



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار- عنابة

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ORGANIQUE MODILISATION ET OPTIMISATION  
DES PROCEDES CHIMIQUES

**THESE**

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT**

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie organique

---

## Synthèse de nouveaux composés organiques à intérêt biologique à base de thiazole

---

Par :

**LITIM Bilal**

Devant le jury:

Présidente	Bidjou-Haiour Chahra	Professeur Université d'Annaba
Directeur de thèse	Boukhari Abbas	Professeur Université d'Annaba
Examineur	Oumeddour Rabah	Professeur Université de Guelma
Examineur	M <sup>r</sup> Liacha Messaoud	Professeur Université d'Annaba
Examineur	M <sup>r</sup> Khorief-Nacereddine Abdelmalek	Professeur ENSET Skikda
Examineur	M <sup>r</sup> Guenadil Faouzi	MCA Université de Taref

Année Universitaire : 2021/2022

## *Dédicaces*

*A la mémoire de ma chère regrettée mère.*

*« Je dédie ce travail à ma mère bien-aimée parce qu'elle m'a respecté et m'a fait confiance, elle m'a informé que j'étais la personne la plus importante au monde, donc ma présence est devenue nécessaire pour elle et j'ai promis de ne pas l'abattre »*

*LITIM Bilal*

## Remerciements

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

*Au terme de cette thèse, il m'est particulièrement indispensable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils, m'ont aidé à sa réalisation.*


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

*Mes sincères remerciements vont d'abord à Monsieur le **Professeur BOUKHARI abbés**, qui trouvera ici l'expression de ma profonde reconnaissance, tant pour avoir accepté de diriger mon travail de thèse que pour m'avoir accordé son temps et sa confiance tout au long de ces années de travail.*

*Je souhaite également exprimer ma vive reconnaissance à Madame **BIDJOU-HAIOUR Chahra**, Professeur de l'Université d'Annaba, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury ainsi que pour son aide, sa grande gentillesse et ses nombreux conseils éclairés durant mes années de recherche.*

*Je suis très sensible à l'honneur que me fait le **Professeur OUMEDDOUR Rabah**, Professeur à l'université de Guelma, en acceptant d'examiner ce travail. Je suis très heureux de bénéficier de son observation et je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance pour cette marque d'intérêt.*

*Je remercie vivement Monsieur le **Professeur LIACHA Messaoud** Professeur à l'université d'Annaba, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et de faire partie du jury de cette thèse. Mes vifs remerciements vont également à Monsieur **KHORIEF-NACEREDDINE Abdelmalek**, Professeur à ENSET université de Skikda, ainsi que le Monsieur **GUENADIL Faouzi** Docteur à l'université de Tarf pour avoir accepté de juger ce travail.*

 *Je remercie très particulièrement Monsieur **DJAHOUDI Abdelghani**, Professeur de l'Université d'Annaba, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire à la faculté de médecine à Annaba, pour son aide précieuse ainsi que pour ses bons conseils.*

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

*Il est évident que je ne peux oublier de remercier ma famille qui a toujours répondu présente et a été d'un grand soutien en toutes situations.*

*J'adresse toute ma gratitude à mes amis, à mes collègues du laboratoire pour l'ambiance amicale qui y régnée, et à toutes les personnes qui m'ont aidé pour la réalisation de ce travail.*

*Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

### **Abstract:**

The work presented in this manuscript consists of two parts:

In the first part: to develop novel antimicrobial agents, we reported a novel series of  $\alpha$ -aminophosphonates derivatives **IV<sub>a-m</sub>** bearing an important pharmacophore coumarylthiazole moiety. All the new compounds have been synthesized *via*

Kabachnik–Fields reaction in the presence of ionic liquid under ultrasonic irradiation. The products were obtained in good yield with a simple workup and were confirmed using various spectroscopic methods. All these compounds **IV<sub>a–m</sub>** were screened for their *in vitro* antimicrobial activity. The results showed that all the synthesized compounds exhibited moderate antibacterial activities against both references and multidrug-resistant and antifungal strains. The compound **IV<sub>e</sub>** showed the highest activities against all pathogens of the tested microbial strains with MIC of **0.125 µg/ mL**. The compounds **IV<sub>h</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>b</sub>**, and **IV<sub>a</sub>** exhibited moderate and promising activities with MIC of 0.125 µg/mL. Structure–activity relationship revealed that inhibitory activity of the synthesized compounds is related to the type of the substituted group on phenyl rings, and these results showed that the electron-donating groups at *ortho* and *para* positions have a high relationship increasing antimicrobial activities than the electron-withdrawing groups.

In the second part: based on the biologically active heterocyclic quinoline and thiazole substituted, a series of novel  $\alpha$ -aminophosphonates **9<sub>a–h</sub>** and **10<sub>i–l</sub>** derivatives that incorporated quinoline or quinolone, and coumarylthiazole or 5-phenylthiazol-2-amine moieties were designed and synthesized via Kabachnik–Fields reaction. The *in vitro* antimicrobial activity of all synthesized compounds were screened against the selected microbial strain. The results showed that most of the tested compounds showed moderate inhibitory activities against most microbial strains compared with reference drugs. The following compounds **9<sub>e</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **9<sub>i</sub>** and **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **10<sub>k</sub>**, **10<sub>l</sub>** are the most active against Gram-positive and Gram-negative bacteria strains, respectively, with MIC values ranging between 0.25 and 128 µg/mL. Moreover. The synthesized compounds **9<sub>b</sub>**, **9<sub>c</sub>**, **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **10<sub>k</sub>**, and **10<sub>l</sub>** exhibited excellent antifungal inhibition with MIC values ranging between 0.25 and 32 µg/mL. Structure–activity relationship revealed that the presence of coumarylthiazole moiety and hydroxyl in the quinoline group increased the inhibitory activity against microbial strains pathogens. These results confirm that the synthesized compounds can be potential antimicrobial drugs candidate.

**Keywords:** Coumarylthiazole,  $\alpha$ -aminophosphonates, quinoline, ionic liquid, antimicrobial activity, multidrug resistant, Kabachnik-Fields.



## Résumé:

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

Dans la première, afin de développer de nouveaux agents antimicrobiens, nous avons rapporté une nouvelle série de dérivés  $\alpha$ -amino-phosphonates **IV<sub>a-m</sub>**, ayant un important pharmacophore en l'occurrence le coumarylthiazole. Tous les nouveaux dérivés ont été synthétisés *via* la réaction de Kabachnik-Fields en présence d'un liquide ionique et sous irradiation ultrasonique. Ces produits ont été obtenus avec de bons rendements dans des conditions optimales et ont été confirmés par diverses méthodes spectroscopiques. Tous ces composés **IV<sub>a-m</sub>** ont été évalués pour leur activité antimicrobienne. Les résultats ont révélé que tous ces composés présentent des activités antimicrobiennes modérées contre les souches microbiennes testés. Le composé **IV<sub>e</sub>** a montré des activités plus élevées contre tous les agents pathogènes des souches microbiennes testées avec une valeur de CMI de **0,125 g/mL**. Les composés **IV<sub>h</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>b</sub>** et **IV<sub>d</sub>** ont présenté respectivement des activités modérées et prometteuses avec une CMI de 0,125 g/mL. La relation structure-activité a révélé que l'activité inhibitrice des composés synthétisés est liée au type de groupe substitué sur les cycles phényliques. Ces résultats ont montré que les groupes donneurs d'électrons en position *ortho* ou *para* augmentent les activités antimicrobiennes par rapport aux groupements électroattracteurs.

Dans la deuxième partie, étant donné l'importance pharmacologique prouvée, de la quinoléine et du thiazole substitué ; une série de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -amino-phosphonates **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** incorporant la quinoléine ou la quinolone, le coumaryl-thiazole ou le 5-phényl-thiazole a été conçue *via* la réaction de Kabachnik-Fields. L'activité antimicrobienne *in vitro* a été évaluée contre diverses souches microbiennes dûment sélectionnées. Les résultats ont montré que la plupart des produits testés présentent des activités inhibitrices modérées. Les composés suivants **9<sub>e</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **9<sub>i</sub>** et **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **10<sub>k</sub>**, **10<sub>i</sub>** sont respectivement les plus actifs contre les souches bactériennes à Gram-positif et à Gram-négatif, avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 128  $\mu$ g/mL. De plus, les composés **9<sub>b</sub>**, **9<sub>c</sub>**, **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>**, **10<sub>k</sub>**, **10<sub>i</sub>** ont présenté une excellente inhibition antifongique avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 32  $\mu$ g/mL. La relation structure-activité a révélé que la présence de la fraction coumaryl-thiazole et du substituant hydroxyle dans le groupe quinoléine augmente l'activité inhibitrice contre les agents pathogènes des souches microbiennes. Ces résultats confirment que

les composés que nous avons synthétisés peuvent être des candidats potentiels aux antibiotiques.

**Mots Clés:** Coumaryl-thiazole,  $\alpha$ -amino-phosphonate, quinoléine, liquide ionique, activité antimicrobienne, résistant aux antibiotiques, Kabachnik-Fields.



## الملخص :

يتكون العمل المقدم في هذه المذكرة الى جزأين:

في الجزء الأول: بهدف تطوير مركبات جديدة مضادة للميكروبات ، قمنا بتركيب و صناعة سلسلة جديدة من مشتقات الالف-امينوفوسفونات  $IV_{a-m}$  التي تحتوي على مجموعة دوائية مهمة من الكوماريلثيازول. تم تصنيع جميع المركبات الجديدة عبر تفاعل Kabachnik-Fields بوجود سائل أيوني تحت تأثير الموجات فوق الصوتية. تم الحصول على المنتجات بمرود جيد وتم تأكيدها باستخدام طرق التحليل الطيفي المختلفة. تم اختبار النشاط المضاد للميكروبات ضد كل من البكتيريا سالبة الجرام والبكتيريا موجبة الجرام وسلسلة فطرية. أظهرت النتائج أن جميع المركبات المحضرة تملك أنشطة معتدلة ضد جميع سلالات البكتيريا والسلالات المقاومة للأدوية والفطريات. أعطي المركب  $IV_e$  أعلى فعالية ضد جميع مسببات الأمراض من السلالات الميكروبية المختبرة مع قيمة CMI بمقدار 0.125 ميكروغرام /مل. كما أظهرت المركبات  $IV_b$ ,  $IV_f$ ,  $IV_h$ , و  $IV_d$  أنشطة معتدلة وواحدة مع قيمة CMI بمقدار 0.125 ميكروغرام /مل. أظهرت العلاقة بين التركيب والنشاط أن النشاط التثبيطي للمركبات المحضرة يرتبط بنوع المجموعة المستبدلة في حلقات فينيل ، وأظهرت هذه النتائج أن المجموعات العطرية المانحة للألكترونات في مواقع أورثو وبارا لها علاقة عالية مع زيادة الأنشطة المضادة للميكروبات مقارنة بالمجموعات المتقبلة للألكترونات.

