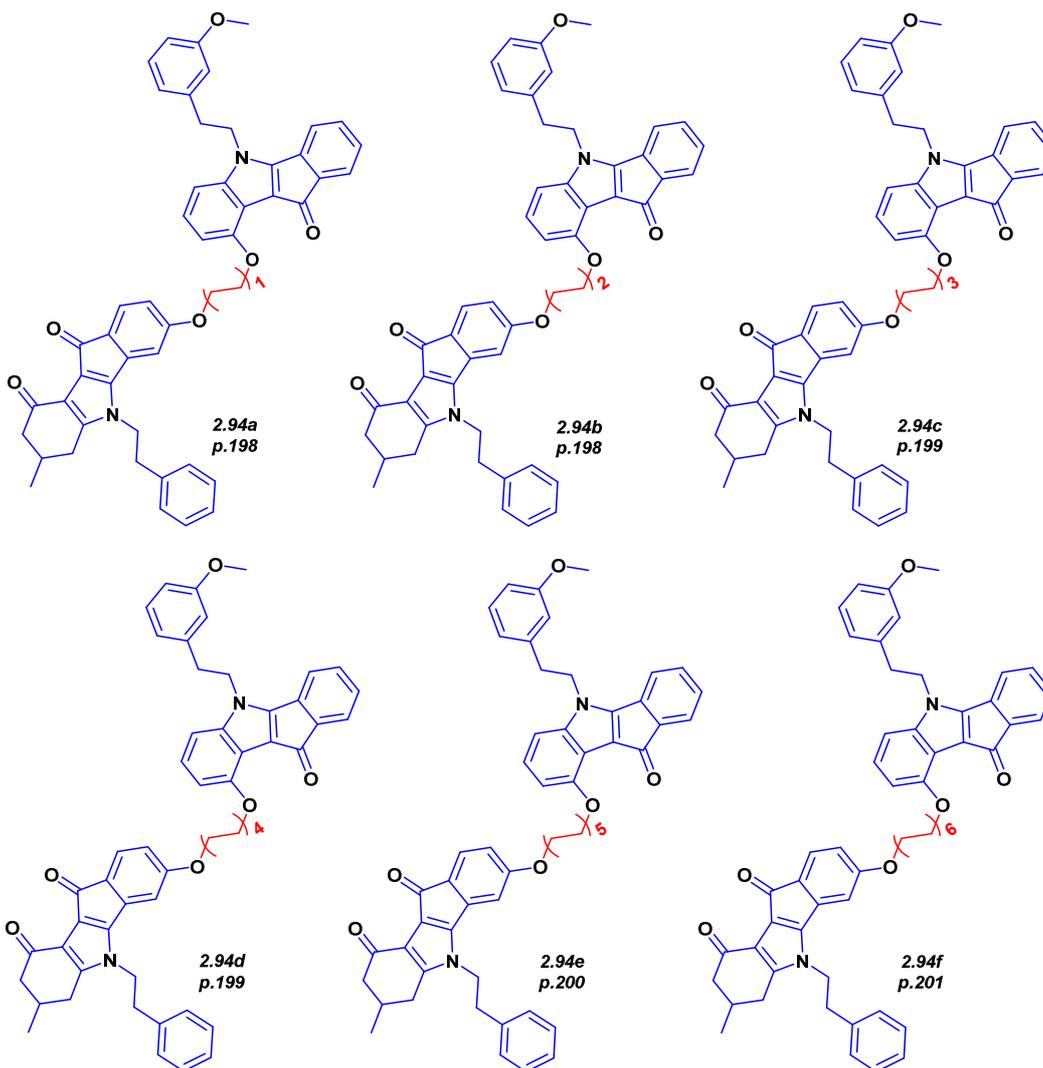
Série 1:



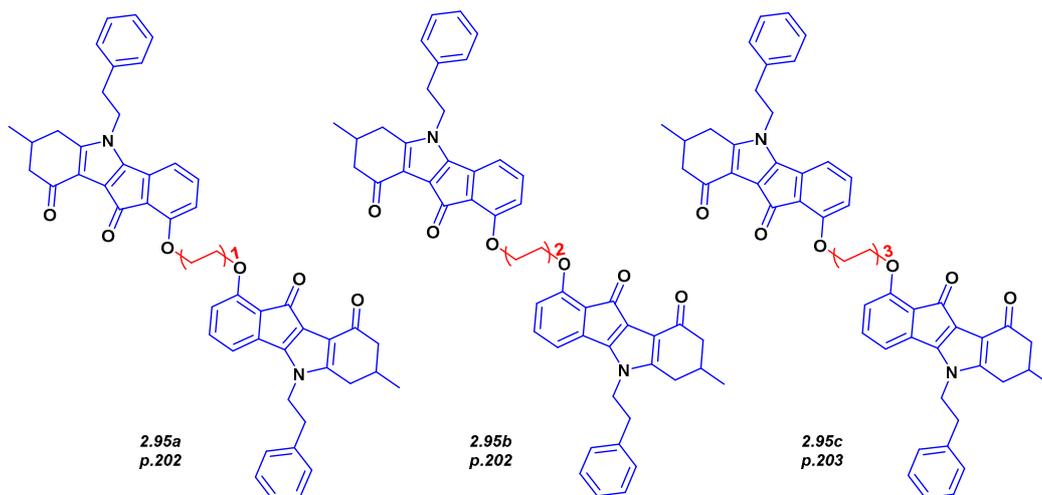
Série 2:



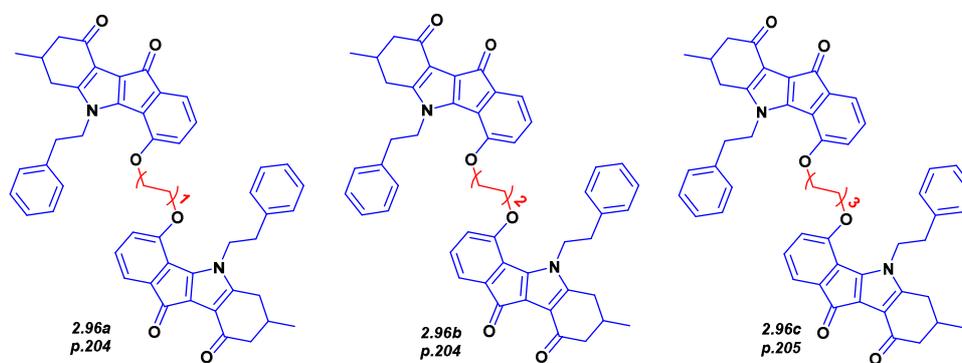
Série 3:



Série 4:



Série 5:



4.1. Généralités

- **Appareillage et techniques analytiques**

Point de fusion

Les points de fusion des produits solides ont été mesurés en capillaire à l'aide d'un appareil Electrothermal 9200.

Spectrométrie IR

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un IR spectromètre Perkin Elmer Spectrum Two. Les fréquences d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} .

Spectrométrie de RMN

Les spectres RMN sont enregistrés sur des spectromètres Brücker DRX 400 (fréquences de résonance de 400 MHz pour ^1H et de 100 MHz pour ^{13}C), Brücker AV 500 (fréquences de résonance de 500 MHz pour ^1H , de 125 MHz pour ^{13}C). Les déplacements chimiques δ sont rapportés en partie par million (ppm) par rapport au solvant résiduel (^1H : 7.26, ^{13}C : 77 ppm pour le CDCl_3 et ^1H : 2.50, ^{13}C : 39 ppm pour le DMSO). Les constantes de couplages notées J sont exprimées en Hertz (Hz), les abréviations suivantes sont utilisées pour définir le mode de couplage : s : singulet, d : doublet, dd : doublet de doublet, dt : doublet de triplet, t : triplet, q : quadruplet et m : multiplet. C_{IV} : carbone quaternaire

Spectrométrie de masse

Les analyses de spectrométrie de masse ont été effectuées par ionisation directe (EI ou CI) sur un appareil ThermoFinnigan MAT 95 XL. Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z .

Micro-ondes

Les irradiations micro-ondes ont été fournies par un appareil de type Biotage Initiator Microwave Synthesizer 2.0 440 W.

- **Chromatographies**

Les chromatographies sur colonne de silice sont réalisées en utilisant de la silice (Kieselgel 300–400 mesh). Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄. Elles sont révélées sous rayonnement UV ($\lambda=254$ nm).

- **Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles**

Les réactions nécessitant un milieu anhydre sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie flambée sous vide et fermée hermétiquement avec des bouchons à jupe rabattable.

Les solvants sont distillés avant leur utilisation sous atmosphère d'argon et sur le desséchant Approprié :

- le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et₂O) sur sodium-benzophénone
- le 1,4-dioxane sur sodium
- le méthanol (MeOH) sur magnésium
- le dichlorométhane (DCM), le dichloroéthane (DCE), le toluène, l'acétonitrile (MeCN) et le diméthylformamide (DMF) sur hydrure de calcium.

Les réactifs et les solvants ont été prélevés grâce à des seringues purgées.

Les noms des composés chimiques sont donnés selon la nomenclature IUPAC.

4.2. Alkylation du monomère 2.70 (2.84)

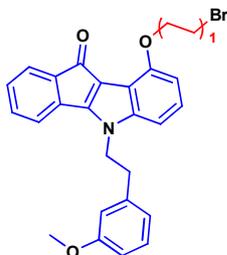
4.2.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on met un mélange du composé **2.70** (1 éq) et le dibromoalcane correspondant (1,2 éq) en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) comme base dans l'acétonitrile, le mélange réactionnel a été exposé aux irradiations micro-onde et chauffé à 130 °C pendant 20 à 40 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Pour le traitement de la réaction, le résidu est filtré pour éliminer les sels, après évaporation, le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice puis cristallisé dans l'éther éthylique (précipité orange).

4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés 2.70 alkylés (2.84):

9-(2-bromoéthoxy)-5-(3-méthoxyphényl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84a)



Masse molaire = 476.36 g/mol; **Formule brute:** C₂₆H₂₂BrNO₃; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 97.9 °C; **Rdt** = 58 %; **R_f** = 0.44 (DCM/Acétone : 98/2); **RMN**

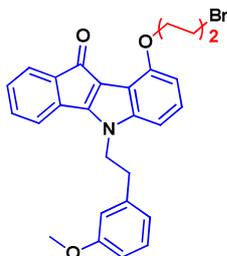
¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.37 (m, 1H, CH_{Ar}),

7.14-7.11 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.09-7.05(t, J_{HH} = 8.20 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.85-6.83 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.70-6.65 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.47-4.45 (t, J_{HH} = 6.60 Hz, 2H, CH₂O), 4.43-4.39 (t, J_{HH} = 7.08 Hz, 2H, CH₂N), 3.82-3.78 (t, J_{HH} = 6.72 Hz, 2H, CH₂Br), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.12-3.08 (t, J_{HH} = 7.20 Hz, 2H, CH₂Ph) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 184.22 (C_{IV}), 160.21 (C_{IV}), 158.06 (C_{IV}), 152.56 (C_{IV}), 143.89 (C_{IV}), 140.94 (C_{IV}), 138.94 (C_{IV}), 134.65 (C_{IV}), 132.03 (CH), 130.24 (CH), 129.68

(CH), 124.43 (CH), 123.30 (CH), 121.37 (CH), 118.19 (CH), 115.21 (CH), 115.07 (C_{IV}), 114.39 (CH), 112.64 (CH), 107.95 (CH), 105.25 (CH), 69.88 (CH₂), 55.52 (CH₃), 47.48 (CH₂), 36.71 (CH₂), 29.47

(CH₂) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1697.40$ (C=O), 1261.02 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₂₆H₂₃BrNO₃[M+H]⁺: 476.0856, Masse trouvée: 476.0846.

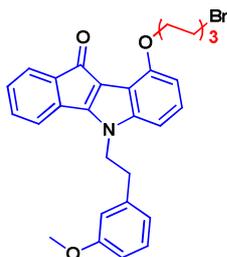
9-(4-bromobutoxy)-5-(3-méthoxyphényl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84b)



Masse molaire = 504.41 g/mol; **Formule brute:** C₂₈H₂₆BrNO₃; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 120.8 °C; **Rdt** = 64 %; **R_f** = 0.73 (DCM/Acétone : 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.38-7.36$ (m, 1H, CH_{Ar}), 7.16-7.05 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.84-6.79 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.71-6.66 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.42-4.38 (t, $J_{HH} = 7.22$ Hz, 2H, CH₂N), 4.17-4.14 (t, $J_{HH} = 5.92$ Hz, 2H, CH₂O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.63-

3.60 (t, $J_{HH} = 6.48$ Hz, 2H, CH₂Br), 3.12-3.08 (t, $J_{HH} = 7.20$ Hz, 2H, CH₂Ph), 2.36-2.29 (m, 2H, (CH₂)_n), 2.14-2.07 (m, 2H, (CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 183.90$ (C_{IV}), 159.87 (C_{IV}), 157.41 (C_{IV}), 153.16 (C_{IV}), 143.32 (C_{IV}), 140.67 (C_{IV}), 138.69 (C_{IV}), 134.48 (C_{IV}), 131.62 (CH), 129.89 (CH), 129.20 (CH), 124.25 (CH), 122.87 (CH), 121.05 (CH), 117.69 (CH), 114.74 (CH), 114.47 (C_{IV}), 114.23 (C_{IV}), 112.27 (CH), 104.99 (CH), 103.72 (CH), 67.16 (CH₂), 55.18 (CH₃), 47.10 (CH₂), 36.40 (CH₂), 34.49 (CH₂), 29.10 (CH₂), 27.81 (CH₂) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1695.87$ (C=O), 1252.37 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₂₈H₂₇BrNO₃[M+H]⁺: 504.1169, Masse trouvée: 504.1165.

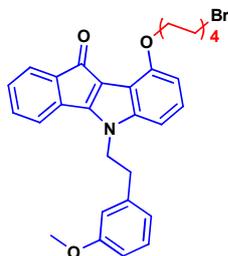
9-((6-bromohexyloxy)-5-(3-méthoxyphényl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84c)



Masse molaire = 532.47 g/mol; **Formule brute:** C₃₀H₃₀BrNO₃; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 106.2 °C; **Rdt** = 79 %; **R_f** = 0.60 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 2/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.41-7.38$ (m, 1H, CH_{Ar}), 7.16-7.06 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.85-6.79 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.71-6.67 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.63-6.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.44-4.41 (t, $J_{HH} = 7.22$ Hz, 2H, CH₂N), 4.14-4.11 (t, $J_{HH} = 6.40$ Hz, 2H, CH₂O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.47-3.44 (t, $J_{HH} = 6.86$ Hz, 2H,

CH₂Br), 3.13-3.10 (t, $J_{HH} = 7.20$ Hz, 2H, CH₂Ph), 2.01-1.91 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.73-1.66 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.60-1.52 (m, 2H, (CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 184.18$ (C_{IV}), 160.24 (C_{IV}), 157.67 (C_{IV}), 153.77 (C_{IV}), 143.71 (C_{IV}), 141.10 (C_{IV}), 139.07 (C_{IV}), 134.91 (C_{IV}), 131.92 (CH), 130.23 (CH), 129.52 (CH), 124.60 (CH), 123.27 (CH), 121.41 (CH), 117.97 (CH), 115.09 (CH), 114.96 (C_{IV}), 114.72 (C_{IV}), 112.64 (CH), 105.49 (CH), 103.89 (CH), 68.67 (CH₂), 55.53 (CH₃), 46.46 (CH₂), 36.77 (CH₂), 34.45 (CH₂), 33.09 (CH₂), 29.50 (CH₂), 28.26 (CH₂), 25.36 (CH₂) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1698.05$ (C=O), 1269.40 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₃₀H₃₁BrNO₃[M+H]⁺: 532.1482, Masse trouvée: 532.1488.