في الجزء الثاني: استناداً إلى الأهمية العلاجية للكينولين والثيازول، قمنا بتصميم و صناعة سلسلة جديدة من مشتقات الالف-امينوفوسفونات  $9_{a-h}$  و  $10_{i-l}$  التي تضم الكينولين أو الكينولون ، والكوماريلثيازول أو 5-فينيل-ثيازول عبر تفاعل Kabachnik-Fields. تم فحص نشاط مضادات الميكروبات لجميع المركبات المحضرة ضد السلالات الميكروبية المختارة. أظهرت النتائج أن معظم المركبات المختبرة أعطت نشاطاً مثبطاً معتدلاً ضد معظم السلالات الميكروبية مقارنة بالأدوية المرجعية. المركبات التالية  $9_g$ ,  $9_h$ ,  $9_i$  et  $9_f$ ,  $9_g$ ,  $9_h$ ,  $10_k$ ,  $9_e$ ,  $9_g$ ,  $9_h$ ,  $9_i$  هي الأكثر نشاطاً ضد سلالات البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام مع قيم MIC تتراوح بين 0.25 و 128 ميكروغرام / مل. وعلاوة على ذلك. أظهرت المركبات المحضرة  $9_b$ ,  $9_c$ ,  $9_f$ ,  $9_g$ ,  $9_h$ ,  $10_k$ ,  $10_i$ ، التوالي تثبيطاً ممتازاً مضاداً للفطريات مع قيم MIC تتراوح بين 0.25 و 32 ميكروغرام / مل. أظهرت العلاقة بين التركيب والنشاط أن وجود الكوماريلثيازول والهيدروكسيل في مجموعة الكينولين يزيد من الفعالية التثبيطية ضد مسببات الأمراض الجرثومية. تؤكد هذه النتائج أن المركبات المركبة يمكن أن تكون مرشحة محتملة لعقاقير مضادة للميكروبات.

## الكلمات المفتاحية:

الكوماريلثيازول، الالف-امينوفوسفونات، الكينولين، السائل الأيوني، النشاط المضادات للميكروبات، السلالات المقاومة للأدوية، Kabachnik-Fields

## Tableau des matières

Dédicaces .....	I
Remerciements.....	II
Abstract:.....	III
Résumé:.....	VI
الملخص:.....	VIII
Tableau des matières.....	IX
Liste des figures .....	XIII
Liste des schémas.....	XVI
Liste des tableaux.....	XVIII
Liste des abréviations.....	XIX
Introduction générale .....	1

### *Partie 01 : Etude synthétique et biologique des $\alpha$ -aminophosphonates dérivés de coumarylthiazole.*

I. Rappel bibliographique : .....	6
I.1 Les réactions multi-composantes :.....	7
I.1.1 Principe: .....	7
I.1.2 Historique des réactions multi-composantes :.....	8
I.2. Les $\alpha$ -aminophosphonates : .....	10
I.2.1 Méthodes de synthèse : .....	11
I.2.2 Intérêt pharmacologique des $\alpha$ -aminophosphonates :.....	21
I.3. Les coumarylthiazoles : .....	23
I.3.1 Méthodes de synthèse : .....	24
I.3.2. Intérêt pharmacologique des coumarylthiazoles :.....	28
II. Résultats et discussion : .....	34

II.1. Préparation des nouveaux $\alpha$ -amino-phosphonates : .....	35
II.1.1. Elaboration du produit de départ le 2-amino-coumarylthiazole, la [3-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl) coumarine] (III) : .....	35
II.1.2. Préparation du liquide ionique triéthylammonium acétate (TEAA) : .....	38
II.2. Synthèse des coumaryl-thiazole $\alpha$ -amino-phosphonates : .....	39
II.2.1. Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des $\alpha$ -aminophosphonates : .....	39
II.2.2. Synthèses des coumarylthiazole $\alpha$ -amino-phosphonates dans des conditions optimisées : .....	41
II.2.3. Mécanisme réactionnel proposé : .....	42
II.2.4. Caractérisation spectroscopique : .....	43
II.3. Etude expérimentale .....	49
II.3.1. Notes techniques : .....	50
II.3.2. Appareillage et techniques d'analyses : .....	50
II.3.3. Mode opératoire du 3-acétylcoumarine I: .....	51
II.3.4. Mode opératoire du 3-(bromoacétyl)- coumarine II: .....	51
II.3.5. Mode opératoire de la 3-(2-amino-1,3- thiazol-4-yl) coumarine III: .....	51
II.3.6. Mode opératoire du tri-éthyle ammonium acétate [TEAA]: .....	52
II.3.7. Préparation des $\alpha$ -aminophosphonates IV <sub>a-m</sub> : .....	52
III. Evaluation biologique : .....	63
III.1. Les antibiotiques et le problème de la résistance : .....	63
III.1.1 Généralités sur les antibiotiques : .....	63
III.1.2. Résistance aux antibiotiques : .....	66
III.1.3. Bactéries multi-résistantes .....	68
III.2. L'activité antimicrobienne des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV <sub>a-m</sub> : .....	70
III.2.1. Matériel biologique : .....	70
III.2.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) : .....	71
III.2.3. Technique de dilution en gélose : .....	72

III.3. Résultats et discussion.....	72
III.3.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des nouveaux coumarylthiazole α-aminophosphonates IVa-m :.....	72
III.3.2. La relation structure-activité (SAR) : .....	79

***Partie 02 : Etude synthétique et biologique des α-aminophosphonates  
quinoléiques.***

I. Rappel bibliographique : .....	81
I.1. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine : .....	82
I.1.1. Activités antibactériennes : .....	82
I.1.2. Activités anti-inflammatoires :.....	83
I.1.3. Activités anticancéreuses : .....	84
I.1.4. Exemples d'activités spécifiques récentes de quelques dérivés de la quinoléine : .....	85
I.2. Méthodes de synthèse : .....	86
I.2.1. À partir de l'aniline et de ses dérivés : .....	87
I.2.2. Synthèse à partir d'o-acylarylamines et de composés carbonylés : .....	88
I.2.3. Autres méthodes :.....	89
II. Résultats et discussion : .....	92
II.1. Préparation des nouveaux α-amino-phosphonates : .....	92
II.1.1 Elaboration des dérivés quinoléiques différemment substitués:.....	93
II.2. Synthèse des α-amino-phosphonates quinoléiques 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> :.....	100
II.2.1. Mécanisme réactionnel général proposé .....	104
II.2.2. Caractérisation spectroscopique: .....	104
II.3. Etude expérimentale : .....	110
II.3.1. Mode opératoire des acétanilides :.....	111
II.3.2. Mode opératoire des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines :.....	111
II.3.3. Mode opératoire des dérivés de 3-formylquinolone : .....	112

II.3.4. Mode opératoire des dérivés de 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde :...	112
II.3.5. Préparation des $\alpha$ -aminophosphonates 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> : .....	113
III. Evaluation biologique : .....	123
III.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> : .....	124
III.1.1. Matériel biologique : .....	124
III.2. Résultats et discussion : .....	125
III.2.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des nouveaux composés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> : .....	125
III.2.2. La relation structure-activité (SAR) : .....	131
Conclusion générale : .....	134
Perspectives : .....	136

## Liste des figures

### Introduction générale

<b>Figure 1</b>	Différents dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates ayant différentes activités .....	2
<b>Figure 2</b>	Différents dérivés de coumarylthiazole ayant différentes activités .....	3
<b>Figure 3</b>	Différents dérivés quinoléiques avec différentes activités .....	3

### Partie 01 :

<b>Figure I.1</b>	Des exemples de médicaments synthétisés par RMCs ; Farnesoid, Praziquantel, (-)- Oseltamivir.....	6
<b>Figure I.2</b>	Principe des réactions multi-composantes (MCRs).....	7
<b>Figure I.3</b>	Structure d' $\alpha$ -aminoacide et son analogue phosphonique.....	11
<b>Figure I.4</b>	Structures d' $\alpha$ -aminophosphonates ayant une activité antitumorale.....	22
<b>Figure I.5</b>	Structures d' $\alpha$ -aminophosphonates à activité antibactérienne.....	27
<b>Figure I.6</b>	Différentes structures d' $\alpha$ -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.....	23
<b>Figure I.7</b>	Squelette de benzopyrones I-V.....	23
<b>Figure I.8</b>	Réactivité de la 3-acylcoumarines.....	29
<b>Figure I.9</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antibactérienne.....	29
<b>Figure I.10</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antibactérienne.....	30
<b>Figure I.11</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité anti oxydante et inhibitrice de l'anhydrase carbonique.....	30
<b>Figure I.12</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique.....	31
<b>Figure I.13</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antifibrotique.....	32
<b>Figure I.14</b>	Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité anti-acétyle cholinestérase.....	33
<b>Figure II.1</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du 2-amino-coumarylthiazole.....	37
<b>Figure II.2</b>	Les corrélations HSQC et HMBC du composé III.....	38
<b>Figure II.3</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du produit IV <sub>1</sub> .....	44
<b>Figure II.4</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du produit IV <sub>1</sub> .....	45
<b>Figure II.5</b>	Spectre RMN $^{31}\text{P}$ du produit IV <sub>1</sub> .....	45
<b>Figure II.6</b>	Spectre RMN HSQC du produit IV <sub>1</sub> .....	46
<b>Figure II.7</b>	Spectre RMN HMBC du produit IV <sub>1</sub> .....	46
<b>Figure II.8</b>	Les corrélations HSQC et HMBC du composé IV <sub>1</sub> .....	48
<b>Figure III.1</b>	Mécanisme d'action des antibiotiques.....	65