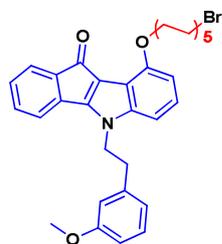
9-((8-bromoctyl)oxy)-5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84d)



Masse molaire = 560.52 g/mol; **Formule brute:** $C_{32}H_{34}BrNO_3$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 101.4 °C; **Rdt** = 78 %; **R_f** = 0.66 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 1/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.41-7.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.14-7.06 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.85-6.83 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (d, J_{HH} = 8.08 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.71-6.67 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.63-6.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.44-4.41 (t, J_{HH} = 7.22 Hz, 2H, CH₂N), 4.14-4.10 (t, J_{HH} = 6.54 Hz, 2H, CH₂O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.43-3.39 (t, J_{HH} = 6.92 Hz, 2H, CH₂Br),

3.13-3.10 (t, J_{HH} = 7.14 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.00-1.93 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.90-1.83 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.67-1.60 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.45-1.40 (m, 6H, 3(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 183.87 (C_{IV}), 159.91 (C_{IV}), 157.32 (C_{IV}), 153.52 (C_{IV}), 143.37 (C_{IV}), 140.78 (C_{IV}), 138.76 (C_{IV}), 134.60 (C_{IV}), 131.59 (CH), 129.91 (CH), 129.20 (CH), 124.27 (CH), 122.95 (CH), 121.10 (CH), 117.64 (CH), 114.77 (CH), 114.67 (C_{IV}), 114.39 (C_{IV}), 112.31 (CH), 105.13 (CH), 103.49 (CH), 68.59 (CH₂), 55.21 (CH₃), 47.14 (CH₂), 36.46 (CH₂), 34.18 (CH₂), 32.87 (CH₂), 29.28 (CH₂), 29.15 (CH₂), 28.68 (CH₂), 28.15 (CH₂), 25.72 (CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 1696.09 (C=O), 1274.63 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour $C_{32}H_{35}BrNO_3[M+H]^+$: 560.1795, Masse trouvée: 560.1796.

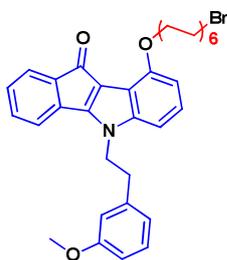
9-((10-bromodécyl)oxy)-5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84e)



Masse molaire = 588.57 g/mol; **Formule brute:** $C_{34}H_{38}BrNO_3$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 47.3 °C; **Rdt** = 50 %; **R_f** = 0.41 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 1/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.41-3.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.71-6.64 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.16-7.06 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.85-6.83 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (d, J_{HH} = 7.96 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.62-6.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.41-3.37 (t, J_{HH} = 6.90 Hz, 2H, CH₂Br), 4.44-4.41 (t, J_{HH} = 7.22 Hz, 2H, CH₂N), 4.13-4.10 (t, J_{HH} = 6.66 Hz, 2H, CH₂O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.13-

3.10 (t, J_{HH} = 7.20 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.00-1.93 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.88-1.80 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.65-1.57 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.41-1.31 (m, 10H, 5(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 184.39 (C_{IV}), 160.43 (C_{IV}), 157.83 (C_{IV}), 154.08 (C_{IV}), 143.90 (C_{IV}), 141.32 (C_{IV}), 139.30 (C_{IV}), 135.14 (C_{IV}), 132.12 (CH), 130.44 (CH), 129.72 (CH), 124.81 (CH), 123.47 (CH), 121.63 (CH), 118.17 (CH), 115.29 (CH), 115.21 (C_{IV}), 114.92 (C_{IV}), 112.85 (CH), 105.67 (CH), 104.00 (CH), 69.20 (CH₂), 55.75 (CH₃), 47.67 (CH₂), 34.69 (CH₂), 36.99 (CH₂), 33.41 (CH₂), 29.99 (CH₂), 29.93 (CH₂), 29.85 (2CH₂), 29.31 (CH₂), 28.75 (CH₂), 26.34 (CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 1689.75 (C=O), 1266.57 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour $C_{34}H_{39}BrNO_3[M+H]^+$: 588.2108, Masse trouvée: 588.2099.

9-((12-bromododécyl)oxy)-5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one(2.84f)



Masse molaire = 616.63 g/mol; **Formule brute:**

$C_{36}H_{42}BrNO_3$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 61.9 °C;

Rdt = 69 %; **R_f** = 0.76 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.39 (m, 1H, H_{Arom}),

7.16-7.11 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.10-7.06 (t, *J*_{HH} = 8.08 Hz,

1H, CH_{Ar}), 6.86-6.84 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (d,

*J*_{HH} = 9.24 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.71-6.67 (m, 2H, CH_{Ar}),

6.64-6.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.45-4.41 (t, *J*_{HH} = 7.20 Hz,

2H, CH₂N), 4.14-4.10 (t, *J*_{HH} = 6.72 Hz, 2H, CH₂O),

3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.41-3.38 (t, *J*_{HH} = 6.90 Hz, 2H,

CH₂Br), 3.14-3.10 (t, *J*_{HH} = 7.22 Hz, 2H, CH₂Ph),

2.00-1.93 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.88-1.80 (m, 2H,

(CH₂)_n), 1.62-1.58 (m, 2H, (CH₂)_n), 1.42-1.28 (m,

14H, 7(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz,**

CDCl₃): δ = 184.49 (C_{IV}), 160.55 (C_{IV}), 157.93 (C_{IV}

), 154.21 (C_{IV}), 144.01 (C_{IV}), 141.44 (C_{IV}), 139.40

(C_{IV}), 135.26 (C_{IV}), 132.22 (CH), 130.55 (CH),

129.82 (CH), 124.92 (CH), 123.59 (CH), 121.74

(CH), 118.27 (CH), 115.39 (CH), 115.34 (C_{IV}),

115.04 (C_{IV}), 112.97 (CH), 105.79 (CH), 104.09

(CH), 69.36 (CH₂), 55.85 (CH₃), 47.79 (CH₂), 37.11

(CH₂), 34.79 (CH₂), 33.51 (CH₂), 30.23 (CH₂), 30.20

(CH₂), 30.19 (CH₂), 30.11 (CH₂), 30.03 (CH₂), 29.98

(CH₂), 29.43 (CH₂), 28.85 (CH₂), 26.48 (CH₂) ppm;

IR (KBr): ν = 1687.01 (C=O), 1263.50 (C-O) cm⁻¹;

HRMS calculé pour C₃₆H₄₃BrNO₃[M+H]⁺: 616.2421,

Masse trouvée: 616.2408.

4.3. Alkylation du monomère 2.71-3OH (2.93)

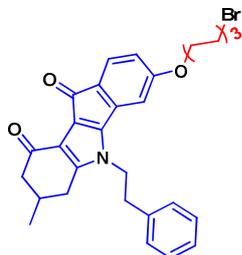
4.3.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on place un mélange de composé **2.71-3OH** (1 éq) et 1.2 éq de dibromoalcane correspondant (1.2 éq) en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) comme base dans l'acétonitrile, le mélange réactionnel est soumis à des irradiations micro-onde et chauffé à 130 °C pendant 20 à 40 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Après achèvement de la réaction, le résidu est filtré, évaporer à sec puis purifié sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est cristallisé dans l'acétone (précipité orange).

4.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés 2.71-3OH alkylés (2.93):

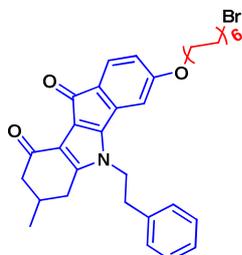
3-((6-bromohexyl)oxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.93c)



Masse molaire = 534.48 g/mol; **Formule brute:** $C_{30}H_{32}BrNO_3$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 111.1 °C; **Rdt** = 67 %; **R_f** = 0.63 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.41-7.39 (d, J_{HH} = 7.72 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.25 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.00-6.99 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.52-6.47 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.17 (m, 2H, CH_2N), 4.00-3.98 (t, J_{HH} = 5.86 Hz, 2H, CH_2O), 3.47-3.44 (t, J_{HH} = 6.66 Hz, 2H, CH_2Br), 3.10 (m, 2H, CH_2Ph), 2.42-2.39 (d, J_{HH} = 12.96 Hz, 1H,

$CH^a_2^*CH$), 2.06-1.91 (m, 5H, $2(CH_2)_n + CH^b_2^*CH$), 1.84 (m, 2H, CH_2CO), 1.66-1.53 (m, 5H, $2(CH_2)_n + CH_3^*CH$), 0.92-0.91 (d, J_{HH} = 5.64 Hz, 3H, CH_3^*CH), ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 192.49 (C_{IV}), 184.27 (C_{IV}), 163.09 (C_{IV}), 150.61 (C_{IV}), 150.53 (C_{IV}), 137.16 (C_{IV}), 137.13 (C_{IV}), 131.41 (C_{IV}), 129.39 (CH), 129.25 (CH), 127.68 (CH), 125.79 (CH), 121.93 (C_{IV}), 117.14 (C_{IV}), 109.12 (CH), 107.88 (CH), 68.63 (CH_2), 47.78 (CH_2), 46.42 (CH_2), 37.30 (CH_2), 34.15 (CH_2), 31.27 (CH), 31.19 (CH_2), 30.01 (CH_2), 29.26 (CH_2), 28.20 (CH_2), 25.59 (CH_2), 21.34 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** ν = 1697.98 (C=O), 1267.05 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{30}H_{33}BrNO_3[M+H]^+$: 534.1638, Masse trouvée: 534.1660.

3-((12-bromododécyl)oxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.93f)



Masse molaire = 617.25 g/mol; **Formule brute:** $C_{36}H_{44}BrNO_3$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 113.8 °C; **Rdt** = 40 %; **R_f** = 0.60 (DCM/Acétone: 9/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.38-7.36 (d, J_{HH} = 7.96 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.98-6.96 (m, 2H CH_{Ar}), 6.49-6.44 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.20-4.07 (m, 2H, CH_2N), 3.97-3.93 (t, J_{HH} = 6.54 Hz, 2H, CH_2O), 3.41-3.37 (t, J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, CH_2Br), 3.08-3.05 (m, 2H, CH_2Ph), 2.39-2.36 (d, J_{HH} = 12.88 Hz, 1H, $CH^a_2^*CH$), 2.03-1.94 (m, 3H, $(CH_2)_n +$

$CH^b_2^*CH$), 1.87-1.75 (m, 4H, $(CH_2)_n + CH_2CO + H_2O$), 1.64-1.57 (m, 1H, CH_3^*CH), 1.47-1.28 (m, 16H, $8(CH_2)_n$), 0.90-0.88 (d, J_{HH} = 6.00 Hz, 3H, CH_3^*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 192.19 (C_{IV}), 184.00 (C_{IV}), 162.89 (C_{IV}), 150.33 (C_{IV}), 150.24 (C_{IV}), 136.84 (C_{IV}), 136.82 (C_{IV}), 131.00 (C_{IV}), 129.07 (CH), 128.94 (CH), 127.35 (CH), 125.43 (CH), 121.58 (C_{IV}), 116.80 (C_{IV}), 108.82 (CH), 107.55 (CH), 68.55 (CH_2), 47.39 (CH_2), 46.10 (CH_2), 36.96 (CH_2), 34.14 (CH_2), 32.81 (CH_2), 30.86 (CH), 29.65 (CH_2), 29.56 (CH_2), 29.52 (CH_2), 29.44 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.14 (CH_2), 28.76 (CH_2), 28.17 (CH_2), 26.02 (CH_2), 21.02 (CH_3), ppm; **IR (KBr):** ν = 1696.04 (C=O), 1274.01 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{36}H_{45}BrNO_3[M+H]^+$: 618.2577, Masse trouvée: 618.2557.

4.4. Synthèse des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72)

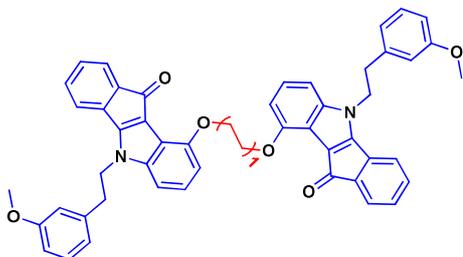
4.4.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on met un mélange du **2.70** alkylé (1 éq) et le composé **2.70** (1 éq) en présence de K_2CO_3 (1,5 éq) comme base dans le DMF, le mélange réactionnel a été exposé aux irradiations micro-onde et chauffé à 160 °C pendant 10 à 20 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Le traitement de la réaction commence par l'extraction avec le mélange (acétate d'éthyle\ eau), évaporation à sec, et purification sur colonne de gel de silice, le produit obtenu est cristallisé dans l'acétonitrile à froid (précipité orange).

4.4.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.70 ~ 2.70 (2.72):

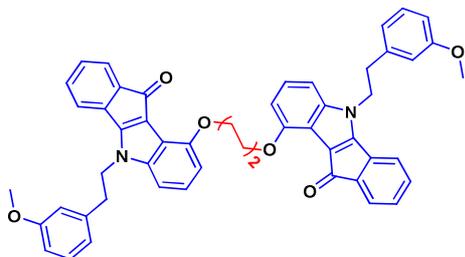
9,9'-(éthane-1,2-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one)(2.72a)



Masse molaire = 764.86 g/mol; **Formule brute:** $C_{50}H_{40}N_2O_6$; **Aspect:** poudre jaune; **F** = 192.4 °C; **Rdt** = 75 %; **R_f** = 0.25 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40-7.38 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.14-7.10 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.95-6.93 (d, J_{HH} = 7.84 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86-6.83 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.71-6.67 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.73 (s, 4H, 2CH₂O),

4.44-4.41 (t, J_{HH} = 7.22 Hz, 4H, 2CH₂N), 3.67 (s, 6H, 2CH₃O), 3.14-3.10 (t, J_{HH} = 7.10 Hz, 4H, 2CH₂Ph) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 184.21 (2C_{IV}), 160.25 (2C_{IV}), 157.78 (2C_{IV}), 153.40 (2C_{IV}), 143.76 (2C_{IV}), 139.09 (2C_{IV}), 134.95 (2C_{IV}), 131.94 (2CH), 120.25 (2CH), 129.55 (2CH), 124.87 (2CH), 123.24 (2CH), 121.44 (2CH), 118.03 (2CH), 115.04 (2CH+2C_{IV}), 114.84 (2C_{IV}), 112.74 (2CH), 141.15 (2C_{IV}), 107.39 (2CH), 104.49 (2CH), 68.18 (2CH₂), 55.56 (2CH₃), 47.51 (2CH₂), 36.79 (2CH₂), ppm; **IR (KBr):** ν = 1702.11 (C=O), 1271.22 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour $C_{50}H_{41}N_2O_6[M+H]^+$: 765,2959, Masse trouvée: 765,2938.

9,9'-(butane-1,4-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one)(2.72b)



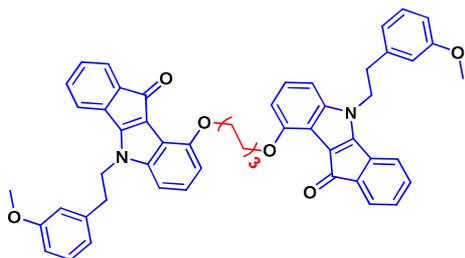
Masse molaire = 792.92 g/mol; **Formule brute:** $C_{52}H_{44}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 215.4 °C; **Rdt** = 45 %; **R_f** = 0.6 (DCM/Acétone: 95/5); **RMN**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.39 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.17-7.12 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.08-7.04 (t, J_{HH} = 8.08 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.84-6.82 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.77-6.75 (d, J_{HH} = 8.24 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.71-6.66 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.61 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.42-4.39 (t, J_{HH} = 7.20 Hz, 4H, 2CH₂N), 4.32 (m, 4H, 2CH₂O), 3.68 (s, 6H, 2CH₃O), 3.12-3.09 (t, J_{HH} = 7.16 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.40 (m, 4H, 2(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 184.04 (2C_{IV}), 160.04 (2C_{IV}), 157.34

(2C_{IV}), 153.69 (2C_{IV}), 143.42 (2C_{IV}), 140.98 (2C_{IV}), 138.92 (2C_{IV}), 134.80 (2C_{IV}), 131.69 (2CH), 130.05 (2CH), 129.26 (2CH), 124.57 (2CH), 123.02 (2CH), 121.24 (2CH), 117.70 (2CH), 114.89 (2C_{IV}), 114.86 (2CH), 114.35 (2C_{IV}), 112.48 (2CH), 105.17 (2CH),

103.38 (2CH), 68.16 (2CH₂), 55.35 (2CH₃), 47.26 (2CH₂), 36.59 (2CH₂), 26.06 (2CH₂) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 1699.21(\text{C=O}), 1272.43 (\text{C-O}) \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** calculé pour C₅₂H₄₅N₂O₆[M+H]⁺: 793,3272, Masse trouvée: 793.3261.