<b>Figure III.2</b>	Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés IV <sub>a-m</sub> avec les antibiotiques standards : Imipenème, Ciprofloxacine, Amikacine, et Fluconazole comme références.....	78
---------------------	--	----

## Partie 02 :

<b>Figure I.1</b>	Première génération d'antibiotique de type quinolone.....	82
<b>Figure I.2</b>	Trois générations d'antibiotiques cliniques aux quinolones: I.2, deuxième génération; I.3, troisième génération; et I.4, quatrième génération.....	82
<b>Figure I.3</b>	Structure de l'imidazo-quinolone carboxamides.....	83
<b>Figure I.4</b>	Structure de quinoléine comportant de substituant du pyrazole.....	83
<b>Figure I.5</b>	Structure de la 8-(phénylméthylène)- tétrahydroquinoléine.....	84
<b>Figure I.6</b>	Structure de la tétrazolo[1,5-a]quinoléine.....	84
<b>Figure I.7</b>	Structure de la quinoléine contenant le fragment piperidin-2-ylméthanol.....	84
<b>Figure I.8</b>	Structure de dérivé d'acide quinoléine carboxylique fluoré.....	85
<b>Figure I.9</b>	Structure du composé quinoléique contenant (HJC0123).....	85
<b>Figure I.10</b>	Structure de l'hydroxychloroquine et la chloroquine.....	86
<b>Figure II.1</b>	Spectre RMN <sup>1</sup> H du produit 9 <sub>h</sub> .....	106
<b>Figure II.2</b>	Spectre RMN <sup>13</sup> C du produit 9 <sub>h</sub> .....	106
<b>Figure II.3</b>	Spectre RMN <sup>31</sup> P du produit 9 <sub>h</sub> .....	107
<b>Figure II.4</b>	Spectre RMN HSQC du produit 9 <sub>h</sub> .....	107
<b>Figure II.5</b>	Spectre RMN HMBC du produit 9 <sub>h</sub> .....	108
<b>Figure II.6</b>	Les corrélations HSQC et HMBC du composé 9 <sub>h</sub> .....	109

<b>Figure III.1</b>	Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> avec les antibiotiques standards Imipenème, Ciprofloxacine, Amikacine, et Fluconazole comme références.....	131
<b>Figure III.2</b>	Exigences structurelles pour l'activité antimicrobienne des dérivés de quinoléine-aminophosphonate synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> .....	133



## Liste des schémas

### Partie 01 :

<b>Schéma I.1</b>	Historique des principales MCR.....	9
<b>Schéma I.2</b>	RMC synthétisé à partir d'aldéhyde.....	10
<b>Schéma I.3</b>	Principales stratégies de synthèse des dérivés $\alpha$ -amino-phosphonates.....	11
<b>Schéma I.4</b>	Réaction de Kabachnik-Fields.....	12
<b>Schéma I.5</b>	Schéma général de la réaction de Kabachnik-Fields utilisant un catalyseur.....	13
<b>Schéma I.6</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par TaCl <sub>5</sub> -SiO <sub>2</sub> .....	13
<b>Schéma I.7</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le LDPE.....	14
<b>Schéma I.8</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> .....	14
<b>Schéma I.9</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par PhNMe <sub>3</sub> Cl.....	15
<b>Schéma I.10</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par PEG-SO <sub>3</sub> H.....	15
<b>Schéma I.11</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par L-proline.....	16
<b>Schéma I.12</b>	Réaction de Kabachnik-Fields sous irradiation ultrasoniques.....	16
<b>Schéma I.13</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par US/ d'hexane de sodium-1-sulfonate.....	17
<b>Schéma I.14</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par US/Nano CeO <sub>2</sub> .....	17
<b>Schéma I.15</b>	Synthèse d' $\alpha$ -amino-phosphonates dérivés de cétones assistés par micro-ondes.....	18
<b>Schéma I.16</b>	Synthèse des $\alpha$ -amino-phosphonates en présence du CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O.....	19
<b>Schéma I.17</b>	Synthèse d' $\alpha$ -amino-phosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes.....	19
<b>Schéma I.18</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le liquide ionique [EtNH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> .....	20
<b>Schéma I.19</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par BF <sub>3</sub> .SiO <sub>2</sub> /([bmim][HCl]).....	20
<b>Schéma I.20</b>	Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le liquide ionique.....	21
<b>Schéma I.21</b>	Synthèse de la 3-bromoacetylcoumarine.....	24
<b>Schéma I.22</b>	Synthèse de ( <i>IE</i> )-1-arylalkane-1-one- <i>N</i> -[4-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl] semicarbazones.....	25
<b>Schéma I.23</b>	Synthèse de nouveaux dérivés de coumarylthiazole substitués à partir d'urée ou thiourée.....	26
<b>Schéma I.24</b>	Synthèse des complexes de Pd(II) et Pt(II) à base de coumarylthiazole.....	27
<b>Schéma I.25</b>	Synthèse de dérivés d'arylidène I.127 à base de coumarylthiazole.....	28
<b>Schéma II.1</b>	Réaction générale de Kabachnik-Fields.....	34
<b>Schéma II.2</b>	Synthèse du 2-amino-coumarylthiazole.....	36
<b>Schéma II.3</b>	Réaction de formation de TEAA.....	38
<b>Schéma II.4</b>	Synthèse des nouveaux $\alpha$ -aminophosphonates (IV) <sub>a-m</sub> .....	39

<b>Schéma II.5</b>	Réaction modèle de Kabachnik – Fields.....	40
<b>Schéma II.6</b>	Mécanisme réactionnel proposée pour la formation des $\alpha$ -aminophosphonates.....	43

## Partie 02 :

<b>Schéma I.1</b>	Synthèse de la quinoléine à partir de l'aniline et de ses dérivés.....	88
<b>Schéma I.2</b>	Synthèse de la quinoléine à partir d'o-acylarylamines et de composés carbonylés.....	89
<b>Schéma I.3</b>	Synthèse des dérivés de 2-chloro-quinoléine-3-carbaldéhydes.....	90
<b>Schéma I.4</b>	Synthèse de l'acétate de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yle.....	90
<b>Schéma I.5</b>	Synthèse de nouveaux acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés.....	90
<b>Schéma II.1</b>	Synthèse des dérivés d'acétanilide.....	93
<b>Schéma II.2</b>	Synthèse des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes.....	94
<b>Schéma II.3</b>	Préparation de l'intermédiaire de Vilsmeier-Haack.....	95
<b>Schéma II.4</b>	Mécanisme proposé pour la synthèse de de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde.....	95
<b>Schéma II.5</b>	Synthèse des 3-formyl-2-quinolones.....	97
<b>Schéma II.6</b>	Synthèse du 2-Hydroxy-quinoline-3-carbaldehyde.....	99
<b>Schéma II.7</b>	Synthèse de 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one ( <b>3</b> ) et 5-phenylthiazol-2-amine ( <b>5</b> ).....	101
<b>Schéma II.8</b>	Synthèse de nouveau $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques, (i): aldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (TEP) (1 mmol), LI (TEAA) (1 mL), US (40 kHz), rt.....	102
<b>Schéma II.9</b>	Mécanisme réactionnel proposée pour la formation des $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques.....	104

## Liste des tableaux

### Partie 01 :

<b>Tableau II.1</b>	Propriétés générales du TEAA .....	39
<b>Tableau II.2</b>	Optimisations des conditions réactionnelles.....	41
<b>Tableau I.3</b>	Synthèse des $\alpha$ -aminophosphonates dans le liquide ionique [TEAA].....	42
<b>Tableau II.4</b>	Caractéristiques physico-chimiques de la 3-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl) coumarine III:.....	52
<b>Tableau III.1</b>	Modes d'action et spectres d'activité des principales familles d'antibiotiques.....	64
<b>Tableau III.2</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV <sub>a-m</sub> contre les bactéries à Gram-positif .....	73
<b>Tableau III.3</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV <sub>a-m</sub> contre les bactéries à Gram- négatif.....	74
<b>Tableau III.4</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de l'activité antifongique des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV <sub>a-m</sub> .....	77

### Partie 02 :

<b>Tableau II.1</b>	Dérivés des acétanilides synthétisés.....	94
<b>Tableau II.2</b>	Dérivés des quinoléines synthétisés.....	96
<b>Tableau II.3</b>	Dérivés des 3-formyl-2-quinolones synthétisés.....	97
<b>Tableau II.4</b>	Dérivés des 2-hydroxyquinoline-3-carbaldéhydes synthétisés.....	99
<b>Tableau II.5</b>	Synthèse de nouveau $\alpha$ -aminophosphonates 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> sous irradiation ultrasonique dans le liquide ionique TEAA.....	103
<b>Tableau II.6</b>	Caractéristiques physico-chimique de 2-Chloro-3-formyl-6-méthylquinoline (6b).....	111
<b>Tableau II.7</b>	Caractéristiques physico-chimiques de 6-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3- carbaldéhyde (7c).....	112
<b>Tableau II.8</b>	Caractéristiques physico-chimiques de 2-hydroxy-6-methyl-1,2-dihydroquinoline-3- carbaldehyde (8b).....	113
<b>Tableau III.1</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> contre les bactéries à Gram-positif.....	126
<b>Tableau III.2</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> contre les bactéries à Gram-négatif.....	127
<b>Tableau III.3</b>	Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de l'activité antifongique des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9 <sub>a-h</sub> et 10 <sub>i-l</sub> .....	130

## Liste des abréviations et des symboles

### Spectroscopie et chromatographie

<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince	<b>m</b>	multiplet
<b>D</b>	doublet	<b>q</b>	quadruplet
<b>Dd</b>	doublet de doublet	<b>R<sub>f</sub></b>	Rapport frontal
<b>dt</b>	doublet de triplet	<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Coherence	<b>s</b>	singulet
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence	<b>t</b>	Triplet
<b>IR</b>	Infra-rouge	<b>UV</b>	Ultra-violet
<b>J</b>	Constante de couplage	<b>δ</b>	Déplacement chimique