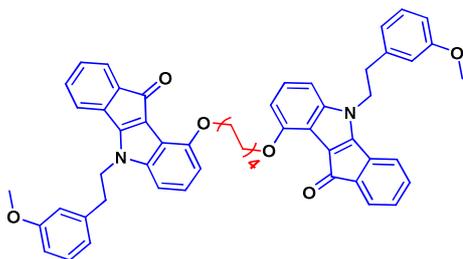
9,9'-(hexane-1,6-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one) (2.72c)



Masse molaire = 820.97 g/mol; **Formule brute**: C₅₄H₄₈N₂O₆; **Aspect**: cristaux rouge; **F** = 216.7 °C; **Rdt** = 64 %; **R_f** = 0.63 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.39\text{-}7.37$ (m, 2H, CH_{Ar}), 7.17-7.11 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.06-7.01 (t, $J_{HH} = 8.10$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.85-6.82 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.77-6.75 (d, $J_{HH} = 8.28$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.71-6.61 (m, 8H, CH_{Ar}), 4.43-4.39 (t, $J_{HH} = 7.15$ Hz, 4H, 2CH₂N), 4.20-4.16

(t, $J_{HH} = 6.58$ Hz, 4H, 2CH₂O), 3.68 (s, 6H, 2CH₃O), 3.13-3.08 (t, $J_{HH} = 7.15$ Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.05-2.02 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.79 (m, 4H, 2(CH₂)_n), ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 183.76$ (2C_{IV}), 159.91 (2C_{IV}), 157.16 (2C_{IV}), 153.62 (2C_{IV}), 143.31 (2C_{IV}), 140.83 (2C_{IV}), 138.80 (2C_{IV}), 134.68 (2C_{IV}), 131.50 (2CH), 129.91 (2CH), 129.11 (2CH), 124.32 (2CH), 122.95 (2CH), 121.11 (2CH), 117.51 (2CH), 114.77 (4CH), 114.74 (C_{IV}), 112.34 (2CH), 105.19 (2CH), 103.27 (2CH), 68.45 (2CH₂), 55.22 (2CH₃), 47.12 (2CH₂), 36.48 (2CH₂), 29.19 (2CH₂), 25.34 (2CH₂) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 1680.04 (\text{C=O}), 1261.76 (\text{C-O}) \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** calculé pour C₅₄H₄₉N₂O₆[M+H]⁺: 821,3585, Masse trouvée: 821.357.

9,9'-(octane-1,8-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one) (2.72d)



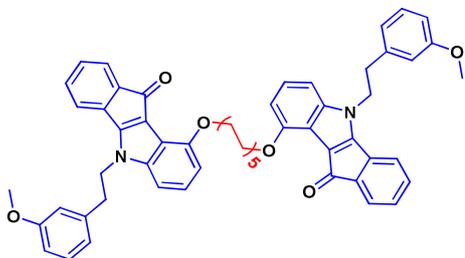
Masse molaire = 849.02 g/mol; **Formule brute**: C₅₆H₅₂N₂O₆; **Aspect**: cristaux orange; **Rdt** = 61 %; **F** = 151.6 °C; **R_f** = 0.33 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 2/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.40\text{-}7.38$ (m, 2H, CH_{Ar}), 7.16-7.05 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.84-6.77 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.70-6.66 (m, 4H, CH_{Ar}),

6.63-6.60 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.43-4.39 (t, $J_{HH} = 7.20$ Hz, 4H, 2CH₂N), 4.14-4.11 (t, $J_{HH} = 6.66$ Hz, 4H, 2CH₂O), 3.67 (s, 6H, 2CH₃O), 3.12-3.09 (t, $J_{HH} = 7.14$ Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.01-1.94 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.64-1.61 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.48 (m, 4H, 2(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 183.82$ (2C_{IV}), 159.91 (2C_{IV}), 157.24 (2C_{IV}), 153.58 (2C_{IV}), 143.37 (2C_{IV}), 140.81 (C_{IV}), 138.80 (2C_{IV}), 134.64 (2C_{IV}), 131.54 (2CH), 129.91 (2CH), 129.15 (2CH), 124.30 (2CH), 122.97 (2CH), 121.11 (2CH), 117.59 (2CH), 114.73 (2CH+2C_{IV}), 114.41 (2C_{IV}), 112.34 (2CH), 105.20 (2CH), 103.40 (2CH), 68.74 (2CH₂), 55.22 (2CH₃), 47.13 (2CH₂), 36.46 (2CH₂),

29.30 (4CH₂), 25.78 (2CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 1680.20 (C=O), 1257.69 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé

pour C₅₆H₅₃N₂O₆[M+H]⁺: 849,3898, Masse trouvée: 849.3876.

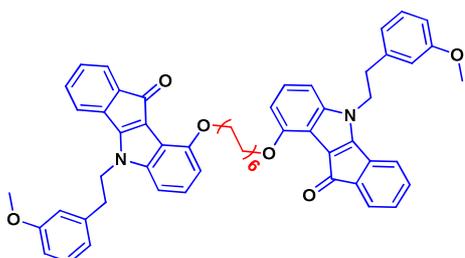
9,9'-(décane-1,10-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one)(2.72e)



Masse molaire = 877.08 g/mol; **Formule brute:** C₅₈H₅₆N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 95.3 °C; **Rdt** = 46 %; **R_f** = 0.45 (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 2/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40-7.38 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.05 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.83-6.81 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.79-6.77 (d, J_{HH} = 8.16 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.70-6.67 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.65-6.59 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.42-4.38 (t, J_{HH} = 7.22 Hz, 4H, 2CH₂N), 4.13-4.09 (t, J_{HH} = 6.82 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.67 (s, 6H,

2CH₃O), 3.12-3.08 (t, J_{HH} = 7.14 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.00-1.93 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.65-1.56 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.42-1.38 (m, 8H, 4(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 183.04 (2C_{IV}), 160.11 (2C_{IV}), 157.47 (2C_{IV}), 153.77 (2C_{IV}), 143.57 (2C_{IV}), 141.00 (2C_{IV}), 139.00 (2C_{IV}), 134.82 (2C_{IV}), 131.76 (2CH), 130.10 (2CH), 129.35 (2CH), 124.49 (2CH), 123.15 (2CH), 121.30 (2CH), 117.82 (2C_{IV}), 114.93 (2CH), 114.91 (2CH), 114.61 (2C_{IV}), 112.54 (2CH), 105.39 (2CH), 103.63 (2CH), 68.94 (2CH₂), 55.42 (2CH₃), 47.32 (2CH₂), 36.66 (2CH₂), 29.80 (2CH₂), 29.59, (2CH₂), 29.52, (2CH₂), 26.06 (2CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 1687.69 (C=O), 1254.98 (C-O) 3325 cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₈H₅₇N₂O₆[M+H]⁺: 877,4211, Masse trouvée: 877.4180.

9,9'-(dodécane-1,12-diylbis(oxy))bis(5-(3-méthoxyphénéthyl)indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one)(2.72f)



Masse molaire = 905.13 g/mol; **Formule brute:** C₆₀H₆₀N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 133.4 °C; **Rdt** = 71 %; **R_f** = 0.48 (DCM/Acétone: 95/5); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40-7.38 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.15-7.05 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.84-6.82 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.79-6.77 (d, J_{HH} = 8.08 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.70-6.59 (m, 8H, CH_{Ar}), 4.43-4.39 (t, J_{HH} = 7.20 Hz, 4H, 2CH₂N), 4.13-4.10 (t, J_{HH} = 6.78 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.67 (s, 6H, 2CH₃O), 3.12-3.09 (t, J_{HH} = 7.16 Hz, 4H, 2CH₂Ph),

1.98-1.93 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.61-1.55 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 1.42-1.25 (m, 12H, 6(CH₂)_n) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 183.85 (2C_{IV}), 159.91 (2C_{IV}), 157.28 (2C_{IV}), 153.57 (2C_{IV}), 143.38 (2C_{IV}), 140.80 (2C_{IV}), 138.80 (2C_{IV}), 134.62 (2C_{IV}), 131.56 (2CH), 129.90 (2CH), 129.17 (2CH), 124.28 (2CH), 122.95 (2CH), 121.11 (2CH), 117.62 (2C_{IV}), 114.74 (2CH), 114.70 (2CH), 114.42 (2C_{IV}), 112.34 (2CH), 105.19 (2CH), 103.44 (2CH), 68.76 (2CH₂), 55.22 (2CH₃), 47.12 (2CH₂), 36.46 (2CH₂), 29.70 (2CH₂), 29.66 (2CH₂), 29.43 (2CH₂), 29.33 (2CH₂), 25.86 (2CH₂) ppm; **IR (KBr):** ν = 1686.52 (C=O), 1260.84 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₆₀H₆₁N₂O₆[M+H]⁺: 905.4524, Masse trouvée: 905.4480.

4.5. Synthèse des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH (2.85)

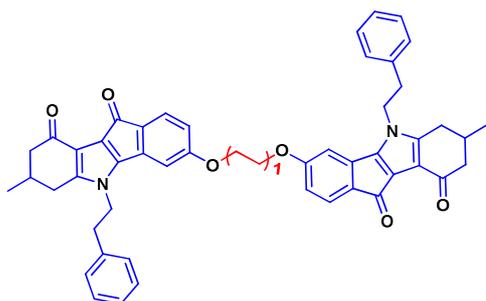
4.5.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on introduit un mélange de composé **2.71-3OH** (1 éq) et de dibromoalcane correspondant (0,5 éq) en présence de K_2CO_3 (1,5 éq) comme base dans l'acétonitrile, le mélange réactionnel est soumis à des irradiations micro-onde et chauffé à 130 °C pendant 30 à 40 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Après achèvement de la réaction, le mélange réactionnel est filtré, évaporé puis purifié sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est cristallisé dans l'acétonitrile à froid (précipité orange).

4.5.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH(2.85):

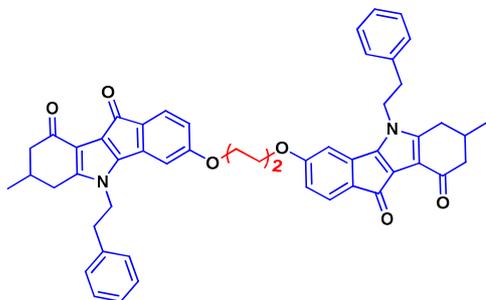
3,3'-(éthane-1,2-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.85a)



Masse molaire = 768.89 g/mol; **Formule brute:** $C_{50}H_{44}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux jeune; **F** = 287.7 °C; **Rdt** = 80 %; **R_f** = 0.41 (DCM/Acétone: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO+CDCl₃):** δ = 7.24-7.00 (m, 12H, CH_{Ar}), 6.82-6.63 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.43-4.39 (m, 4H, 2CH₂O), 4.34-4.27 (m, 4H, 2CH₂N), 3.07-3.04 (t, J_{HH} = 6.60 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.53 (m, 2H,

$2CH^a_2^*CH$ + DMSO), 2.33-2.29 (d, J_{HH} = 15.30 Hz, 2H, $2CH^b_2^*CH$), 2.11-2.01 (m, 6H, $2CH_2CO$ + $2CH_3^*CH$), 0.99-0.98 (d, J_{HH} = 6.25 Hz, 6H, $2CH_3^*CH$) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO+CDCl₃):** δ = 190.60 (2C_{IV}), 182.96 (2C_{IV}), 162.74 (2C_{IV}), 150.77 (2C_{IV}), 150.45 (2C_{IV}), 137.65 (2C_{IV}), 137.16 (2C_{IV}), 131.51 (2C_{IV}), 129.16 (4CH), 128.64 (4CH), 126.95 (2CH), 124.53 (2CH), 120.82 (2C_{IV}), 116.81 (2C_{IV}), 111.32 (2CH), 107.74 (2CH), 67.64 (2CH₂), 47.13 (2CH₂), 46.40 (2CH₂), 36.51 (2CH₂), 30.47 (2CH), 29.66 (2CH₂), 20.60 (2CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1698.53 (C=O), 1274.35 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{50}H_{45}N_2O_6[M+H]^+$: 769.3272, Masse trouvée: 769.3267.

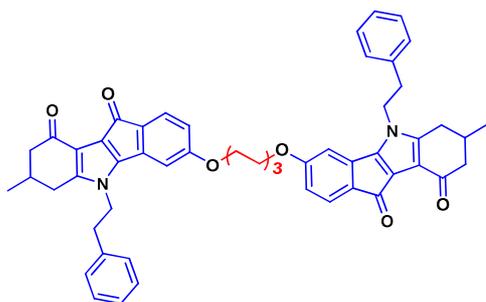
3,3'-(butane-1,4-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.85b)



Masse molaire = 796.35 g/mol; **Formule brute:** $C_{52}H_{48}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 370 °C; **Rdt** = 75 %; **R_f** = 0.32 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.22-7.09 (m, 12H, CH_{Ar}), 6.60-6.59 (d, J_{HH} = 6.05 Hz, 4H, CH_{Ar}), 4.27-4.25 (m, 4H, $2CH_2N$), 4.15 (m, 4H, $2CH_2O$), 3.04-3.03 (d, J_{HH} = 5.70 Hz, 4H, $2CH_2Ph$), 2.56-2.54 (d,

J_{HH} = 12.10 Hz, 2H, $2CH^a_2^*CH$), 2.31-2.28 (d, J_{HH} = 14.10 Hz, 2H, $2CH^b_2^*CH$), 2.10-2.08 (m, 6H, $2CH_2CO + 2CH_3^*CH$), 1.94 (m, 4H, $2(CH_2)_n$), 0.98-0.96 (d, J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, $2CH_3^*CH$) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 190.65 ($2C_{IV}$), 183.01 ($2C_{IV}$), 163.99 ($2C_{IV}$), 150.75 ($2C_{IV}$), 150.54 ($2C_{IV}$), 137.74 ($2C_{IV}$), 137.01 ($2C_{IV}$), 130.95 ($2C_{IV}$), 129.17 (4CH), 128.63 (4CH), 126.93 (2CH), 124.49 (2CH), 120.62 ($2C_{IV}$), 116.70 ($2C_{IV}$), 110.83 (2CH), 107.68 (2CH), 68.48 ($2CH_2$), 47.05 ($2CH_2$), 46.38 ($2CH_2$), 36.36 ($2CH_2$), 30.39 (2CH), 29.57 ($2CH_2$), 25.68 ($2CH_2$), 20.62 ($2CH_3$) ppm; **IR (KBr):** ν = 1700.29 (C=O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{52}H_{48}N_2O_6[M+H]^+$: 797.3585, Masse trouvée: 797.3583.

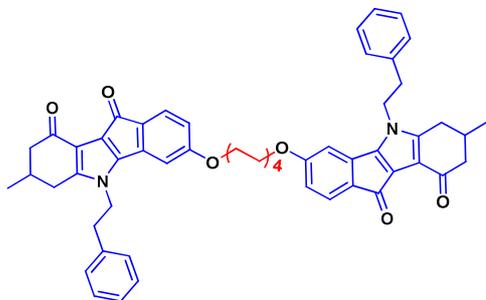
3,3'-(hexane-1,6-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.85c)



Masse molaire = 825.00 g/mol; **Formule brute:** $C_{54}H_{52}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 262.7 °C; **Rdt** = 46 %; **R_f** = 0.36 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.24-7.17 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.11-7.08 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.61 (s, 2H, CH_{Ar}), 6.57-6.55 (dd, J_{1HH} = 8.02 Hz, J_{2HH} = 1.82 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.30-4.24 (m, 4H, $2CH_2N$), 4.07-4.05 (t, J_{HH} = 6.37 Hz, 4H, $2CH_2O$), 3.06-3.03 (m, 4H, $2CH_2Ph$), 2.31-

2.28 (dd, J_{1HH} = 15.27 Hz, J_{2HH} = 2.92 Hz, 2H, $2CH^a_2^*CH$), 2.11-2.00 (m, 6H, $2CH_2CO + 2CH^b_2^*CH$), 1.83-1.80 (m, 4H, $2(CH_2)_n$), 1.58-1.55 (m, 4H, $2(CH_2)_n$), 1.27-1.25 (m, 2H, $2CH_3^*CH$), 0.98-0.97 (d, J_{HH} = 6.30 Hz, 6H, $2CH_3^*CH$) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 190.76 ($2C_{IV}$), 183.15 ($2C_{IV}$), 163.16 ($2C_{IV}$), 150.81 ($2C_{IV}$), 150.46 ($2C_{IV}$), 137.70 ($2C_{IV}$), 137.09 ($2C_{IV}$), 130.98 ($2C_{IV}$), 129.21 (4CH), 128.70 (4CH), 127.02 (2CH), 124.64 (2CH), 120.79 ($2C_{IV}$), 116.78 ($2C_{IV}$), 110.69 (2CH), 107.59 (2CH), 68.60 ($2CH_2$), 47.18 ($2CH_2$), 46.44 ($2CH_2$), 36.55 ($2CH_2$), 30.56 (2CH), 29.66 ($2CH_2$), 28.85 ($2CH_2$), 25.42 ($2CH_2$), 20.74 ($2CH_3$) ppm; **IR (KBr):** ν = 1703.62 (C=O), 1274.82 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{54}H_{52}N_2O_6[M+H]^+$: 825.3898, Masse trouvée: 825.3858.