### Unités et constantes physique

<b>°C</b>	Degré Celsius	<b>min</b>	Minute
<b>éq</b>	Nombre d'équivalents grammes	<b>mmol</b>	milimole
<b>g</b>	Gramme	<b>mol</b>	Mole
<b>h</b>	Heure	<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Hz</b>	Hertz	<b>Rdt</b>	Rendement
<b>l</b>	Litre	<b>s</b>	Second
<b>M</b>	Masse moléculaire	<b>t</b>	Temps
<b>m.p. (°C)</b>	Point de fusion	<b>T°</b>	Température

## Solvants, réactifs et autres abbreviations

<b>Ac</b>	Acétyle	<b>LDPE</b>	perchlorate de lithium-éther diéthylique
<b>AChE</b>	Acétyl-cholinestérase	<b>LI</b>	Liquide ionique
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique	<b>LOX</b>	lipoxigénase
<b>Alk</b>	Alkyle	<b>Mcr-1</b>	Mobilized Colistin Resistance
<b>Ar</b>	Aryle	<b>MCRs</b>	Réactions multi-composantes
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique	<b>MO</b>	Micro-ondes
<b>ATB</b>	Antibiotique	<b>MRSA</b>	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<b>ATCC</b>	American Type Culture Collection	<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>BGN</b>	Bactéries à Gram négatif	<b>PEG</b>	Poluéthylène glycole
<b>BLSE</b>	$\beta$ -lactamases à spectre étendu	<b>Ph</b>	Phényle
<b>bmim</b>	1-butyl-3-méthylimidazolium	<b>Pr</b>	Propyle
<b>Bu</b>	Butyle	<b>R</b>	Radicale
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice	<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>COX-2</b>	Cyclooxygénase-2	<b>TEAA</b>	Triéthylammonium acétate
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclooctane	<b>TEAB</b>	Triéthylammonium bromure
<b>DCE</b>	Dichloroéthane	<b>TEP</b>	Triéthylphosphite
<b>DCM</b>	Dichlorométhane	<b>Tf</b>	Triflate (trifluorométhylsulphonate)
<b>DMF</b>	Diméthylformamide	<b>THF</b>	Tetrahydrofurane
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde	<b>UFC</b>	Unité Formant colonie
<b>ERV</b>	Entérocoque résistant à la vancomycine	<b>US</b>	Ultrason
<b>hCA</b>	Human carbonic anhydrase	<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentration inhibitrice à 50 %		

## **Introduction générale**

L'un des progrès singuliers du XXI<sup>ème</sup> siècle dans la lutte contre les maladies infectieuses fut l'introduction des antibiotiques. Ces molécules ont contribué d'une manière importante au traitement de plusieurs infections. En dépit de l'effort consenti, ces nouvelles substances ont tout de suite montré leurs limites. Ceci résulte d'une consommation le plus souvent inadéquate, confortée par un manque de synthèse de nouvelles molécules, et ce, depuis plus d'une trentaine d'années.

On constate alors une émergence de microorganismes résistants à une large gamme d'antimicrobiens. Cette résistance n'a pas tardé à devenir un problème de santé important à l'échelle mondiale. La question est d'autant plus complexe lorsqu'il s'agit de résistances portées par des éléments mobiles, facilement transférables<sup>1-3</sup>.

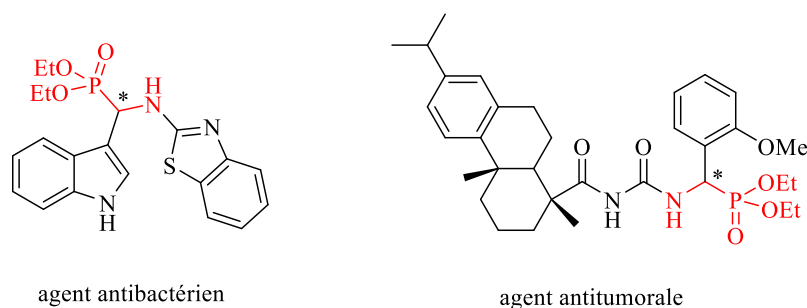
Ces derniers temps, on enregistre une inquiétante émergence de bactéries multi-résistantes, notamment celles productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ou celles résistantes à la méthicilline, aussi bien en milieu hospitalier que communautaire<sup>3</sup>. Le lien entre la consommation d'antibiotiques et le développement de la résistance est un fait établi et admis par l'ensemble des professionnels<sup>4-6</sup>. De plus, l'utilisation des antibiotiques dans le domaine agrovétérinaire contribue également à l'aggravation de cette problématique. Par ailleurs, plusieurs éléments contribuent à la propagation des résistances : les mesures d'hygiène inadéquates, la promiscuité des patients hospitalisés, etc. Les conséquences de l'amplification de ces phénomènes de résistances bactériennes sont une augmentation des séjours hospitaliers, des coûts, de la mortalité et l'émergence de souches hautement résistantes<sup>7,8</sup>.

Pour répondre à la demande croissante de médicaments antimicrobienne 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 multi-composantes, 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 multi-composantes offrent une grande efficacité pour synthétiser des molécules un peu plus complexes. Parmi les molécules actives, notre attention a été retenue par une structure d'une grande famille qu'on appelle les phosphonates.

D'une manière générale, les composés organophosphorés sont de plus en plus présents dans le domaine de la chimie organique moderne en raison de leur utilisation dans des domaines variés tels que les domaines biologique<sup>9</sup>, thérapeutique<sup>10</sup> et agricole<sup>11</sup>. Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs<sup>12</sup>.

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates et des acides  $\alpha$ -aminophosphoniques ainsi que des hétérocycles phosphorylés qui sont connus comme analogues structurales aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antitumoral<sup>13</sup>, antibactérien<sup>14</sup>, inhibiteur de la transcriptase inverse du virus VIH<sup>15</sup>, antidépresseur<sup>16</sup> et anticancéreux<sup>17</sup> (**Figure 1**).

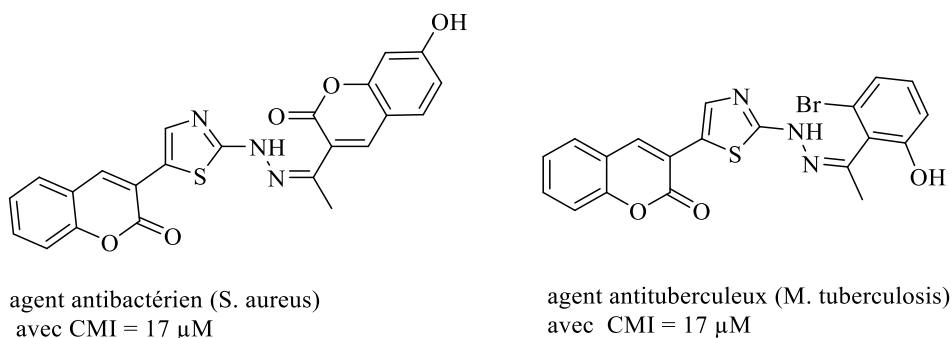


**Figure 1:** Différents dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates ayant différentes activités.

Parmi les hétérocycles qu'on pourrait greffer sur le motif aminophosphonate, nous avons pensé, dans notre travail au laboratoire, à une série de composés hétérocycliques tels que : les coumarines, les thiazoles et les quinoléines.

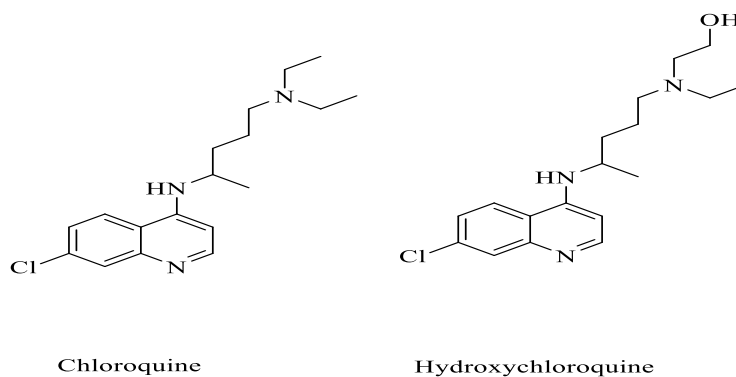
Les coumarylthiazoles représentent une importante classe de composés pharmacologiques utilisés dans le domaine thérapeutique. Ces dernières années, la lutte contre plusieurs fléaux a nécessité l'utilisation de certains dérivés de ces coumarylthiazoles en tant qu'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique isoforme associée à la maladie du cancer<sup>18</sup>, comme agents antimicrobiens, antituberculeux<sup>19</sup>, anti oxydant<sup>20</sup>, et comme agents anti-acétylcholinestérase<sup>21</sup> (**Figure 2**).

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



**Figure 2:** Différents dérivés de coumarylthiazole ayant différentes activités.

Pour l'autre motif hétérocyclique, nous avons remarqué que le radical quinoléique se trouve dans les structures de nombreux produits naturels, dont la plupart possèdent des propriétés physiologiques et biologiques fort intéressantes<sup>22</sup>. Ces dérivés ont été largement étudiés dans différents domaines de la chimie<sup>23</sup>, notamment dans les industries chimiques et pharmaceutiques<sup>24</sup>. Il est à noter que ceux-ci présentent plusieurs activités biologiques<sup>23</sup>, faisant d'eux d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques, relatives au traitement des maladies cardiovasculaires<sup>24</sup>, antifongiques<sup>25</sup>, antibiotiques<sup>26</sup>, anti-tumorales<sup>27</sup>, anti-inflammatoires<sup>28</sup>. Ils sont également utilisés contre des microorganismes pathogènes, en particulier contre des microbes résistants<sup>29</sup> (**Figure 3**).



**Antimalaria et anti SARS-CoV-2**

**Figure 3 :** Différents dérivés quinoléiques avec différentes activités.

Dans cette contribution, nous avons mis au point des méthodes performantes en faisant intervenir quelques principes de la chimie verte (ultrasons et catalyse) pour la synthèse de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates, contenant différents



pharmacophores comme cités plus haut. Le but ainsi visé est de développer des protocoles de synthèse respectueux des principes de la chimie verte et permettant d'affranchir des inconvénients des méthodes classiques.

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

La première partie comprend trois chapitres qui consistent en la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates à base de coumarylthiazole et l'évaluation de leurs activités antimicrobiennes.

Dans le premier chapitre, nous aborderons une étude bibliographique sur la chimie des réactions à multicomposants, l'intérêt pharmacologiques des  $\alpha$ -aminophosphonates et des coumarylthiazoles ainsi que les différentes méthodes d'accès à ces composés qui constituent la cible potentielle des molécules qu'on veut synthétiser au cours de ce travail. La synthèse réalisée sans l'utilisation de solvant où l'on va présenter quelques techniques vertes d'activation de différentes réactions organiques (ultrasons, micro-ondes et les liquides ioniques) a été aussi notre souci.

Les résultats de nos travaux concernant la synthèse et la caractérisation d'une nouvelle famille d'  $\alpha$ -aminophosphonates contenant le motif coumarylthiazole via la réaction «*one-pot*» de Kabachnik-Fields, ainsi que les protocoles expérimentaux des synthèses réalisées et la caractérisation structurale des molécules obtenues seront discutés et interprétés dans le deuxième chapitre.

Pour poser les bases bibliographiques de notre sujet, nous présenterons dans le troisième chapitre un bref aperçu sur les antibiotiques et le problème de leur résistance, leurs modes d'action et leurs spectres d'activités avec quelques souches multi résistantes, ainsi que les résultats de l'étude biologique portés sur l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique en utilisant la méthode de micro dilution en gélose.

La deuxième partie de notre thèse sera consacrée à la synthèse d'une autre série d' $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques à base de coumarylthiazole. Celle-ci est également divisée en trois chapitres :

Le premier chapitre de cette partie est consacré à une mise au point bibliographique sur les applications chimiques et biologiques, et les différentes méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques ainsi que leur intérêt pharmacologique fort intéressant.

La discussion et l'interprétation des résultats de nos travaux concernant la synthèse de nouvelles séries d' $\alpha$ -aminophosphonates mais cette fois-ci quinoléiques à base de coumarylthiazole, où l'on passera par un enchaînement réactionnel à multi-étapes pour arriver à nos molécules désirées, et qui portera sur le deuxième chapitre. La caractérisation physico-chimique et structurale des nouveaux produits ciblés y sont également rapportés dans ce chapitre.

Nous terminons par la description de l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique de tous les nouveaux produits synthétisés lors de la deuxième partie de cette thèse.

- Le manuscrit est encadré par une introduction générale sur la synthèse et l'intérêt pharmacologique des  $\alpha$ -aminophosphonates, les coumarylthiazoles et des quinoléines et de leurs comportements multidisciplinaires.
- En dernier lieu, cette thèse est couronnée par une conclusion générale et des perspectives envisagées qui résument les résultats importants mis en évidence et l'horizon des applications prometteuses attendues

*Partie 01 :*

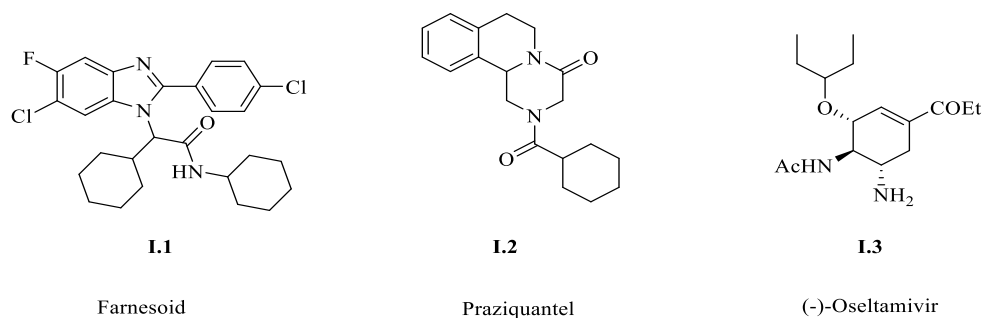
*Etude synthétique et biologique des  
 $\alpha$ -aminophosphonates dérivés de  
coumarylthiazole.*

## I. Rappel bibliographique :

### • Introduction :

Les réactions multi-composantes (MCRs) sont largement définies comme des réactions dans lesquelles trois composants ou plus sont ajoutés dans un seul récipient en même temps pour conduire à un produit final qui contient la plupart des atomes appartenant aux réactifs de départ. Par conséquent, ces réactions englobent une séquence de plus d'une transformation chimique sans qu'il soit nécessaire de changer le milieu réactionnel après chacune d'elle. Il n'est donc pas surprenant que celles-ci conduisent à une grande diversité moléculaire tout en permettant la création de bibliothèques de molécules organiques, tout en nécessitant moins de temps et d'efforts par rapport aux procédures traditionnelles effectuées étape par étape<sup>30</sup>. Ceci est particulièrement intéressant pour l'industrie pharmaceutique, pour laquelle la création facile de grandes bibliothèques de composés avec une activité biologique possible est une priorité.

L'importance de ces processus peut être observée dans le grand nombre de publications parues dans ce domaine au cours de la dernière décennie. En outre, l'utilité biologique des composés synthétisés par le procédé des MCRs, a été confirmée par la découverte de nombreuses molécules ayant une activité biologique remarquable<sup>31</sup> (**Figure I.1**).



**Figure I.1** : Des exemples de médicaments synthétisés par RMCs ; Farnesoid<sup>32</sup>, Praziquantel<sup>33</sup>, (-)-Oseltamivir<sup>34</sup>.

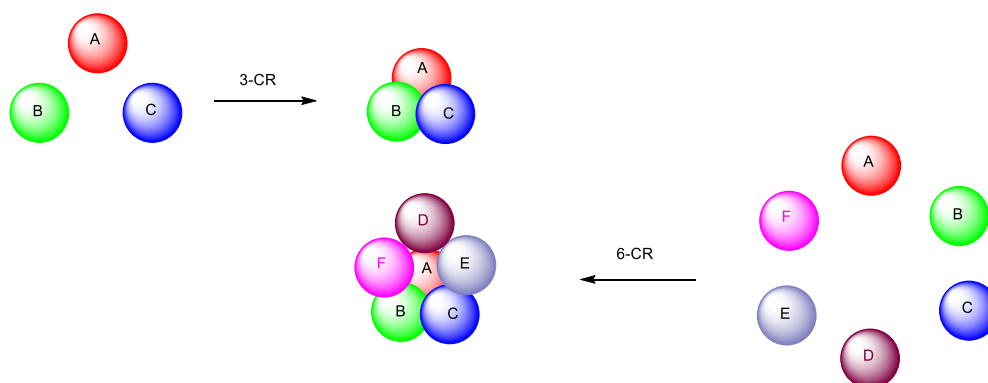
Récemment, l'intérêt pour la chimie durable a considérablement augmenté<sup>35</sup>. L'application de stratégies ingénieuses pour synthétiser des échafaudages complexes et des molécules différemment substituées, combinant une diversité moléculaire<sup>36</sup> et une éco compatibilité<sup>37</sup>, a été le souci de nombreux groupes scientifiques. En effet, la

conception rationnelle de ce type de procédures qui transforment des substrats simples et facilement disponibles en structures complexes en une seule réaction est l'un des défis majeurs actuels de la synthèse organique. Dans ce contexte, les MCRs sont devenues l'une des approches la mieux établie pour atteindre cet objectif, car ces stratégies impliquent une économie atomique<sup>38</sup> et une efficacité de formation de liaisons<sup>39</sup>.

## I.1 Les réactions multi-composantes :

### I.1.1 Principe:

Ces réactions impliquent au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux (**Schéma I-1**). Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés. Une grande diversité de dérivés est donc facilement accessible, après variation d'une des structures. Les différents composés réagissent en une seule séquence réunissant des étapes élémentaires, créant ainsi plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible<sup>40</sup> (**Figure I.2**).



**Figure I.2 :** Principe des réactions multi-composantes (MCRs).

Elles présentent plusieurs avantages:

- 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 la faisant varier à partir des réactifs de départ.
- Elles sont d'une grande **simplicité 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 disponibles dans le commerce ou aisément préparés.

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

### **I.1.2 Historique des réactions multi-composantes :**

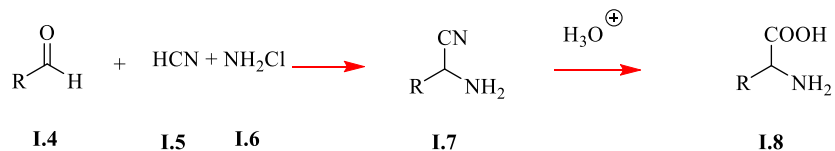
L'appellation RMC est apparue dans les années soixante, cependant la première réaction à multi-composants a été attribuée à Strecker en 1850<sup>41</sup>. La condensation de chlorure d'ammonium **I.6** et de cyanure de potassium **I.5** sur un aldéhyde **I.4** conduit à un  $\alpha$ -amino-nitrile **I.7** qui, par hydrolyse donne lieu à l' $\alpha$ -aminoacide correspondant **I.8** (Schéma I.1).

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse d'hétérocycles à réaction multi-composante, <sup>42</sup> en faisant réagir un aldéhyde **I.15** avec deux équivalents de  $\beta$ -cétoster **I.13**, en présence d'ammoniaque **I.14** pour former des 1,4-di-hydro-pyridines **I.16** (Schéma I.1).

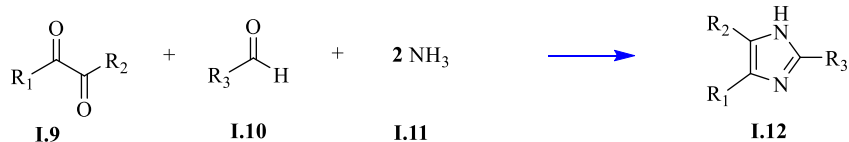
Peu de temps après, en 1891, Biginelli rapporte la formation d'un autre hétérocycle, en l'occurrence la dihydropyrimidin-2-(1H)-one **I.24** conçue à partir d'un aldéhyde aromatique **I.23**, de l'urée **I.21** et d'un  $\beta$ -cétoster **I.22** en milieu acide<sup>43</sup>.

C'est en 1912 que Mannich décrit la condensation du formaldéhyde **I.27**, à partir d'une amine secondaire **I.28** et d'un composé carbonyle **I.26** donnant accès aux  $\beta$ -aminocétones **I.29**<sup>44</sup>. Ce sont des MCRs les plus importantes largement citées dans la littérature.