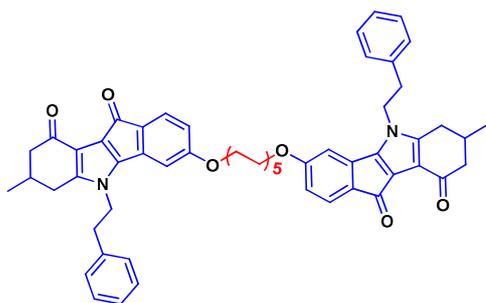
3,3'-(octane-1,8-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.85d)



Masse molaire = 852.41 g/mol; **Formule brute:** $C_{56}H_{56}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 248 °C; **Rdt** = 71 %; **R_f** = 0.36 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.25-7.17 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.13-7.11 (d, J_{HH} = 7.60 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.66 (d, J_{HH} = 2.05 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.59-6.57 (dd, J_{HH} = 8.00 Hz, J_{2HH} = 2.10 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.37-4.26 (m, 4H, $2CH_2N$), 4.07-4.04 (t, J_{HH} = 6.45 Hz, 4H, $2CH_2O$), 3.08-3.06 (t, J_{HH} = 6.65 Hz, 4H, $2CH_2Ph$), 2.59-2.56

(d, J_{HH} = 13.75 Hz, 2H, $2CH^{a_2}CH$), 2.33-2.30 (d, J_{HH} = 15.70 Hz, 2H, $2CH^{b_2}CH$), 2.12-2.03 (m, 6H, $2CH_2CO + 2CH_3CH$), 1.79-1.75 (m, 4H, $2(CH_2)_n$), 1.51-1.43 (m, 8H, $4(CH_2)_n$), 1.00-0.99 (d, J_{HH} = 3.85 Hz, 6H, $2CH_3CH$) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 190.58 ($2C_{IV}$), 183.01 ($2C_{IV}$), 163.13 ($2C_{IV}$), 150.80 ($2C_{IV}$), 150.44 ($2C_{IV}$), 137.76 ($2C_{IV}$), 137.07 ($2C_{IV}$), 130.90 ($2C_{IV}$), 129.17 (4CH), 128.62 (4CH), 126.93 (2CH), 124.54 (2CH), 120.65 ($2C_{IV}$), 116.73 ($2C_{IV}$), 110.99 (2CH), 107.54 (2CH), 68.80 ($2CH_2$), 47.07 ($2CH_2$), 46.39 ($2CH_2$), 36.39 ($2CH_2$), 30.43 (2CH), 29.59 ($2CH_2$), 28.85 ($2CH_2$), 28.75 ($2CH_2$), 25.57 ($2CH_2$), 20.61 ($2CH_3$) ppm; **IR (KBr):** ν = 1703.42 (C=O), 1274.59 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{56}H_{67}N_2O_6[M+H]^+$: 853.4211, Masse trouvée: 853.4230.

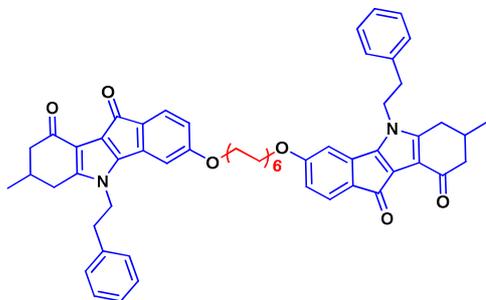
3,3'-(décane-1,10-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.85e)



Masse molaire = 880.45 g/mol; **Formule brute:** $C_{58}H_{60}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 244.3 °C; **Rdt** = 69 %; **R_f** = 0.4 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.26-7.13 (m, 12H, CH_{Ar}), 6.67-6.57 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.37-4.31 (m, 4H, $2CH_2N$), 4.06-4.03 (t, J_{HH} = 6.37 Hz, 4H, $2CH_2O$), 3.08-3.07 (d, J_{HH} = 5.45 Hz, 4H, $2CH_2Ph$), 2.60-2.57 (d, J_{HH} = 12.30 Hz, 2H, $2CH^{a_2}CH$), 2.33-2.30 (d, J_{HH} = 15.35

Hz, 2H, $2CH^{b_2}CH$), 2.13-2.06 (m, 6H, $2CH_2CO + 2CH_3CH$), 1.77-1.74 (m, 4H, $2(CH_2)_n$), 1.44-1.28 (m, 12H, $6(CH_2)_n$), 1.00-0.99 (d, J_{HH} = 5.80 Hz, 6H, $2CH_3CH$) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 190.58 ($2C_{IV}$), 183.02 ($2C_{IV}$), 163.13 ($2C_{IV}$), 150.82 ($2C_{IV}$), 150.44 ($2C_{IV}$), 137.77 ($2C_{IV}$), 137.07 ($2C_{IV}$), 130.90 ($2C_{IV}$), 129.18 (4CH), 128.62 (4CH), 126.92 (2CH), 124.54 (2CH), 120.64 ($2C_{IV}$), 116.73 ($2C_{IV}$), 111.01 (2CH), 107.54 (2CH), 68.80 ($2CH_2$), 47.08 ($2CH_2$), 46.39 ($2CH_2$), 37.39 ($2CH_2$), 30.44 (2CH), 29.60 ($2CH_2$), 28.98 ($2CH_2$), 28.87 ($2CH_2$), 28.82 ($2CH_2$), 25.63 ($2CH_2$), 20.61 ($2CH_3$) ppm; **IR (KBr):** ν = 1703.59 (C=O), 1274.43 (C-O) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{58}H_{61}N_2O_6[M+H]^+$: 881.4524, Masse trouvée: 881.4531.

3,3'-(dodécane-1,12-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione) (2.85f)



Masse molaire = 908.48 g/mol; **Formule brute:** $C_{60}H_{64}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 220.7 °C; **Rdt** = 74 %; **R_f** = 0.41 (DCM/Acétone: 9/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37-7.35 (d, J_{HH} = 7.86 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.23-7.21 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.97-6.94 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.45-6.43 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.17-4.04 (m, 4H, 2CH₂N), 3.95-3.93 (t, J_{HH} = 6.60 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.08-3.01 (m, 4H, 2CH₂Ph), 2.38-2.34 (d,

J_{HH} = 12.75 Hz, 2H, 2CH^a₂*CH), 2.01-1.93 (m, 6H, 2CH₂CO + 2CH^b₂*CH), 1.84-1.74 (m, 4H, 2(CH₂)_n + H₂O), 1.63-1.57 (m, 2H, 2CH₃*CH), 1.45-1.31 (m, 16H, 8(CH₂)_n), 0.87-0.89 (d, J_{HH} = 6.12 Hz, 6H, 2CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 192.47 (2C_{IV}), 184.26 (2C_{IV}), 163.17 (2C_{IV}), 150.59 (4C_{IV}), 137.14 (2C_{IV}), 137.12 (2C_{IV}), 131.30 (2C_{IV}), 129.36 (4CH), 129.23 (4CH), 127.63 (2CH), 125.66 (2CH), 121.84 (2C_{IV}), 117.09 (2C_{IV}), 109.09 (2CH), 68.82 (2CH₂), 107.81 (2CH), 47.65 (2CH₂), 46.39 (2CH₂), 37.23 (2CH₂), 31.14 (2CH), 29.93 (2CH₂), 29.76 (4CH₂), 29.60 (2CH₂), 29.39 (2CH₂), 26.24 (2CH₂), 21.13 (2CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1701.95 (C=O), 1274.15 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour $C_{60}H_{65}N_2O_6[M+H]^+$: 909.4837, Masse trouvée: 909.4836.

4.6. Synthèse des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94)

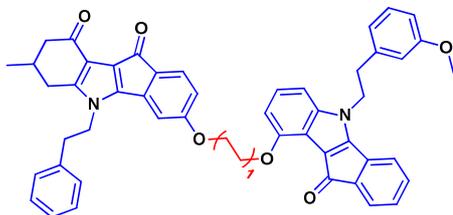
4.6.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on met un mélange du composé **2.70** alkylé (1 éq) et le composé **2.71-3OH** (1 éq) en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) comme base dans le DMF, le mélange réactionnel est exposé aux irradiations micro-onde et chauffé à 160 °C pendant 10 à 20 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Le traitement de la réaction commence par l'extraction avec le mélange (acétate d'éthyle/eau), évaporation à sec, et purification sur colonne de gel de silice, le produit obtenu est cristallisé dans l'acétonitrile à froid (précipité orange).

4.6.2. Caractéristiques physico-chimiques des hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH (2.94):

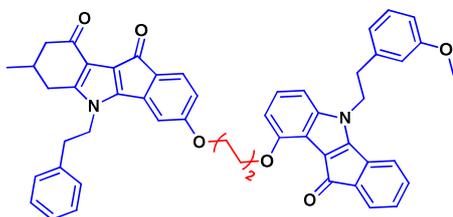
3-(2-((5-(3-méthoxyphénéthyl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)éthoxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94a)



Masse molaire = 766.30 g/mol; **Formule brute:** $C_{50}H_{42}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 204 °C; **Rdt** = 62 %; **R_f** = 0.47 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.34-7.29 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.20-7.18 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.13- 7.05 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.94-6.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.85-6.81 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.73-6.71 (d, J_{HH} = 7.84 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.69-6.58 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.50 (s, 4H, 2CH₂O), 4.42-4.38 (t, J_{HH} = 7.08 Hz, 2H, CH₂N), 4.15-4.03 (m, 2H, CH₂N), 3.66 (s, 3H, CH₃O), 3.11-3.07 (t, J_{HH} = 7.08 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.04-3.01 (t, J_{HH} = 5.76 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.36-2.33 (d, J_{HH} = 12.72 Hz, 1H, CH^a₂*CH), 1.96-1.90 (m, 3H, CH₂CO + CH^b₂*CH), 1.58-1.52 (m, 1H, CH₃*CH), 0.86 (d, J_{HH} = 5.88 Hz, 3H, CH₃*CH) ppm;

RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.76 (C_{IV}), 184.58 (C_{IV}), 184.49 (C_{IV}), 163.17 (C_{IV}), 160.51 (C_{IV}), 158.30 (C_{IV}), 153.26 (C_{IV}), 151.06 (C_{IV}), 150.87 (C_{IV}), 144.19 (C_{IV}), 141.23 (C_{IV}), 139.26 (C_{IV}), 137.56 (C_{IV}), 137.30 (C_{IV}), 134.96 (C_{IV}), 132.38 (CH), 132.05 (C_{IV}), 130.52 (CH), 129.92 (CH), 129.71 (2CH), 129.50 (2CH), 127.85 (CH), 125.89 (CH), 124.80 (CH), 123.44 (CH), 122.05 (C_{IV}), 121.69 (CH), 118.54 (CH), 117.33 (C_{IV}), 115.47 (C_{IV}), 115.40 (CH), 114.77 (C_{IV}), 112.90 (CH), 110.45 (CH), 108.70 (CH), 107.93 (CH), 105.43 (CH), 68.57 (CH₂), 68.13 (CH₂), 55.82 (CH₃), 47.93 (CH₂), 47.77 (CH₂), 46.71 (CH₂), 37.55 (CH₂), 36.98 (CH₂), 31.44 (CH), 30.22 (CH₂), 21.61 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1708.53 (C=O), 1268.09 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour $C_{50}H_{43}N_2O_6[M+H]^+$: 767.3116, Masse trouvée: 767.3118.

3-(4-((5-(3-méthoxyphénéthyl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)butoxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94b)



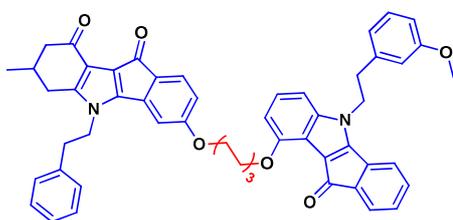
Masse molaire = 794.93 g/mol; **Formule brute:** $C_{52}H_{46}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 139.8 °C; **Rdt** = 60 %; **R_f** = 0.5 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.33-7.31 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.22-7.20 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.13-7.03 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.94-6.92 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.75-6.73 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.67-6.55 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.39 (d, J_{HH} = 2.04 Hz, 1H,

CH_{Ar}), 6.32-6.29 (dd, J_{1HH} = 8.08 Hz, J_{2HH} = 2.08 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.35-4.32 (t, J_{HH} = 7.12 Hz, 2H, CH₂N), 4.25-4.20 (m, 4H, 2CH₂O), 4.11-3.97 (m, 2H, CH₂N), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.08-2.99 (m, 4H, 2CH₂Ph), 2.38-2.35 (d, J_{HH} = 12.36 Hz, 1H, CH^a₂*CH), 2.27-2.20 (m, 2H, (CH₂)_n), 2.17-2.14 (m, 2H, (CH₂)_n + Ac), 1.97-1.91 (m, 3H, CH₂CO + CH^b₂*CH), 1.56-1.50 (m, 1H, CH₃*CH), 0.89-0.87 (d, J_{HH} = 6.00 Hz, 3H, CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** δ = 191.68 (C_{IV}), 183.68 (2C_{IV}), 162.19 (C_{IV}), 159.49 (C_{IV}), 157.08 (C_{IV}), 152.79 (C_{IV}), 150.11 (C_{IV}), 149.46 (C_{IV}), 143.02 (C_{IV}),

140.33 (C_{IV}), 138.37 (C_{IV}), 136.49 (C_{IV}), 136.09 (C_{IV}), 134.09 (C_{IV}), 131.35 (CH), 130.09 (C_{IV}), 129.48 (CH), 128.67 (CH), 128.60 (CH), 128.53 (CH), 126.93 (CH), 124.65 (CH), 123.81 (CH), 122.14 (CH), 120.90 (C_{IV}), 120.73 (CH), 117.49 (CH), 116.38 (C_{IV}), 114.31 (CH), 114.12 (C_{IV}), 113.85 (C_{IV}), 111.99 (CH), 109.92 (CH), 106.22

(CH), 104.36 (CH), 103.24 (CH), 68.00 (CH₂), 67.42 (CH₂), 54.84 (CH₃), 46.92 (CH₂), 46.67 (CH₂), 45.75 (CH₂), 36.52 (CH₂), 35.93 (CH₂), 30.59 (CH), 29.23 (CH₂), 25.76 (CH₂), 25.37 (CH₂), 20.66 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1696.12$ (C=O), 1263.29 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₂H₄₇N₂O₆[M+H]⁺: 795.3429, Masse trouvée: 795.3419.

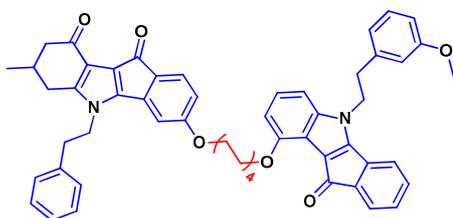
3-((6-((5-(3-méthoxyphénéthyl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)hexyl)oxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94c)



Masse molaire = 822.98 g/mol; **Formule brute:** C₅₄H₅₀N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 106.5 °C; **Rdt** = 60 %; **R_f** = 0.48 (DCM/Acétone: 9/1); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.33-7.31$ (m, 1H, CH_{Ar}), 7.22-7.17 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.10-7.04 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.94-6.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.78-6.76 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.74-6.72 (d, $J_{HH} = 8.20$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.67-6.65 (dd, $J_{HH} = 7.94$ Hz, $J_{2HH} = 2.14$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.62-6.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.56-6.55 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.40-6.36 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.36-4.32 (t, $J_{HH} = 7.08$ Hz, 2H, CH₂N), 4.15-4.12 (t, $J_{HH} = 6.08$ Hz, 2H, CH₂N), 4.04-3.97 (m, 4H, 2CH₂O), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.07-2.99 (m, 4H, 2CH₂Ph), 2.39-2.36 (d, $J_{HH} = 12.76$ Hz, 1H, CH^a₂*CH), 1.99-1.96 (m, 3H, (CH₂)_n, CH^b₂*CH), 1.93-1.80 (m, 6H, CH₂CO + 2(CH₂)_n), 1.66-1.52 (m,

3H, (CH₂)_n + CH₃*CH), 0.89-0.87 (d, $J_{HH} = 5.96$ Hz, 3H, CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 192.16$ (C_{IV}), 184.08 (C_{IV}), 183.92 (C_{IV}), 162.97 (C_{IV}), 159.87 (C_{IV}), 157.42 (C_{IV}), 153.42 (C_{IV}), 150.41 (C_{IV}), 150.03 (C_{IV}), 143.33 (C_{IV}), 140.69 (C_{IV}), 138.74 (C_{IV}), 136.87 (C_{IV}), 136.50 (C_{IV}), 134.49 (C_{IV}), 131.70 (CH), 130.66 (C_{IV}), 129.87 (CH), 129.08 (CH), 129.06 (CH), 128.90 (CH), 127.31 (CH), 125.30 (CH), 124.19 (CH), 122.69 (CH), 121.43 (C_{IV}), 121.10 (CH), 117.79 (CH), 116.73 (C_{IV}), 114.68 (CH), 114.53 (C_{IV}), 114.23 (C_{IV}), 112.35 (CH), 109.25 (CH), 107.25 (CH), 104.72 (CH), 103.51 (CH), 67.99 (CH₂), 67.66 (CH₂), 55.22 (CH₃), 47.31 (CH₂), 47.07 (CH₂), 46.12 (CH₂), 36.92 (CH₂), 36.38 (CH₂), 30.88 (CH), 29.64 (CH₂), 29.08 (CH₂), 28.80 (CH₂), 24.96 (CH₂), 24.70 (CH₂), 21.03 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1702.49$ (C=O), 1264.30 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₄H₅₁N₂O₆[M+H]⁺: 823.3742, Masse trouvée: 823.3723.

3-((8-((5-(3-méthoxyphénéthyl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)octyl)oxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94d)

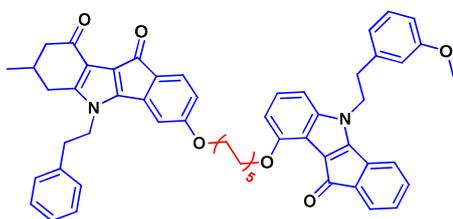


Masse molaire = 851.04 g/mol; **Formule brute:** C₅₆H₅₄N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 163.2 °C; **Rdt** = 72 %; **R_f** = 0.69 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.34-7.32$ (m, 2H, CH_{Ar}), 7.22-7.21 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.14-7.04 (m, 4H, CH_{Ar}),

6.96-6.93 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.82-6.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.69-6.58 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.47 (d, $J_{\text{HH}} = 1.92$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.44-6.41 (dd, $J_{\text{HH}} = 8.10$ Hz, $J_{2\text{HH}} = 1.98$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.41-4.38 (t, $J_{\text{HH}} = 7.12$ Hz, 2H, CH_2N), 4.13-4.06 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 3.97-3.93 (t, $J_{\text{HH}} = 6.50$ Hz, 2H, CH_2N), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 3.10-3.04 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.38-2.35 (d, $J_{\text{HH}} = 12.56$ Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{a}_2}\text{CH}$), 2.00-1.92 (m, 5H, $2(\text{CH}_2)_n + \text{CH}^{\text{b}_2}\text{CH}$), 1.82-1.78 (m, 2H, CH_2CO), 1.69-1.65 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_n$), 1.60-1.67 (m, 7H, $3(\text{CH}_2)_n + \text{CH}_3^*\text{CH}$), 0.88-0.87 (d, $J_{\text{HH}} = 5.88$ Hz, 3H, CH_3^*CH) ppm; **RMN $^{13}\text{C}+$ DEPT (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 192.18$ (C_{IV}), 184.05 (C_{IV}), 183.86 (C_{IV}), 162.92 (C_{IV}), 159.89 (C_{IV}), 153.47 (C_{IV}), 150.38 (C_{IV}), 157.36 (C_{IV}), 150.16 (C_{IV}), 143.38 (C_{IV}), 140.73 (C_{IV}),

138.74 (C_{IV}), 136.88 (C_{IV}), 136.73 (C_{IV}), 134.54 (C_{IV}), 131.67 (CH), 130.92 (C_{IV}), 129.89 (CH), 129.17 (2CH), 129.07 (2CH), 128.91 (CH), 127.32 (CH), 125.45 (CH), 124.27 (CH), 122.84 (CH), 121.53 (C_{IV}), 121.11 (CH), 117.73 (CH), 116.75 (C_{IV}), 114.74 (CH), 114.59 (C_{IV}), 114.32 (C_{IV}), 112.34 (CH), 108.87 (CH), 107.61 (CH), 105.04 (CH), 103.57 (CH), 68.61 (CH_2), 68.52 (CH_2), 55.22 (CH_3), 47.35 (CH_2), 47.13 (CH_2), 46.10 (CH_2), 36.94 (CH_2), 36.42 (CH_2), 30.86 (CH), 29.63 (CH_2), 29.32 (CH_2), 29.16 (2 CH_2), 29.06 (CH_2), 25.83 (CH_2), 25.65 (CH_2), 21.02 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1702.16$ ($\text{C}=\text{O}$), 1266.55 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $\text{C}_{56}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 851.4055, Masse trouvée: 851.4032.

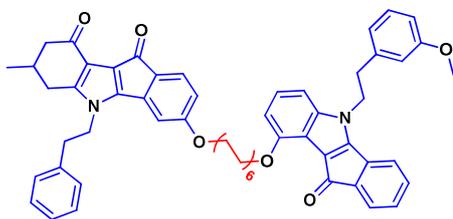
3-((10-((5-(3-méthoxyphénéthyl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)décyl)oxy)-7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94e)



Masse molaire = 879.09 g/mol; **Formule brute:** $\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 96.2 °C; **Rdt** = 61 %; **R_f** = 0.45 (DCM/Acétone: 99/1); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.38$ -7.36 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.23-7.22 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.15-7.04 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.97-6.95 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.84-6.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.80-6.76 (d, $J_{\text{HH}} = 8.12$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.70-6.65 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.62-6.59 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.50 (d, $J_{\text{HH}} = 2.00$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.46-6.44 (dd, $J_{\text{HH}} = 8.08$ Hz, $J_{2\text{HH}} = 2.08$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.43-4.40 (t, $J_{\text{HH}} = 7.18$ Hz, 2H, CH_2N), 4.18-4.07 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 3.97-3.93 (t, $J_{\text{HH}} = 6.52$ Hz, 2H, CH_2N), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.12-3.05 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.40-2.37 (d, $J_{\text{HH}} = 12.56$ Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{a}_2}\text{CH}$), 1.83-1.76 (m, 2H, CH_2CO), 2.01-1.93 (m, 4H, $2(\text{CH}_2)_n + \text{CH}^{\text{a}_2}\text{CH}$), 1.61-1.55 (m, 3H, $(\text{CH}_2)_n + \text{CH}_3^*\text{CH}$), 1.47-1.38 (m,

10H, $5(\text{CH}_2)_n$), 0.89-0.88 (d, $J_{\text{HH}} = 6.04$ Hz, 3H, CH_3^*CH) ppm; **RMN $^{13}\text{C}+$ DEPT (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 192.77$ (C_{IV}), 184.64 (C_{IV}), 184.46 (C_{IV}), 163.53 (C_{IV}), 160.53 (C_{IV}), 157.96 (C_{IV}), 154.12 (C_{IV}), 150.99 (C_{IV}), 150.75 (C_{IV}), 144.01 (C_{IV}), 141.38 (C_{IV}), 139.37 (C_{IV}), 137.49 (C_{IV}), 137.38 (C_{IV}), 135.19 (C_{IV}), 132.26 (CH), 131.58 (C_{IV}), 130.52 (CH), 129.77 (CH), 129.68 (2CH), 129.54 (2CH), 127.94 (CH), 126.07 (CH), 124.89 (CH), 123.47 (C_{IV}), 122.16 (CH), 121.72 (CH), 118.32 (CH), 117.39 (C_{IV}), 115.36 (C_{IV}), 115.23 (CH), 114.99 (C_{IV}), 112.97 (CH), 109.52 (CH), 108.18 (CH), 105.75 (CH), 104.17 (CH), 69.28 (CH_2), 69.20 (CH_2), 55.83 (CH_3), 47.98 (CH_2), 47.75 (CH_2), 46.72 (CH_2), 37.57 (CH_2), 36.04 (CH_2), 31.46 (CH), 30.25 (CH_2), 30.03 (CH_2), 30.03 (CH_2), 29.96 (CH_2), 29.93 (CH_2), 29.89 (CH_2), 29.68 (CH_2), 26.59 (CH_2), 26.43 (CH_2), 21.62 (CH_3) ppm; **IR (KBr):** $\nu = 1698.76$ ($\text{C}=\text{O}$), 1264.96 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 879.4368, Masse trouvée: 879.4349.

3-((12-((5-(3-méthoxyphényl)-10-oxo-5,10-dihydroindéno[1,2-b]indol-9-yl)oxy)dodécyl)oxy)-7-méthyl-5-phényl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione(2.94f)



Masse molaire = 907.14 g/mol; **Formule brute:**

$C_{60}H_{62}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 91.4 °C;

Rdt = 63 %; **R_f** = 0.33 (DCM/Acétone: 98/2); **RMN**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-3.34 (m, 2H, CH_{Ar}),

7.23-7.21 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.12-7.03 (m, 4H, CH_{Ar}),

6.96-6.94 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.82-6.80 (m, 1H, CH_{Ar}),

6.78-6.76 (m, *J*_{HH} = 8.16 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.69-6.61

(m, 2H, CH_{Ar}), 6.59-6.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.46-6.42

(m, 2H, CH_{Ar}), 4.41-4.38 (t, *J*_{HH} = 7.16 Hz, 2H,

CH₂N), 4.13-4.07 (m, 4H, 2CH₂O), 3.96-3.92 (t, *J*_{HH}

= 6.54 Hz, 2H, CH₂N), 3.66 (s, 3H, CH₃O), 3.11-3.02

(m, 4H, 2CH₂Ph), 2.37-2.34 (d, *J*_{HH} = 12.80 Hz, 1H,

CH^a₂*CH), 1.97-1.90 (m, 5H, CH₂CO + (CH₂)_n +

CH^b₂*CH), 1.62-1.56 (m, 3H, (CH₂)_n + CH₃*CH),

1.46-1.32 (m, 16H, 8(CH₂)_n), 0.87-0.86 (d, *J*_{HH} = 6.40

Hz, 3H, CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (100**

MHz, CDCl₃): δ = 192.46 (C_{IV}), 184.31 (C_{IV}),

184.15 (C_{IV}), 163.17 (C_{IV}), 160.18 (C_{IV}), 157.63

(C_{IV}), 153.77 (C_{IV}), 150.63 (C_{IV}), 150.47 (C_{IV}),

143.66 (C_{IV}), 141.04 (C_{IV}), 139.05 (C_{IV}), 137.15

(C_{IV}), 137.04 (C_{IV}), 134.85 (C_{IV}), 131.93 (CH),

131.24 (C_{IV}), 130.18 (CH), 129.43 (CH), 129.35

(2CH), 129.21 (2CH), 127.61 (CH), 125.72 (CH),

124.55 (CH), 123.12 (CH), 121.81 (C_{IV}), 121.40

(CH), 117.99 (CH), 117.03 (C_{IV}), 115.01 (CH),

114.88 (C_{IV}), 114.64 (C_{IV}), 112.64 (CH), 109.12

(CH), 107.84 (CH), 105.40 (CH), 103.85 (CH), 68.98

(CH₂), 68.85 (CH₂), 55.50 (CH₃), 47.64 (CH₂), 47.41

(CH₂), 46.37 (CH₂), 37.22 (CH₂), 36.70 (CH₂), 31.12

(CH), 29.89 (CH₂), 29.85 (CH₂), 29.82 (CH₂), 29.79

(2CH₂), 29.68 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.60 (CH₂),

29.39 (CH₂), 26.28 (CH₂), 26.14 (CH₂), 21.29 (CH₃)

ppm; **IR (KBr):** ν = 1698.12 (C=O), 1266.54 (C-O)

cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₆₀H₆₃N₂O₆[M+H]⁺:

907.4681, Masse trouvée: 907.4668.

4.7. Synthèse des homodimères 2.71-10H ~ 2.71-10H (2.95)

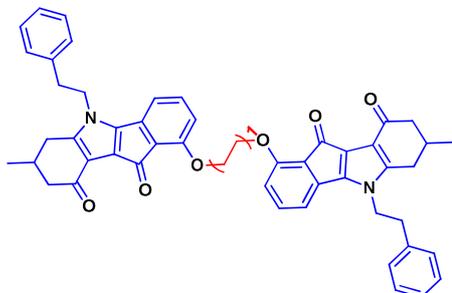
4.7.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on introduit 1 éq de composé **2.71-10H** et 0.5 éq de dibromoalcane correspondant en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) comme base dans le l'acétonitrile, le mélange réactionnel est exposé aux irradiations micro-onde et chauffé à 130 °C pendant 30 à 40 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Après achèvement de la réaction. Le mélange est filtré pour éliminer les sels, évaporé à sec, puis purifié sur colonne gel de silice. Le produit obtenu est cristallisé dans l'acétonitrile à froid (précipité orange).

4.7.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-10H ~ 2.71-10H(2.95):

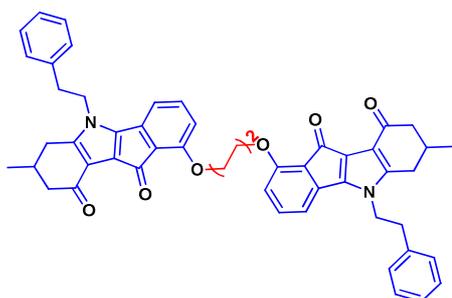
1,1'-(éthane-1,2-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.95a)



Masse molaire = 768.32 g/mol; **Formule brute:** C₅₀H₄₄N₂O₆; **Aspect:** cristaux jeune; **F** = 289.5 °C; **Rdt** = 85 %; **R_f** = 0.62 (DCM/MeOH: 9/1); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.28-7.20 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.15-7.13 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.98-6.96 (d, *J*_{HH} = 8.60 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.84-6.83 (d, *J*_{HH} = 7.15 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.46 (s, 4H, 2CH₂O), 4.35-4.28 (m, 4H, 2CH₂N), 3.09-3.06 (t, *J*_{HH} = 6.85 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.57-2.53

(dd, *J*_{1HH} = 15.35 Hz, *J*_{2HH} = 3.60 Hz, 2H, 2CH^b₂*CH), 2.32-2.28 (dd, *J*_{1HH} = 15.60 Hz, *J*_{2HH} = 2.85 Hz, 2H, 2CH^b₂*CH), 2.12-2.01 (m, 6H, 2CH₂CO + 2CH₃*CH), 0.99-0.97 (d, *J*_{HH} = 6.15 Hz, 6H, 2CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 189.51 (C_{IV}), 181.04 (C_{IV}), 155.51 (C_{IV}), 149.61 (C_{IV}), 149.51 (C_{IV}), 136.78 (C_{IV}), 135.97 (C_{IV}), 133.90 (CH), 128.26 (CH), 127.70 (CH), 125.99 (CH), 122.69 (C_{IV}), 118.88 (C_{IV}), 117.83 (CH), 115.63 (C_{IV}), 111.28 (CH), 68.52 (CH₂), 46.07 (CH₂), 45.48 (CH₂), 35.41 (CH₂), 29.47 (CH), 28.65 (CH₂) 19.65 (CH₃), ppm; **IR (KBr):** ν = 1698 (C=O), 1248 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₀H₄₅N₂O₆[M+H]⁺: 769.3272, Masse trouvée: 769.3285.