Strecker 1850

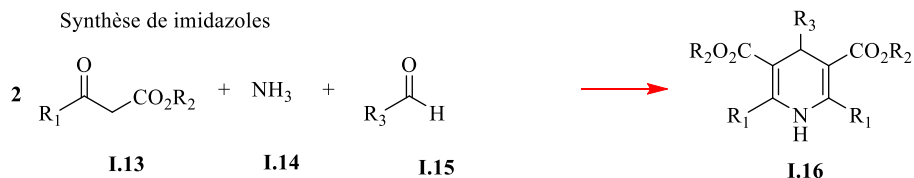


Synthèse de alpha-amino acides

Debus-Radziszewski  
1858-1882

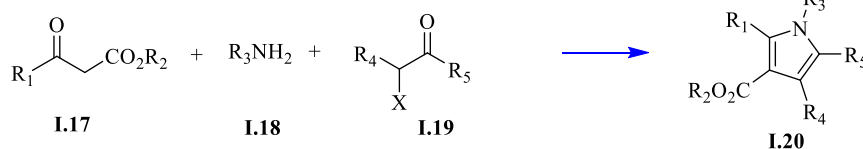
Synthèse de imidazoles

Hantzsch 1882



Synthèse de 1,4-dihydropyrimidines

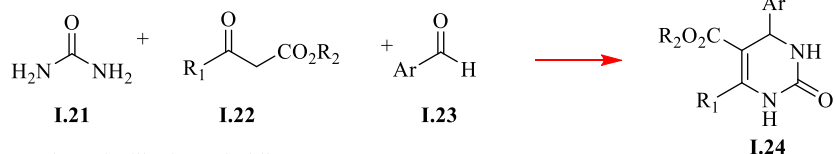
Hantzsch 1890



Synthèse de pyroles

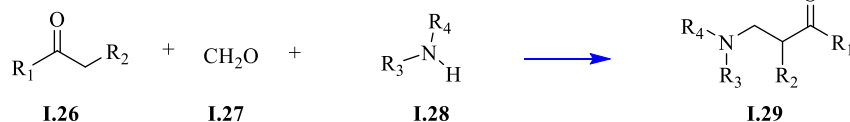
X=halogène

Biginelli 1891



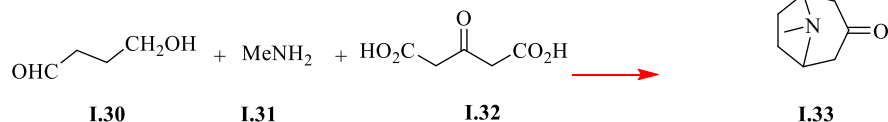
Synthèse de dihydropyrimidinones

Manich 1912

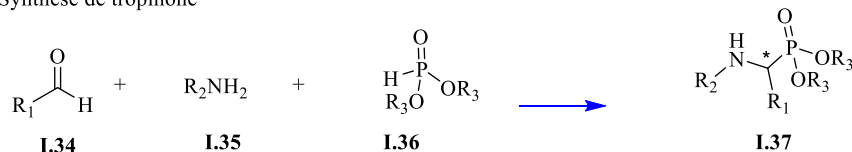


Synthèse de beta-amino carbonyle

Robinson 1917



Synthèse de tropinone

Kabachnik-Fields  
1952

Ugi 1959

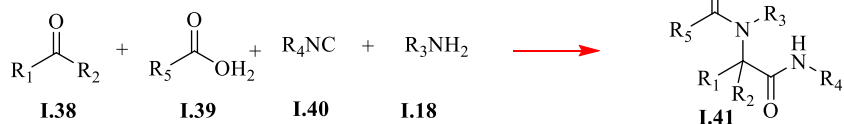
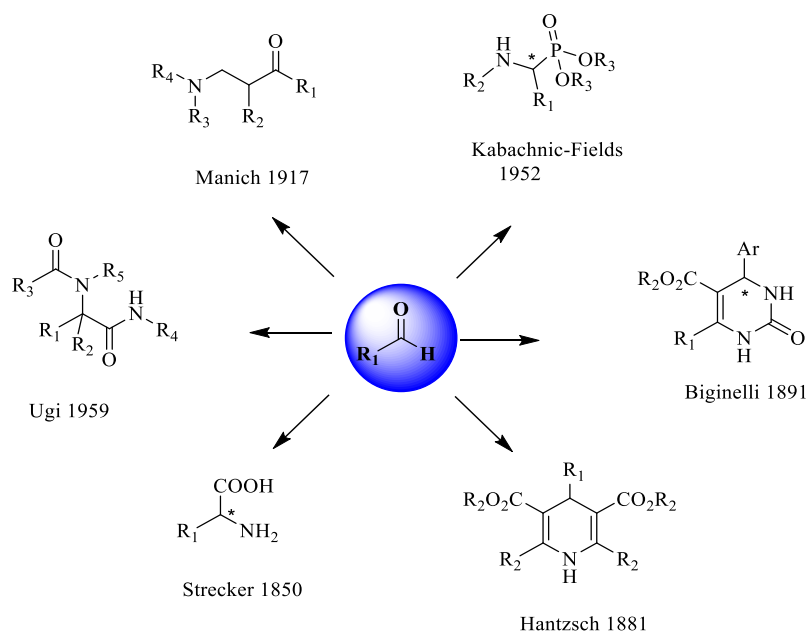


Schéma I.1 : Historique des principales MCR.

Au début des années 1950, Kabachnik <sup>45</sup> d'une part et Fields de l'autre <sup>46</sup> ont montré que la réaction d'une amine **I.35** avec un composé carbonyle **I.34** et un phosphite de dialkyle **I.36** mène à la formation de dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates **I.37**. Cette réaction porte aujourd'hui le nom de ses créateurs et est donc connue sous le nom de réaction de Kabachnik-Fields. Elle est certainement l'une des plus utilisées. Cette réaction se révèle être encore aujourd'hui un outil puissant pour la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques. C'est une réaction clé que nous avons choisi pour notre travail et son étude sera encore plus approfondie au cours de ce manuscrit. Une autre réaction multi-composante des plus célèbres, est celle découverte par Ugi en 1959 permettant l'accès aux  $\alpha$ -acétamidoamides **I.41** à partir d'un acide carboxylique **I.39**, d'un composé carbonyle **I.38**, d'un isonitrile **I.40** et d'une amine primaire **I.18**<sup>47,48</sup>. Toutes ces réactions sont désormais des méthodes de référence pour accéder aux produits correspondants et il est intéressant de noter que la plupart des MCR historiquement importantes sont basées sur la réactivité du groupement carbonyle (**Schéma I.2**).



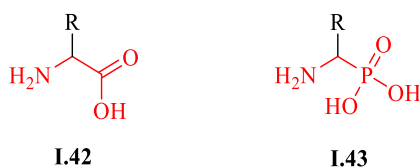
## I.2. Les $\alpha$ -aminophosphonates :

L'acide  $\alpha$ -aminophosphonique est 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<sup>49,50</sup>. L'intérêt biologique des  $\alpha$ -aminophosphonates est considérable et leur production est un sujet



majeur pour l'industrie pharmaceutique.

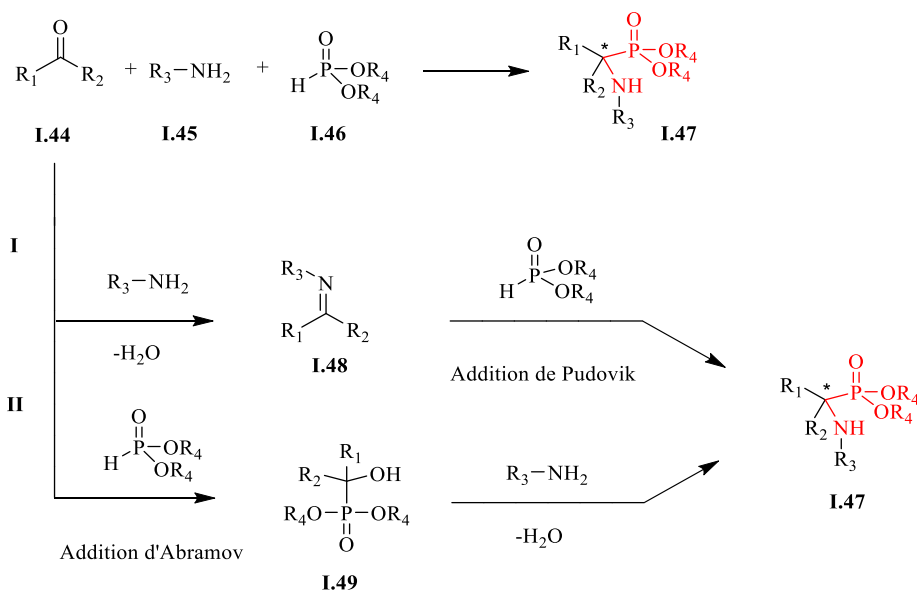
La structure des acides  $\alpha$ -aminophosphoniques rappelle en effet celle des  $\alpha$ -aminoacides dans lesquelles la fonction carboxylique est remplacée par une fonction phosphonique (**Figure I.3**).



**Figure I.3** : Structure d' $\alpha$ -aminoacide et son analogue phosphonique.

### I.2.1 Méthodes de synthèse :

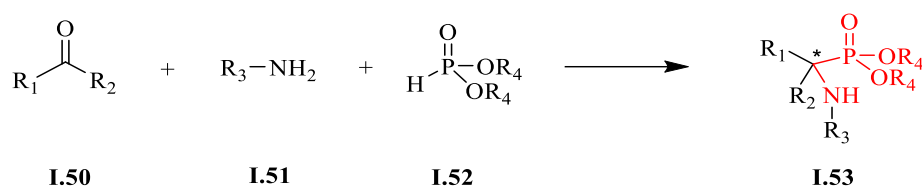
Une grande variété de méthodes est décrite dans la littérature pour la préparation des dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates<sup>51-54</sup>. Les différentes stratégies sont résumées dans le schéma suivant.