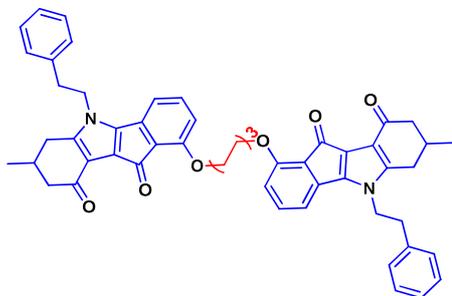
1,1'-(butane-1,4-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.95b)



Masse molaire = 796.35 g/mol; **Formule brute:** C₅₂H₄₈N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 292.9 °C; **Rdt** = 93 %; **R_f** = 0.27 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.27-7.21 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.15-7.13 (d, *J*_{HH} = 7 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.91-6.90 (d, *J*_{HH} = 8.60 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.80-6.79 (d, *J*_{HH} = 7.15 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.35-4.30 (m, 4H, 2CH₂N), 4.22-4.20 (t, *J*_{HH} = 5.95 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.09-3.06 (t, *J*_{HH} = 6.90

Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.57-2.53 (dd, *J*_{HH} = 15.50 Hz, *J*_{HH} = 3.10 Hz, 2H, 2CH^a₂*CH), 2.32-2.29 (dd, *J*_{1HH} = 15.60 Hz, *J*_{2HH} = 3.00 Hz, 2H, 2CH^b₂*CH), 2.12-2.07 (m, 6H, 2CH₂CO + 2CH₃*CH), 1.96-1.94 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 0.99-0.97 (d, *J*_{HH} = 6.10 Hz, 6H, 2CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 190.81 (C_{IV}), 182.47 (C_{IV}), 157.00 (C_{IV}), 150.68 (C_{IV}), 150.61 (C_{IV}), 137.98 (C_{IV}), 137.15 (C_{IV}), 135.10 (CH), 129.43 (CH), 128.88 (CH), 127.16 (CH), 123.26 (C_{IV}), 120.12 (C_{IV}), 117.81 (CH), 116.77 (C_{IV}), 111.85 (CH), 69.63 (CH₂), 47.25 (CH₂), 46.66 (CH₂), 36.59 (CH₂), 30.67 (CH), 29.84 (CH₂), 26.16 (CH₂), 20.84 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1695 (C=O), 1268 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₂H₄₈N₂NaO₆[M+Na]⁺: 819.3405, Masse trouvée: 819.3368.

1,1'-(hexane-1,6-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.95c)



Masse molaire = 824.38 g/mol; **Formule brute:** C₅₄H₅₂N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 286.3 °C; **Rdt** = 92 %; **R_f** = 0.26 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.27-7.20 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.15-7.13 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.88-6.86 (d, J_{HH} = 8.55 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (d, J_{HH} = 7.10 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.36-4.28 (m, 4H, 2CH₂N), 4.14-4.11 (t, J_{HH} = 6.40 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.09-3.06 (t, J_{HH} = 6.85 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.57-2.53 (dd, J_{1HH} = 15.75 Hz, J_{2HH} = 4.15

Hz, 2H, 2CH^a₂*CH), 2.32-2.29 (dd, J_{1HH} = 15.55 Hz, J_{2HH} = 2.85 Hz, 2H, 2CH^b₂*CH), 2.12-2.02 (m, 6H, 2CH₂CO + 2CH₃*CH), 1.79-1.76 (t, J_{HH} = 6.60 Hz, 4H, 2(CH₂)_n), 1.58-1.55 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 0.99-0.98 (d, J_{HH} = 6.15 Hz, 6H, 2CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 189.58 (C_{IV}), 181.20 (C_{IV}), 155.91 (C_{IV}), 149.47 (C_{IV}), 149.41 (C_{IV}), 136.79 (C_{IV}), 135.99 (C_{IV}), 133.88 (CH), 128.24 (CH), 127.69 (CH), 125.97 (CH), 122.14 (C_{IV}), 118.92 (C_{IV}), 116.71 (CH), 115.57 (C_{IV}), 110.64 (CH), 68.65 (CH₂), 46.05 (CH₂), 45.48 (CH₂), 35.40 (CH₂), 29.48 (CH), 29.65 (CH₂), 28.10 (CH₂), 24.23 (CH₂), 19.65 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1698 (C=O), 1270 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₄H₅₃N₂O₆[M+H]⁺: 825.3898, Masse trouvée: 825.3911.

4.8. Synthèse des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH (2.96)

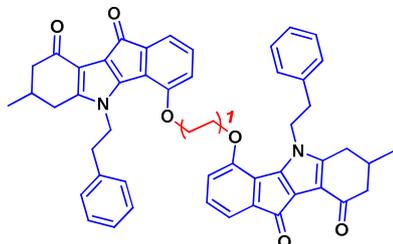
4.8.1. Mode opératoire général :

Dans un tube on introduit 1 éq de composé **2.71-4OH** et 0.5 éq de dibromoalcane correspondant en présence de K₂CO₃ (1,5 éq) comme base dans le l'acétonitrile, le mélange réactionnel est exposé aux irradiations micro-onde et chauffé à 130 °C pendant 30 à 40 min. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit (confirmé par les méthodes d'analyse).

Le mélange réactionnel est filtré, évaporé à sec puis purifié sur colonne de gel de silice. Le produit obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile à froid (précipité orange).

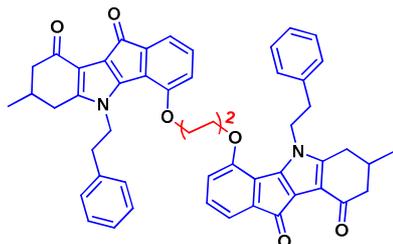
4.8.2. Caractéristiques physico-chimiques des homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH(2.96):

4,4'-(éthane-1,2-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.96a)



Masse molaire = 768.32 g/mol; **Formule brute:** C₅₀H₄₄N₂O₆; **Aspect:** cristaux jaune; **F** = 317.5 °C; **Rdt** = 70 %; **R_f** = 0.45 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = insoluble; **RMN ¹³C+DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = insoluble; **IR (KBr):** ν = 1697 (C=O), 1256 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₀H₄₅N₂O₆[M+H]⁺: 769.3272, Masse trouvée: 769.3297.

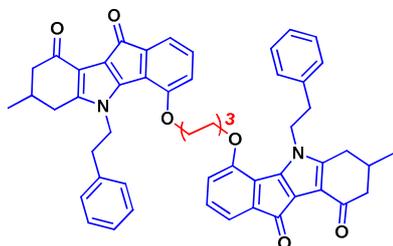
4,4'-(butane-1,4-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.96b)



Masse molaire = 796.35 g/mol; **Formule brute:** C₅₂H₄₈N₂O₆; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 299.3 °C; **Rdt** = 82 %; **R_f** = 0.2 (DCM/MeOH: 95/5); **RMN ¹H (500 MHz, DMSO):** δ = 7.22-7.14 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.10-7.08 (d, J_{HH} = 7.85 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.06-7.04 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.98-6.97 (dd, J_{1HH} = 6.90 Hz, J_{2HH} = 0.90 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.52-4.49 (t, J_{HH} = 6.80 Hz, 4H, 2CH₂N), 4.20-4.18 (t, J_{HH} = 6.20 Hz, 4H, 2CH₂O), 3.01-2.98 (t, J_{HH} = 6.80 Hz, 4H, 2CH₂Ph), 2.46-2.42

(dd, J_{1HH} = 16.25 Hz, J_{2HH} = 3.95 Hz, 2H, 2CH^a₂*CH), 2.30-2.26 (dd, J_{1HH} = 15.10 Hz, J_{2HH} = 2.65 Hz, 2H, 2CH^b₂*CH), 2.05-1.95 (m, 6H, 2CH₂CO + 2CH₃*CH), 1.88-1.85 (m, 4H, 2(CH₂)_n), 0.96-0.95 (d, J_{HH} = 6.20 Hz, 6H, 2CH₃*CH) ppm; **RMN ¹³C+DEPT (125 MHz, DMSO):** δ = 189.51 (C_{IV}), 182.23 (C_{IV}), 151.97 (C_{IV}), 149.55 (C_{IV}), 148.49 (C_{IV}), 139.35 (C_{IV}), 136.97 (C_{IV}), 129.46 (CH), 128.13 (CH), 127.52 (CH), 125.84 (CH), 120.95 (C_{IV}), 118.70 (CH), 118.19 (C_{IV}), 115.91 (C_{IV}), 115.36 (CH), 67.87 (CH₂), 46.59 (CH₂), 45.34 (CH₂), 36.60 (CH₂), 29.43 (CH), 29.09 (CH₂), 24.62 (CH₂), 19.64 (CH₃) ppm; **IR (KBr):** ν = 1697 (C=O), 1259 (C-O) cm⁻¹; **HRMS** calculé pour C₅₂H₄₉N₂O₆[M+H]⁺: 797.3585, Masse trouvée: 797.3599.

4,4'-(hexane-1,6-diylbis(oxy))bis(7-méthyl-5-phénéthyl-7,8-dihydroindéno[1,2-b]indole-9,10(5H,6H)-dione)
(2.96c)



Masse molaire = 824.38 g/mol; **Formule brute:** $C_{54}H_{52}N_2O_6$; **Aspect:** cristaux orange; **F** = 229.7 °C; **Rdt** = 53 %; **R_f** = 0.57 (DCM/Acétone: 2/1); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.19-7.18 (m, 6H, **CH_{Ar}**), 7.12-7.04 (m, 4H, **CH_{Ar}**), 6.92-6.90 (m, 4H, **CH_{Ar}**), 6.87-6.84 (dd, $J_{HH} = 8.20$ Hz, $J_{2HH} = 0.72$ Hz, 2H, **CH_{Ar}**), 4.47-4.30 (m, 4H, 2**CH₂N**), 4.10-4.07 (t, $J_{HH} = 7.00$ Hz, 4H, 2**CH₂O**), 2.99-2.96 (t, $J_{HH} = 6.00$ Hz, 4H, 2**CH₂Ph**), 2.35-2.30 (dd, $J_{HH} = 15.28$ Hz, $J_{2HH} =$

4.15 Hz, 2H, 2**CH₂^aCH**), 1.94-1.82 (m, 10H, 2**CH₂CO** + 2(**CH₂)_n** + 2**CH₂^bCH** + **H₂O**), 1.53 (m, 4H, 2(**CH₂)_n**), 1.47-1.40 (m, 2H, 2**CH₃^cCH**), 0.84-0.82 (d, $J_{HH} = 6.24$ Hz, 6H, 2**CH₃^cCH**) ppm; **RMN ¹³C+ DEPT (125 MHz, CDCl₃):** δ = 192.26 (**C_{IV}**), 184.34 (**C_{IV}**), 152.79 (**C_{IV}**), 150.69 (**C_{IV}**), 149.21 (**C_{IV}**), 140.49 (**C_{IV}**), 137.59 (**C_{IV}**), 130.32 (**CH**), 129.20 (**CH**), 128.83 (**CH**), 127.22 (**CH**), 121.75 (**C_{IV}**), 119.74 (**C_{IV}**), 118.07 (**CH**), 116.99 (**CH**), 116.81 (**C_{IV}**), 68.63 (**CH₂**), 48.13 (**CH₂**), 46.13 (**CH₂**), 38.74 (**CH₂**), 30.91 (**CH**), 30.25 (**CH₂**), 29.13 (**CH₂**), 25.81 (**CH₂**), 21.12 (**CH₃**) ppm; **IR (KBr):** ν = 1700 (**C=O**), 1264 (**C-O**) cm^{-1} ; **HRMS** calculé pour $C_{54}H_{53}N_2O_6[M+H]^+$: 825.3898, Masse trouvée: 825.3896.

4.9. Les tests d'inhibition de la protéine ABCG2 et les tests de cytotoxicité

MTT

4.9.1. Lignées cellulaires :

Les cellules HEK-293 sont des cellules adhérentes issues d'une lignée fibroblastique de cellules embryonnaires de rein humain, elles ont été transfectées par la technique de nucléofection avec un plasmide contenant ou non l'ADNc d'ABCG2 par une ancienne doctorante du labo (Sira Macalou). L'ADNc d'ABCG2 est inséré au sein de deux sites de restriction et son expression est sous le contrôle du promoteur CMV (Cytomégalovirus) avec la présence d'un gène de résistance à la néomycine. Ceci va permettre de sélectionner les lignées cellulaires transfectées et de les maintenir stables dans le temps par ajout de Généticine (G418 disulfate salt sodium Sigma, G8168) à 0.75 mg/ml dans le milieu de culture. Ainsi seules les cellules ayant incorporé le plasmide seront résistantes à l'agent de sélection et pourront proliférer.

4.9.2. Culture cellulaire :

Les cellules sont cultivées dans du milieu DMEM High Glucose (Dulbecco's modified eagle medium, Gibco Life Technology, G1965-026) supplémenté par 10% de SVF (Eurobio, CVFSVF13-0U) et 1% de pénicilline/streptomycine (Sigma Aldrich, P4333) à une température de 37°C dans une atmosphère humide contenant 5 % de CO₂. Les cellules sont divisées deux fois par semaine dès qu'elles atteignent 80% de confluence. Lors de cette étape, elles sont d'abord lavées au PBS 1X (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, Gibco D8537) afin d'éliminer les traces de SVF pouvant désactiver leur traitement ultérieur à la trypsine, puis incubées quelques minutes avec la trypsine-EDTA (0,05%) (Gibco, 25300-054) à 37°C afin de les détacher de leur support. Cette enzyme va agir en hydrolysant les liaisons peptidiques qui forment les jonctions cellulaires, ainsi que les protéines d'adhésion qui créent le tapis cellulaire. L'action de la trypsine est ensuite stoppée par ajout du milieu de culture et la suspension cellulaire est ensuite diluée dans du milieu jusqu'au prochain traitement. Les cellules sont placées à l'incubateur sous atmosphère humide à 37°C et 5% de CO₂.

4.9.3. Tests d'inhibition de la protéine ABCG2 :

a. Principe

Les tests d'inhibition ont été réalisés principalement sur un anticancéreux (mitoxantrone) et sur l'efficacité d'inhibition de son export par les inhibiteurs de la protéine. Afin d'analyser l'accumulation cellulaire de ce substrat la technique de cytométrie en flux a été principalement employée. Les cellules HEK-ABCG2 auront pour caractéristiques d'exporter

de façon massive leur substrat (mitoxantrone), sous l'action d'un inhibiteur cette capacité d'export sera plus ou moins réduite et la fluorescence intracellulaire en sera augmentée. Afin de déterminer la fluorescence intracellulaire maximale qu'il est possible d'atteindre, les cellules sont mises en contact avec un inhibiteur de référence (le Ko143) à 1 μ M. A cette concentration, la protéine est totalement inhibée et il est possible d'atteindre 100% d'accumulation du substrat, ce qui est similaire à ce que l'on observe au sein des cellules ne surexprimant pas la protéine. Aux différentes concentrations d'inhibiteurs testés le pourcentage d'inhibition final obtenu est calculé à partir de la formule suivante :

$$\frac{[(\text{Fluorescence Cellules ABCG2 (MTR + Inhibiteur)} - \text{Fluorescence Cellules ABCG2 (MTR)}) / (\text{Fluorescence ABCG2(MTR + Ko143)} - \text{Fluorescence ABCG2(MTR)})] \times 100}$$

b. Protocole :

Jour 0 : Les cellules HEK293-ABCG2 sontensemencées à hauteur de 1.10^5 cellules/puits dans des plaques 24 puits dans du milieu de culture supplémenté sans agent de sélection et incubées pendant 24h à 37°C, sous atmosphère humide et 5% de CO₂.

Jour 2 : Le milieu de culture est retiré puis les cellules sont incubées en présence de 100 μ l d'une solution de mitoxantrone (Sigma-Aldrich, M6545) à 5 μ M final/puits et 100 μ l d'une solution d'inhibiteur à différentes concentrations. Dans tous les échantillons une concentration en DMSO à 1% est maintenue et les essais sont réalisés en triplicats. Des échantillons contrôles sont préparés en parallèle :

- Cellules incubées avec du milieu de culture à 1% de DMSO (mesure de l'autofluorescence cellulaire).
- Cellules incubées en présence du substrat seul (mitoxantrone) à 5 μ M par puits.
- Cellules incubées en présence du substrat (5 μ M/puits) et de l'inhibiteur de référence (Ko143, Sigma Aldrich K2144) à 1 μ M, afin de fixer la valeur du 100% d'inhibition de la protéine.

La plaque est incubée à 37°C pendant 30 min à l'étuve sèche, les solutions sont ensuite retirées et les puits sont incubés avec 50 μ l de trypsine pendant quelques minutes afin de détacher les cellules du support. Les cellules sont ensuite solubilisées dans 200 μ l de PBS 1X, transférées dans un tube à cytométrie puis conservées dans la glace avant leur analyse au cytomètre FACS Calibur (Becton Dickinson, UMR5239 Lyon). Pendant l'acquisition, 5000 évènements sont analysés dans le canal FL4.

4.9.4. Test de cytotoxicité MTT :

a. Principe :

Le test va permettre d'évaluer la viabilité des cellules suite à leur traitement par des inhibiteurs d'ABCG2. Le réactif utilisé est le sel de tétrazolium (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5diphényl tétrazolium), le test repose sur la capacité des mitochondries de cellules vivantes à réduire l'anneau de tétrazolium en formazan par action de la succinate déshydrogénase (schéma 1). Le formazan forme un précipité de couleur violette dont la quantité est proportionnelle au nombre de cellules vivantes et à leur activité métabolique. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par traitement des cellules avec un mélange d'une solution de DMSO-éthanol (1:1, v/v), capable de solubiliser les membranes cellulaires, mitochondriales et les cristaux de formazan libérés. Un dosage spectroscopique à 570 nm va permettre d'évaluer les effets des inhibiteurs sur la vitesse de prolifération cellulaire et la toxicité, en déterminant la concentration en molécules capable d'inhiber 50 % de la croissance cellulaire (IC₅₀) par rapport à une condition contrôle sans inhibiteurs. En réalisant des tests sur la lignée HEK-293 sauvage et la lignée HEK293 transfectée avec le plasmide recombinant (ABCG2) il est possible d'estimer si les inhibiteurs peuvent être eux-mêmes substrats de la protéine, par comparaison de la viabilité entre les deux lignées cellulaires testées.

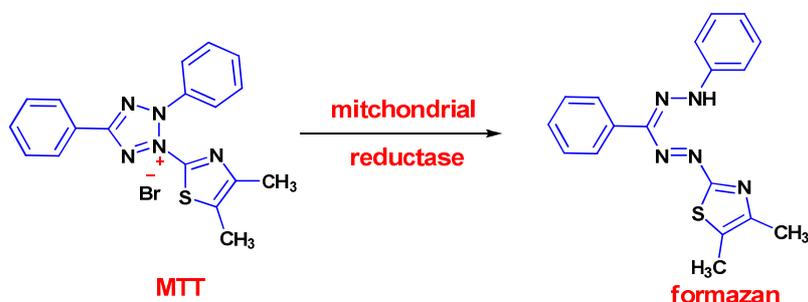


Schéma 2.4.1 : réduction du réactif MTT en formazan sous l'action de la succinate déshydrogénase.

b. Protocole :

Jour 0 : Les cellules HEK293 et HEK293-ABCG2 sontensemencées dans des plaques 96 puits à une concentration de 1.10^4 cellules/puits dans 100 μ l de milieu de culture supplémenté sans agent de sélection et incubées pendant 24h à 37°C et 5% de CO₂.

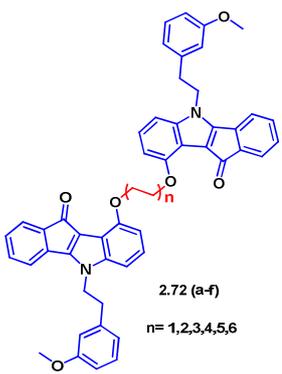
Jour 1 : Les inhibiteurs sont dissous dans du milieu de culture supplémenté, pour une concentration finale de 1% de DMSO (Chemical) afin de pallier leur importante hydrophobicité, puis 100 μ l de cette solution est ajoutée à chaque puits et la plaque est

incubée pendant 72h à 37°C et 5% de CO₂. En parallèle des puits contrôles auxquels sont ajoutés 100 µl d'une solution de milieu à 1% de DMSO (sans inhibiteurs) sont préparés afin de fixer le 100% de viabilité cellulaire.

Jour 3 : Après 72h d'incubation, 22 µl de la solution de MTT (Sigma-Aldrich, M2128) à 5mg/ml est ajouté à chaque puits et la plaque est incubée à 37 °C à l'étuve sèche pendant 3h. Puis le milieu cellulaire est retiré et les cristaux de formazan sont dissous sous agitation mécanique à 37°C, par ajout de 200 µl/puits d'un mélange de DMSO/éthanol (1:1, v/v). La plaque est ensuite placée dans un lecteur spectrophotométrique et l'absorbance est lue à 570 nm ainsi qu'à 690 nm, cette dernière valeur permettra de soustraire le bruit de fond aux valeurs d'absorbance obtenues à 570 nm. Les puits témoins sans composés vont permettre de fixer le 100% de viabilité cellulaire. Pour les puits contenant les différentes concentrations d'inhibiteurs une moyenne du pourcentage de viabilité cellulaire est calculée pour chaque triplicat. Les résultats sont représentés sous forme de courbe et montrent le pourcentage de viabilité cellulaire en fonction de la concentration d'inhibiteurs pour la lignée HEK293 sauvage et transfectée avec le plasmide (ABCG2).

4.9.5. Tests d'inhibition

Tableau 2.4.1 : Tests d'inhibition des homodimères 2.72 (a-f).

<i>Homodimères 2.70~2.70</i>	<i>Résultats tests d'inhibition</i>		
	<i>Composés</i>	<i>IC₅₀ (µM)</i>	<i>% max d'inhibition à 10 µM</i>
 <p>2.72 (a-f) n= 1,2,3,4,5,6</p>	2.72a n=1	0.027 +/- 0.006	117.66 +/- 5.32 ^a
	2.72b n=2	0.022 +/- 0.009	119 +/- 5.6 ^a
	2.72c n=3	0.026 +/- 0.003	108.14 +/- 6.45 ^a
	2.72d n=4	> 10	23.14 +/- 0.55
	2.72e n=5	> 10	23.8 +/- 7.23
	2.72f n=6	> 10	19.16 +/- 2.03

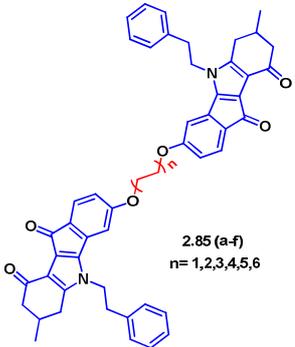
^a pourcentage d'inhibition max à 2 µM

Monomère 2.70 : IC₅₀ = 0.70 µM +/- 0.10,

% max inhibition : 101 % +/- 7.5

Les tests d'inhibition mesurent la valeur de l'IC₅₀ c'est à dire la concentration pour laquelle on observe 50% d'inhibition. La valeur de 100% d'inhibition est fixée à partir de celle de l'inhibiteur de référence (Ko143). Plus la valeur de l'IC₅₀ est faible plus l'inhibiteur a un potentiel élevé car cela indique alors qu'une faible concentration est requise pour inhiber la protéine à 50%. D'après les résultats obtenus on observe que les dimères ayant les chaînes les plus courtes ont un pouvoir d'inhibition le plus important (IC₅₀ = 0,022 – 0,026 μ M), lorsque la longueur de chaîne augmente de 2 carbones on observe une diminution importante du pourcentage d'inhibition maximal, et celui-ci oscille autour de 20% pour les composés à n = 4, 5, 6 carbones. Ceci démontre leur inactivité lorsque la longueur de chaîne est trop importante. Par rapport à la valeur d'IC₅₀ obtenue pour le monomère, on observe un gain de 30 fois pour les composés dimériques à n = 1, 2, 3 (2, 4, 6 carbones).

Tableau 2.4.2 : Tests d'inhibition des homodimères 2.85 (a-f).

Homodimères 2.71-3OH ~ 2.71-3OH	Résultats tests d'inhibition		
	Composés	IC ₅₀ (μ M)	% max d'inhibition à 10 μ M
 <p>2.85 (a-f) n= 1,2,3,4,5,6</p>	2.85a n=1	0.552 +/- 0.073	78.32+/-4.68
	2.85b n=2	0.478 +/- 0.090	106.57+/-8.68
	2.85c n=3	> 10	28.40+/-7.43
	2.85d n=4	> 10	11.07+/-1.05
	2.85e n=5	> 10	28.91+/-7.25
	2.85f n=6	> 10	6.98+/-1.97

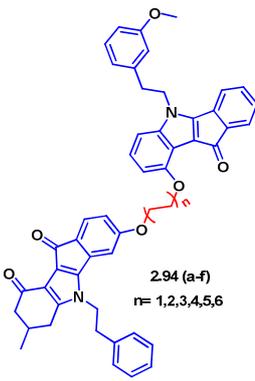
2.71 : IC₅₀ = 0.88 μ M +/- 0.12, % max inhibition : 95.5% +/- 7.3

2.71-3OH : IC₅₀ > 10 μ M, % max inhibition : 16.27% +/- 0.95

Les homodimères de **2.71-3OH** montrent un potentiel d'inhibition moins important en comparaison avec les homodimères de **2.70** avec une valeur d'IC₅₀ de 17 à 25 fois plus importante. Si l'on compare ces données avec ce que l'on obtient avec les monomères de référence (**2.71** et **2.71-3OH**), on constate que dans le cas de **2.71** il n'est obtenu qu'un gain d'environ 2 fois sur le potentiel d'inhibition. Dans le cas de la molécule **2.71-3OH** la comparaison n'est pas possible en effet la présence du groupement hydroxyle en position **3**

apporte un effet défavorable avec un pourcentage d'inhibition maximal de 16%. Comme observé précédemment une augmentation de la longueur des chaînes ($n = 3, 4, 5, 6$) entraîne à nouveau une diminution du potentiel d'inhibition avec des pourcentages d'inhibition maximale allant de 7 à 29%.

Tableau 2.4.3 : Tests d'inhibition des hétérodimères 2.94 (a-f).

Hétérodimères 2.70 ~ 2.71-3OH	Résultats tests d'inhibition		
 <p>2.94 (a-f) n= 1,2,3,4,5,6</p>	Composés	IC_{50} (μM)	% max d'inhibition à 10 μM
	2.94a n=1	0.073 +/- 0.013	93.1 +/- 10.3 ^a
	2.94b n=2	0.176 +/- 0.036	77.75 +/- 10.2 ^a
	2.94c n=3	0.040 +/- 0.006	111.8 +/- 15.3 ^a
	2.94d n=4	0.64 +/- 0.12	74.58 +/- 5.27 ^a
	2.94e n=5	> 10	43.11 +/- 2.22
	2.94f n=6	> 10	4.88 +/- 0.97

Dans le cas des hétérodimères on observe des valeurs d' IC_{50} les plus faibles pour les dimères à $n = 1, 2$ et 3 (2, 4, et 6 carbones) avec un potentiel supérieur pour le **2.94c** ($n = 3, 6$ carbones). Une diminution du potentiel est observée lorsque l'on augmente la longueur des chaînes, mais qui s'opère cette fois moins rapidement avec à $n = 4$ une IC_{50} de 0,64 μM .

Un gain de 22 fois sur le potentiel d'inhibition est observé dans le cas de ces composés par rapport à ce qui est obtenu avec le monomère **2.70**.

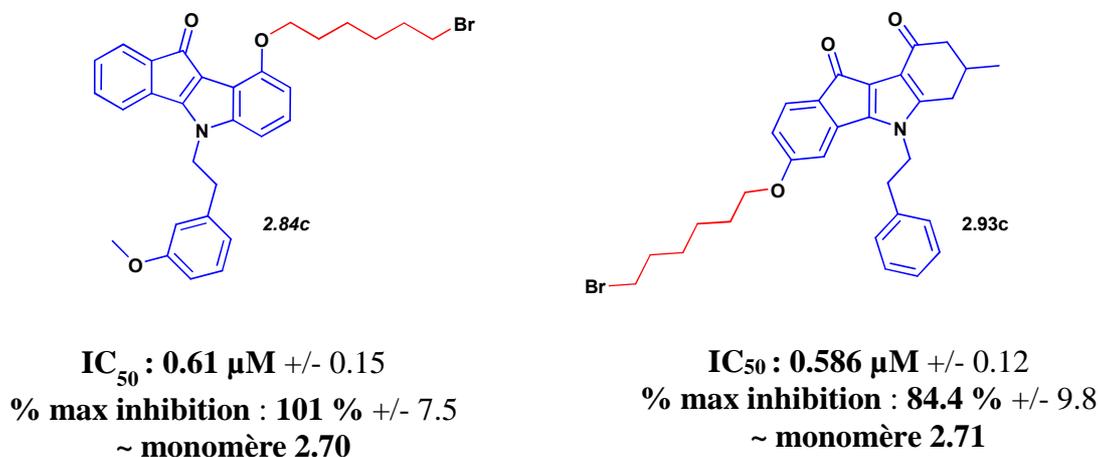


Figure 2.4.1 : Tests d'inhibition des autres témoins.

4.9.6. Cytotoxicité des dimères

Tableau 2.4.4 : Tests de cytotoxicité des dimères.

<i>Composés</i>	<i>IG₅₀ (μM)</i>	<i>Rapport thérapeutique(TR)</i>
<i>Homodimers (2.70)</i>		
<i>2.72a (n=1)</i>	> 100	> 3700
<i>2.72b (n=2)</i>	67.3 +/- 6.4	3060
<i>2.72c (n=3)</i>	> 100	> 3800
<i>2.72e (n=4)</i>	> 100	-
<i>Homodimers (2.71-3OH)</i>		
<i>2.85a (n=1)</i>	> 100	181
<i>2.85b (n=2)</i>	> 50	209
<i>2.85c (n=3)</i>	> 100	-
<i>Heterodimères (2.70 ~ 2.71-3OH)</i>		
<i>2.94a (n=1)</i>	> 100	> 1370
<i>2.94b (n=2)</i>	> 100	> 568
<i>2.94c (n=3)</i>	> 100	> 2500
<i>2.94d (n=4)</i>	> 100	> 156

$$TR = IG_{50}/IC_{50}$$

La valeur de l'IG₅₀ correspond à la concentration pour laquelle on a 50 % de cytotoxicité, les tests ont été effectués sur des cellules HEK et HEK transfectées avec le plasmide qui permet la surexpression de la protéine ABCG2 à la surface des membranes cellulaires. Les résultats indiqués correspondent aux valeurs obtenues pour les cellules HEK non transfectées. Cela montre que les dimères ne sont pas toxiques même aux très hautes concentrations. Cependant il n'a pas été effectué de test de solubilité sur les composés pour savoir s'ils sont toujours solubles aux concentrations allant jusqu'à 100 μM.

Le rapport thérapeutique est le rapport entre la valeur de l'IG₅₀ et de l'IC₅₀, plus la valeur est élevée plus le composé est susceptible d'être administré en in vivo, c'est à dire que le composé est actif à de faibles concentrations et est peu toxique.

⇒ Les composés possèdent un rapport thérapeutique compatible pour des essais *in vivo*.

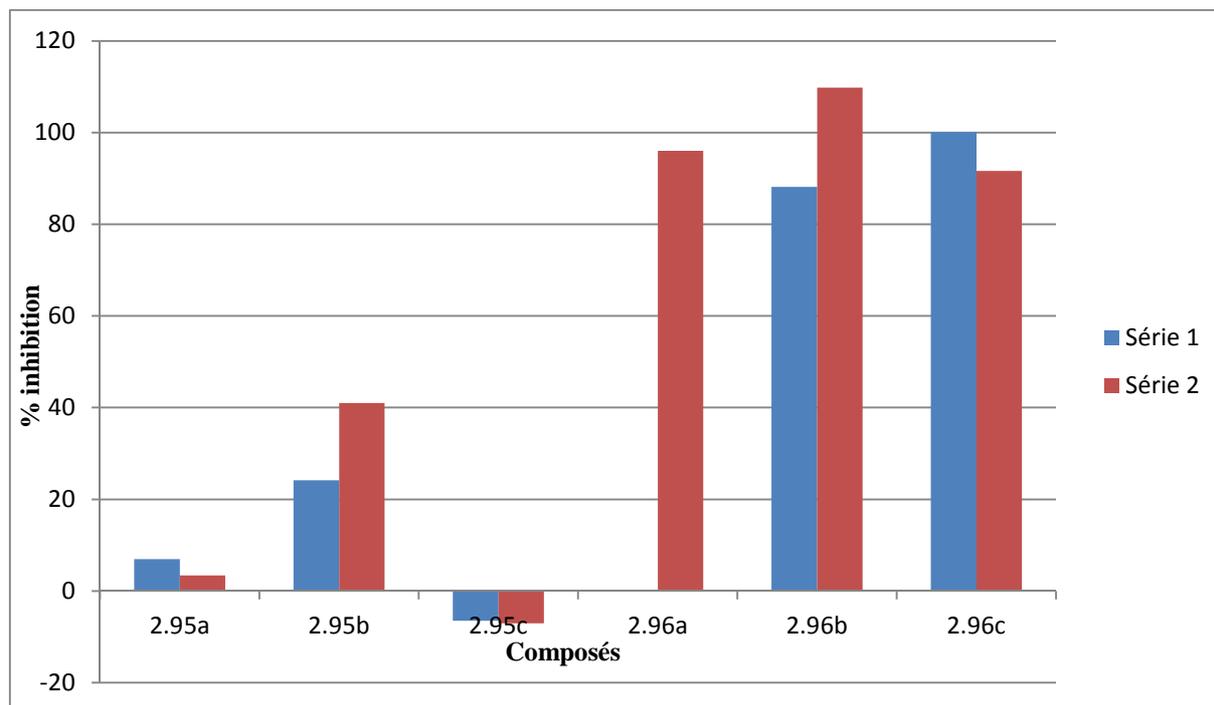
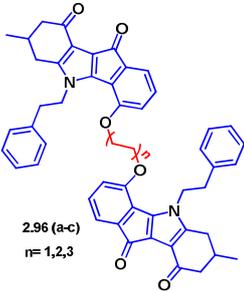


Figure 2.4.2 : Tests d'inhibition des homodimères 2.95 (a-c) et 2.96 (a-c).