**Schéma I.3** : Principales stratégies de synthèse des dérivés  $\alpha$ -amino-phosphonates.

La réaction de Kabachnik-Fields est une réaction à trois composants entre un composé carbonylé (cétone ou aldéhyde), une amine, et un phosphite de dialkyle<sup>55</sup> pour aboutir à des  $\alpha$ -aminoalkylphosphonates **I.47** (**Schéma I.4**). Cela a été d'abord formulé en 1952 d'une manière indépendante par Kabachnik<sup>45</sup> et Fields<sup>46</sup>. Cette réaction constitue

un procédé de synthèse générale et efficace d' $\alpha$ -amino phosphonates, qui au cours des cinq dernières décennies, s'est révélé être une formation de composés pertinents.



**Schéma I.4** : Réaction de Kabachnik-Fields.

Le mécanisme général de la réaction que nous allons proposer ci-suit, passe par la formation *in situ* d'un intermédiaire imine **I.48** qui réagit ensuite avec le phosphite de dialkyle pour donner l' $\alpha$ -amino-alkyl-phosphonate final selon une addition de type Pudovik **I.47** (Schéma I.3, voie I). Cependant, certains auteurs avancent plutôt la réaction initiale entre le composé carbonylé et le phosphite de dialkyle selon l'addition d'Abramov, pour former un  $\alpha$ -hydroxyphosphonate **I.49** (Schéma I.3, voie II), qui subit ensuite une substitution nucléophile directe du groupe hydroxyle par amine, conduisant à l' $\alpha$ -amino phosphonate **I.47** correspondant<sup>56</sup>.

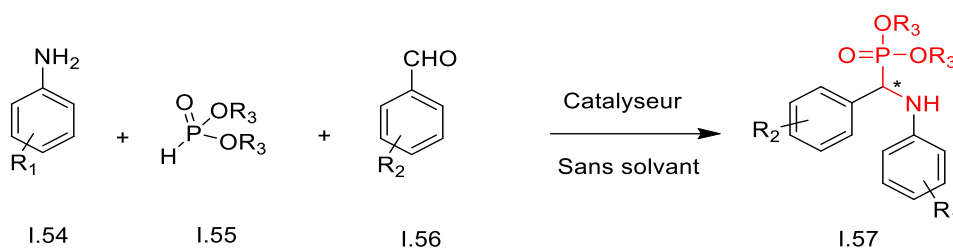
Il existe une compétition entre les deux nucléophiles, le dialkyle phosphite et l'amine, où le premier pourrait réagir avec le groupement carbonyle pour donner l'hydroxyphosphonate et le second nucléophile réagirait avec le carbonyle pour former l'imine. De ce fait l'atome de carbone est favorisé par rapport à l'atome de phosphore<sup>57</sup>. En général, le mécanisme de la réaction dépend des produits de départ, ainsi que des conditions de réaction, mais il semble que la voie I (itinéraire imine) soit plus générale que la voie II<sup>58</sup>. Par exemple, une récente étude mécanistique de cette réaction, sur la base de son suivi par spectroscopie IR, est réalisée par Keglevich et al. a montré que la voie imine est la plus probable des deux<sup>59</sup>. Les auteurs ont observé, en outre, la formation en faible proportion (13 %) de l'hydroxy-phosphonate intermédiaire, mais cette voie a été considérée comme improbable.

### I.2.1.1 Synthèse des $\alpha$ -aminophosphonates par la réaction de Kabachnik-Fields :

#### a. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates en présence de divers catalyseurs :

Ces dernières années, les réactions sans solvant ont attiré l'attention des chercheurs, car cette méthode est précieuse non seulement pour l'écologie et aussi du point de vue économique, mais également pour la simplicité du fonctionnement et l'obtention de

rendements plus élevés. L'accent a été également porté vers le développement de produits chimiques propres et verts. Pour cette raison, les  $\alpha$ -amino-phosphonates décrits dans la littérature, ont été synthétisés via trois composants en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields à partir de composés carbonylés **I.56**, les amines **I.54** et les composés hydro-phosphorylés **I.55**. Les dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates **I.57** sont représentés dans le **Schéma I.5**.

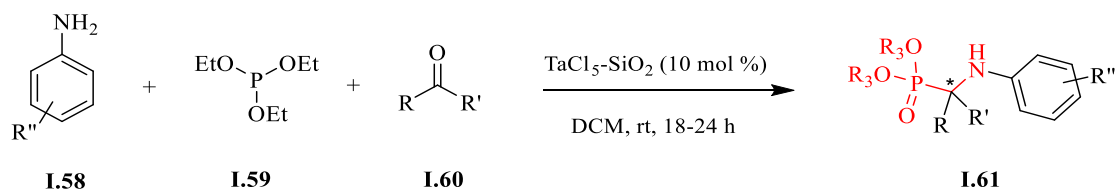


**Schéma I.5.** : Schéma général de la réaction de Kabachnik-Fields utilisant un catalyseur.

### b. Utilisation des catalyseurs en milieu solvaté :

La catalyse est un domaine qui se trouve à l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche industrielle. Un catalyseur permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps et l'énergie, pour cela la catalyse demeure un outil adéquat, innovant et performant pour apporter des solutions. C'est aussi la clé de l'éco-compatibilité<sup>60</sup>.

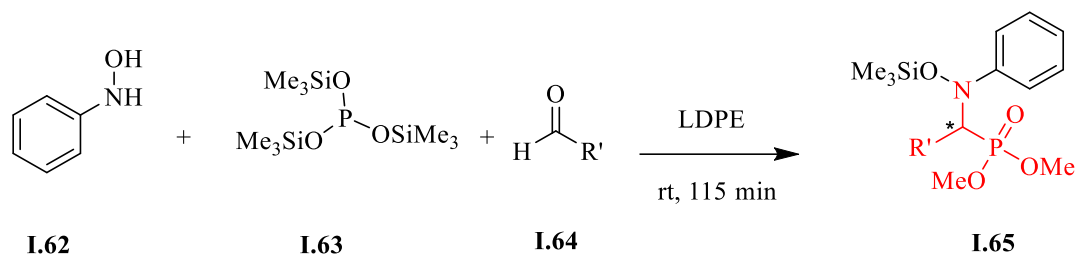
En 2001, Chandrasekhar et *al.*<sup>61</sup> ont développé une réaction à trois composants, entre un aldéhyde, une amine et le phosphite de tri-éthyle, catalysée par l'acide de Lewis  $\text{TaCl}_5\text{-SiO}_2$ , pour donner les  $\alpha$ -amino-phosphonates correspondants **I.61** avec de bons rendements et dans des conditions de réaction douces.



R= Alkyl, aryl  
R'= H, alkyl  
R''= H, NO<sub>2</sub>, OMe, OH, F

**Schéma I.6** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par  $\text{TaCl}_5\text{-SiO}_2$ .

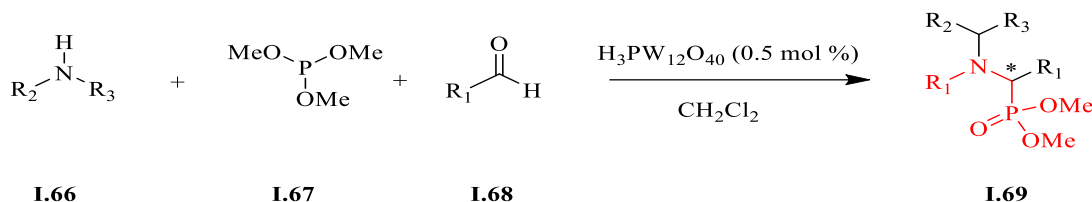
Heydari et al.<sup>62</sup> ont développé une méthode simple et efficace (one- pot) pour aboutir à des dérivés de N-(triméthylsilyloxy)aminophosphonate **I.65** à partir d'aldéhydes, d'hydroxylamines et de phosphite de diméthyle triméthylsilyle en présence d'acide de Lewis d'un caractère basique, le perchlorate de lithium en solution dans l'éther diéthylique (LPDE) avec des rendements élevés.



R' = i-propyl-, n-propyl-, phenyl-, 2-furyl-, 3-pyridyl-

**Schéma I.7 :** Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le LDPE.

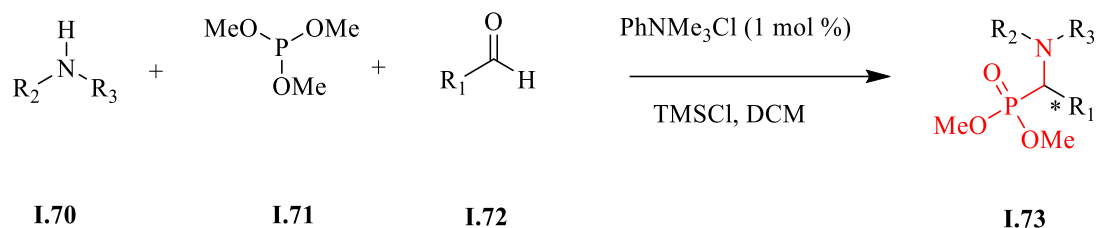
Heydari et al.<sup>63</sup> ont décrit une nouvelle procédure très flexible pour la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates **I.69** à partir d'imines ou sels d'iminium générés *in situ* en utilisant l'acide dodéca-tungsto-phosphorique de Brönsted (0,5 %) comme catalyseur dans le dichlorométhane à température ambiante dans des temps de réaction courts.



R<sub>1</sub> = i-propyl, n-propyl, phenyl, 2-furyl, 3-pyridyl,  
 R<sub>2</sub> = H, éthyl  
 R<sub>3</sub> = phenyl, benzyl, éthyl

**Schéma I.8 :** Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>.

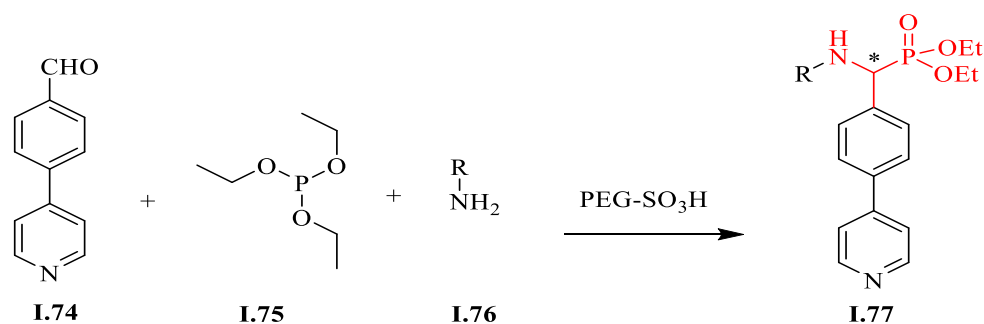
Une nouvelle procédure très flexible<sup>64</sup> a été décrite pour la synthèse d' $\alpha$ -amino- $\alpha$ -hydrazino- et d' $\alpha$ -N-hydroxy-amino-phosphonates **I.73** par réaction entre le phosphite de triméthyle et les imines générées *in situ* (sels d'iminium, oximes, hydrazones, nitrones) en utilisant du chlorure de phényl-triméthyl-ammonium comme catalyseur (1 % en mole) dans du dichlorométhane à 40 °C.