Des tests ont été réalisés au préalable à 2 concentrations différentes : 1 et 10 μM pour déterminer dans un premier lieu si les composés étaient susceptibles d'être de bons inhibiteurs. Les composés dont la chaîne est greffée en position 1 du cycle A au niveau de chaque sous-unité monomérique ne montrent pas un pourcentage d'inhibition satisfaisant que l'on se situe à 1 ou 10 μM . En revanche ceux dont la chaîne est greffée en position 4 semblent avoir un potentiel plus élevé notamment à 10 μM . Ce sont donc ces composés qui seront testés à une gamme de concentration plus importante allant de 0 à 10 μM .

Tableau 2.4.5 : Tests d'inhibition des homodimères 2.96 (a-c).

Homodimères 2.71-4OH ~ 2.71-4OH	Résultats tests d'inhibition		
 <p>2.96 (a-c) R= 1,2,3</p>	Composés	IC_{50} (μM)	% max d'inhibition à 10 μM
	2.96a n=1	> 10	50.61 +/- 11.92
	2.96b n=2	> 10	28.18 +/- 11.82
	2.96c n=3	1.49 +/- 0,7	71.88 +/- 21.58

Après avoir réalisé des essais plus approfondis, c'est-à-dire la détermination du pourcentage d'inhibition des composés à des concentrations allant de 0 à 10 μM , on constate que seul le **2.96c** est actif avec une valeur d' IC_{50} de 1.49 μM et un pourcentage d'inhibition maximum de 71%. Les deux autres composés sont peu actifs.

Avec les résultats que nous disposons actuellement, nous avons identifié trois familles de dimères dérivées d'indéno[1,2-*b*]indole : homodimères de type **2.70~2.70**, homodimères de type **2.71-3OH~2.71-3OH** et hétérodimères de type **2.70~2.71-3OH**, qui sont de bons inhibiteurs d'ABCG2.

*Conclusion générale et
perspectives*

Dans la première partie de ce manuscrit, notre objectif est le développement d'une nouvelle synthèse des dérivés d' α -aminophosphonates. Dans la lignée des recherches effectuées au laboratoire sur la chimie verte et la réaction multicomposant de Kabachnik-Fields;

- ✓ Dans un premier temps, une nouvelle synthèse à 3-composants de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates a été décrite. Alors qu'une synthèse d' α -sulfamidophosphonates a été effectuée selon la réaction de Kabachnik-Fields à partir d'un sulfamide, un aldéhyde et un trialkylphosphite en absence des solvants organiques et des réactifs toxiques, sous irradiations ultrasonores ou micro-ondes (*Schéma 3.1.1*).
- ✓ Dans un second temps, une nouvelle synthèse permet de former sélectivement des oxazaphosphinanes via la réaction de Kabachnik-Fields suivi par cyclisation intramoléculaire des α -aminophosphonates (*Schéma 3.1.1*). La mise en parallèle de cette cyclisation avec la réaction de Kabachnik-Fields *in situ* et dans ces conditions (neat), montre bien l'influence et l'importance des irradiations ultrasonores.

Le travail réalisé dans cette partie a montré que la réaction de Kabachnik-Fields était réalisable sous irradiations ultrasonores ou micro-ondes (méthodes non conventionnelles) et ne nécessite aucun solvant ou catalyseur et elle peut assembler un large éventail de composés simples comme les aldéhydes ou les cétones, les amines ou les sulfamides et les alkylphosphites ou les phosphonates dans le but de préparer une structure polyfonctionnelle proche de celles des α -aminoacides ou d'autres composés très actifs. L'optimisation de la réaction de Kabachnik-Fields a débouché sur la mise au point d'une nouvelle séquence multicomposant permettant la formation des dérivés d' α -aminophosphonates en une étape.

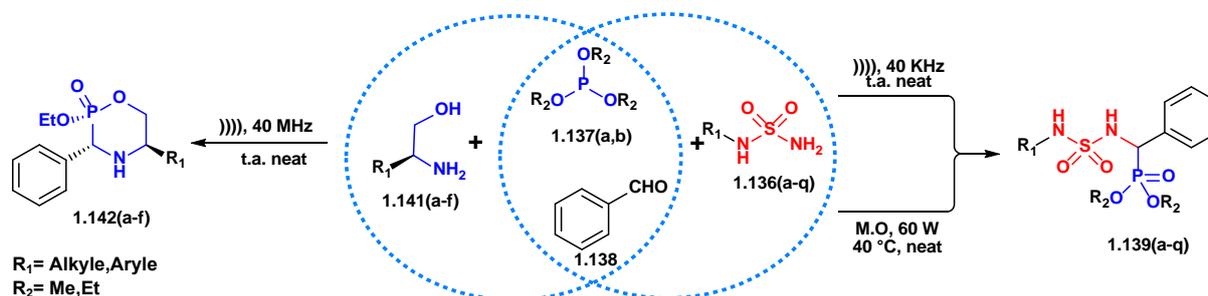


Schéma 3.1.1 : Synthèse des α -sulfamidophosphonates et des oxazaphosphinanes via la réaction de Kabachnik-Fields.

En perspective, vue l'analogie structurale d' α -sulfamidophosphonates et des oxazaphosphinanes avec une famille biologiquement très active telles que les α -

aminophosphonates, les prochains objectifs de ce travail seront notamment l'étude de l'activité biologique de ces deux nouvelles familles (les α -sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes) (**Figure 3.1.1**), donc il sera intéressant de faire des tests anticancéreux ou d'autres tests pour valoriser leur activité.

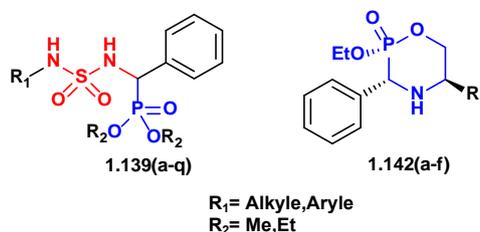


Figure 3.1.1 : les α -sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes synthétisés.

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous synthétiser des dimères de type indéno[1,2-*b*]indoles pour tester leur pouvoir d'inhibition sélectifs sur l'ABCG2 et les utiliser comme molécules en association avec des médicaments anticancéreux pour potentialiser l'effet de ces derniers. Ces dimères sont constitués de deux monomères (deux indéno[1,2-*b*]indoles) reliés de façon covalente par un bras espaceur.

Cinq nouvelles familles des dimères dérivés d'indéno[1,2-*b*]indole contiennent 24 dimères originaux ont été synthétisés (**Figure 3.1.2**). Grâce à la réaction de *O*-alkylation de Williamson sous micro-onde, nous avons réussi de combiner deux indénoindoles sous la forme de dimère. Les indénoindoles utilisés ont été synthétisés à l'aide d'un enchaînement réactionnel de quatre ou cinq étapes selon le type d'indénoindole souhaité :

- ✓ Synthèse de l'énaminone
- ✓ Synthèse de la ninhydrine en deux étapes
- ✓ Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole (condensation entre l'énaminone et la ninhydrine)
- ✓ Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione (déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole)
- ✓ Accès au 9-hydroxy-5*H*-indéno[1,2-*b*]indol-10-one (aromatisation de 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione).

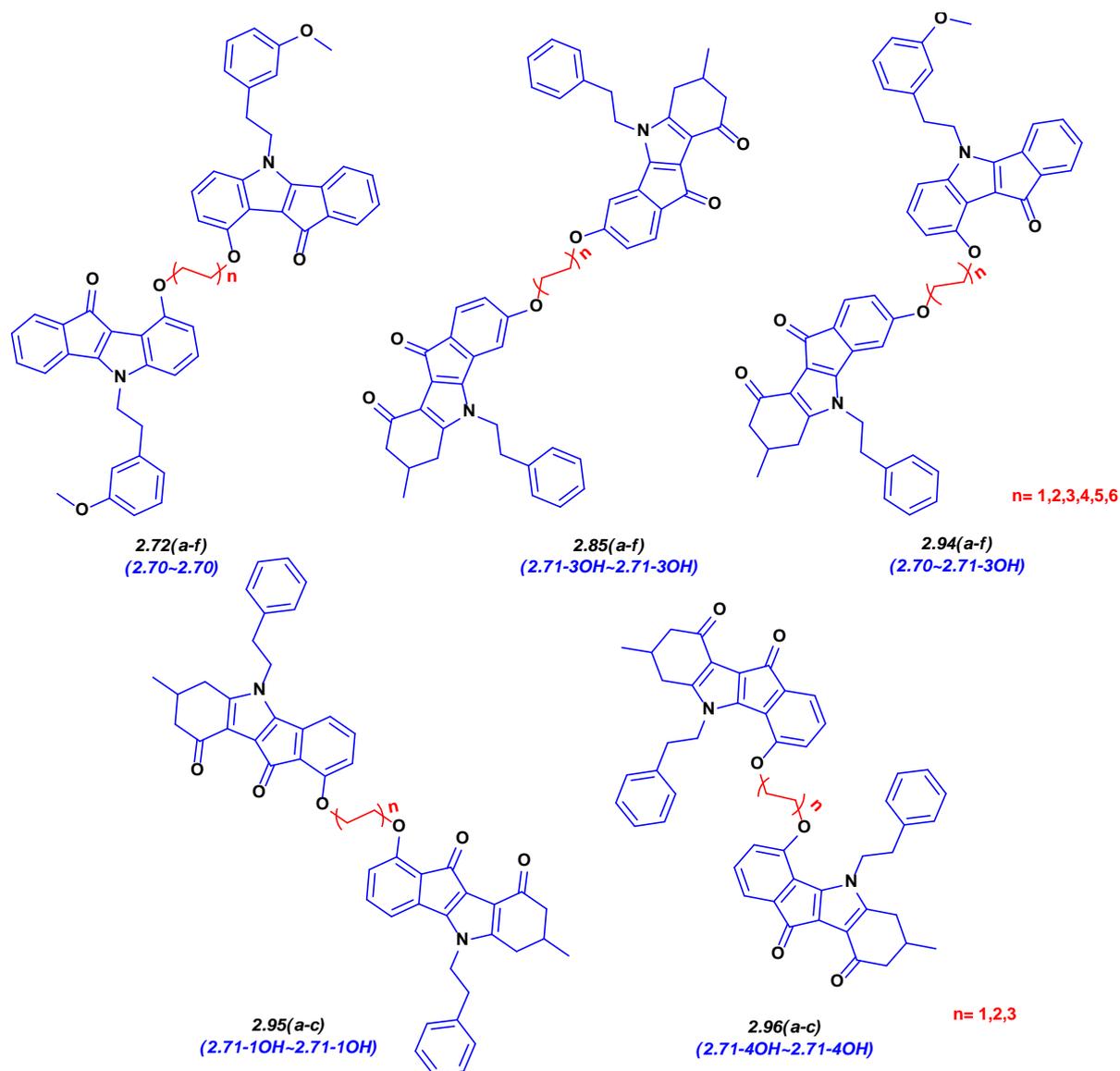


Figure 3.1.2 : les nouvelles familles des dimères synthétisés.

Les différentes études biologiques *in vitro* menées ont permis d'identifier trois familles de dimères dérivées d'indéno[1,2-*b*]indole : homodimères de type **2.70~2.70** (composés 2.72a, 2.72b et 2.72c) homodimères de type **2.71-3OH~2.71-3OH** (composé 2.85a, et 2.85b) et hétérodimères de type **2.70~2.71-3OH** (composés 2.94a, 2.94b et 2.94c) (**Figure 3.1.2**), qui se sont révélées être des inhibiteurs efficaces et sélectifs d'ABCG2, mais également dépourvus de toxicité.

En perspective, au vue des excellents résultats des tests biologiques obtenus de nos dimères et en ce qui concerne les prochains objectifs de ce travail, il serait intéressant de sélectionner un ou plusieurs candidats pour l'évaluation *in vivo*, et synthétiser également d'autres homodimères, hétérodimères ou modifier la structure de l'indénoindoles **2.71**, par changement de la position de la fonction phénol (le point d'ancrage du bras espaceur).

Publications

1. “A one-pot three-component synthesis of novel α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions”.

B Belhani, M Berredjem, M Le Borgne, Z Bouaziz, J Lebreton, NE Aouf. *RSC Advances*. **2015**, 5, 39324-39329.

2. “One-pot synthesis of novel oxazaphosphinanes under ultrasound irradiation and solvent-free conditions”.

B Belhani, A Bouzina, M Berredjem, NE Aouf. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **2015**, 146, 1871-1875.

3. “A green, one-pot, three-component and microwave assisted synthesis of α -sulfamidophosphonates”.

B Belhani, K Bechlem, I Grib, H Cheloufi, R Bouasla, NE Aouf, M Berredjem. *Journal of Materials and Environmental Sciences*. **2018**, 9, 613-618.

Conférences

«A Practical and Green Approach towards Synthesis of novel *N*-sulfamoyloxazolidinediones».

B Belhani, K Bechlem, NE Aouf, M Berredjem.

1st International conference on Materials and Environmental Science-ICMES2016 December 1-3, Oujda, Morocco.

« ULTRASOUND ASSISTED MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF NOVEL OXAZAPHOSPHINANES ».

B BELHANI, A BOUZINA, NE AOUF, M BERREDJEM.

1^{ères} Journées Internationales de Chimie Heterocyclique et ses Applications. Tunis 01-02 Juin 2016.

« A one-pot Three-Component Synthesis of Novel α -Sulfamidophosphonates under Microwave Irradiation ».

B Belhani, A Bouzina, M Berredjem, NE Aouf

3^{èmes} Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba. Annaba 05-07 Décembre 2015.

TITRE DU MEMOIRE : *Synthèse de nouveaux oxazaphosphinanes, sulfamidophosphonates et indénoindoles. Activité anticancéreuse*

ANNÉE : 2017-2018.

AUTEUR : *Billel BELHANI.*

LIEU : *Université BADJI MOKHTAR ANNABA- ALGERIE*

DISCIPLINE : *Chimie Organique Pharmaceutique.*

MOTS CLÉS : *Sulfamidophosphonates, dimère, indénoindoles, réaction multi-composants, activité anticancéreuse, oxazaphosphinanes, ABCG2 ...*

RÉSUMÉ *Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties, Dans une première partie, vu l'importance pharmacologique et chimique du motif phosphonate, et dans le but de synthétiser de nouvelles classes de molécules anticancéreuses, nous avons développé une synthèse de deux nouvelles familles contenant le motif phosphonate; les α -sulfamidophosphonates et les oxazaphosphinanes via la réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields. Dans un premier temps, nous avons développé une nouvelle approche de synthèse des nouveaux α -sulfamidophosphonates dérivés des α -aminophosphonates en une seule étape, en utilisant les irradiations ultrasoniques ou les micro-ondes sans le besoin des solvants ou des catalyseurs toxiques. Dans un deuxième temps, nous avons rapporté une nouvelle approche de synthèse d'une nouvelle série hétérocyclique d'oxazaphosphinane, en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields suivi par une réaction de trans-estérification (cyclisation intramoléculaire) et toujours dans des conditions neat. Dans une deuxième partie, et dans le but d'inhiber La résistance aux agents chimiothérapeutiques (Multidrug Resistance) ou d'empêcher la chimiorésistance d'ABCG2, qui diminue les concentrations intracellulaires des agents chimiothérapeutiques. Pour cette raison nous avons également conçu et synthétisé de nouveaux composés (type dimère), dérivés d'indéno[1,2-b]indole, inhibiteurs d'ABCG2. Les différentes études biologiques menées -in vitro- sur cinq familles de dimères dérivées d'indéno[1,2-b]indole, ont permis d'identifier trois familles qui se sont révélées être des inhibiteurs efficaces et sélectifs d'ABCG2..*