$R_1$  = i-propyl, n-propyl, phenyl, 2-furyl, 3-pyridyl,  
 $R_2$  = H, éthyl  
 $R_3$  = phenyl, benzyl, éthyl

**Schéma I.9** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par  $\text{PhNMe}_3\text{Cl}$ .

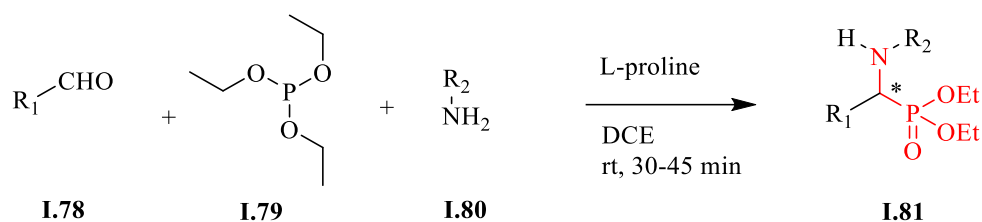
Reddy et *al.*<sup>65</sup> ont rapporté la synthèse catalysée par l'acide de Lewis  $\text{PEG-SO}_3\text{H}$  à trois composants (one-pot) de structure  $\alpha$ -aminophosphonates **I.77** différemment substitués au moyen du 4-(pyridin-4-yl)benzaldéhyde et du phosphite de triéthyle avec diverses amines primaires avec des rendements élevés, par la réaction de Kabachnik-Field.



$R_1$  = Ph, 3-Cl, 3- $\text{NO}_2$ , 4-pyridinyl, 2-thiazolyl

**Schéma I.10** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par  $\text{PEG-SO}_3\text{H}$ .

Une méthode efficace<sup>66</sup> a été développée pour la synthèse d' $\alpha$ -amino-alcane-phosphonates **I.81** par traitement d'aldéhydes, d'amines et de phosphate de triéthyle à température ambiante en utilisant la L-proline comme organo-catalyseur à température ambiante. Les produits sont formés avec d'excellents rendements (82 - 94 %) en 30 - 45 min.



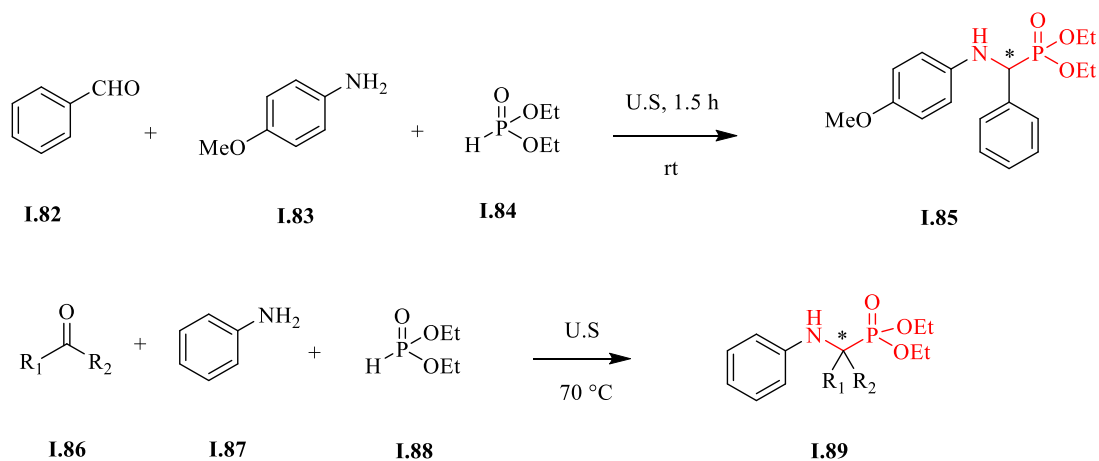
$\text{R}_1 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{iso-propyl}$   
 $\text{R}_2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4, 4\text{MeOC}_6\text{H}_4$

**Schéma I.11** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par L-proline.

### c. Utilisation des irradiations ultrasoniques:

Dans la littérature, l'importance et l'utilisation des ultrasons dans différents domaines ont connu un grand essor. L'application des ultrasons en synthèse de composés hétérocycliques a suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs, dont le nombre des publications qui paraissent chaque année en témoigne. Plusieurs exemples de synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates par irradiations à ultrasons, ont été décrits.

Min Xia et *al.*<sup>67</sup> ont préparé des  $\alpha$ -amino-phosphonates (**I.85**, **I.89**) avec de bons à excellents rendements par l'intermédiaire de la réaction à trois composants d'aldéhydes, d'amines et du phosphite de di-éthyle, dans une procédure en un "seul pot" dans des conditions sans solvant et sans catalyseur mais sous ultrasons.

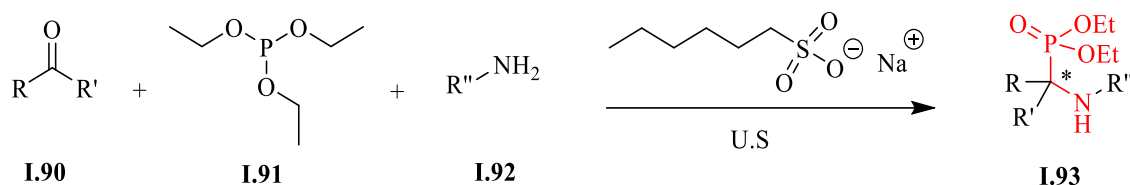


$\text{R}_1\text{COR}_2 = \text{Cyclohexanone, 2-butanone, acétophénone}$

**Schéma I.12** : Réaction de Kabachnik-Fields sous irradiation ultrasoniques.

Une méthode simple, efficace, peu coûteuse et écologique a été rapportée pour la synthèse verte des  $\alpha$ -amino-phosphonates **I.93** par réaction entre aldéhydes ou cétone,

une amine et le triéthyl-phosphite en présence d'hexane de sulfonate de sodium comme catalyseur sous irradiation aux ultrasons pour fournir le produit souhaité avec un bon à excellent rendement sans solvant. Ce catalyseur fournit une conversion propre, une plus grande sélectivité et un traitement facile qui rendent ce protocole pratique et économiquement attractif <sup>68</sup>.



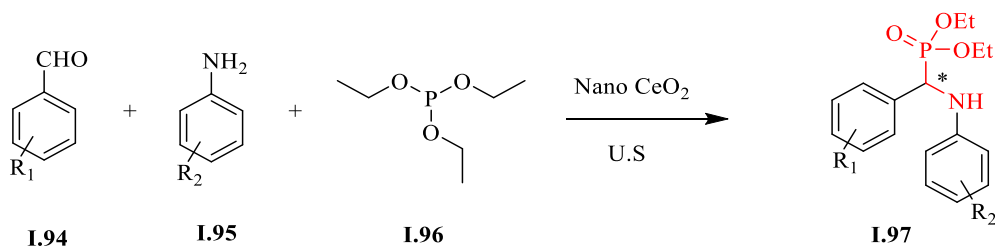
R= Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-furyl, 2-thienyl

R'= H

R''= Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

**Schéma I.13 :** Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par US/ hexane de sulfonate de sodium.

Une méthode générale, simple et efficace <sup>69</sup> a été développée pour les synthèses à trois composants d' $\alpha$ -aminophosphonates **I.97** à partir d'aldéhydes, d'amine et de phosphite de tri-éthyle en utilisant des nanoparticules de CeO<sub>2</sub> comme catalyseur sous irradiation à ultrasons et sans solvant. Ce catalyseur offre une conversion plus propre, un temps de réaction court et une haute sélectivité qui rend le protocole faisable et économiquement fiable.



R<sub>1</sub>= Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 2-furyl,

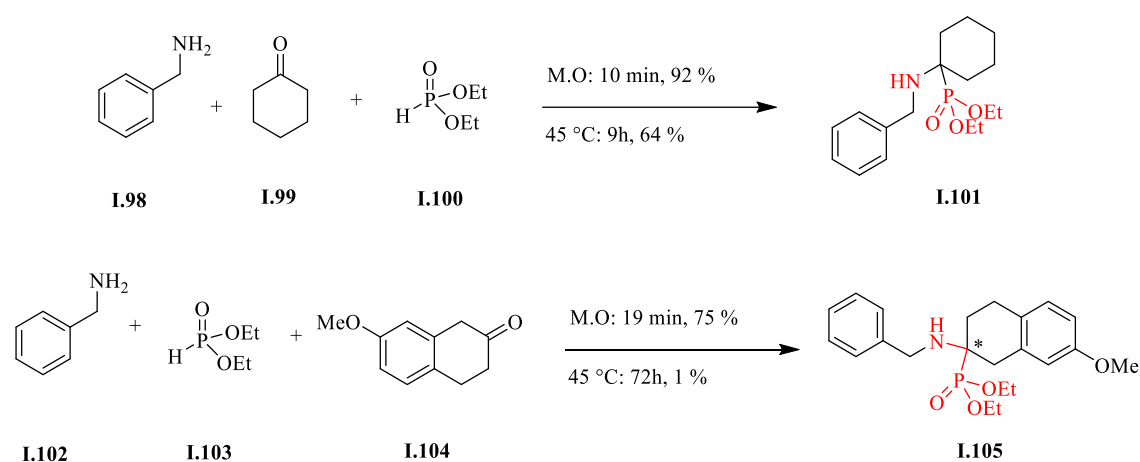
R<sub>2</sub>= Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, benzyl, pyridyl

**Schéma I.14 :** Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par US/Nano CeO<sub>2</sub>.

#### d. Utilisation des irradiations micro-ondes :

L'utilisation des appareils à micro-ondes pour accélérer une réaction chimique est une

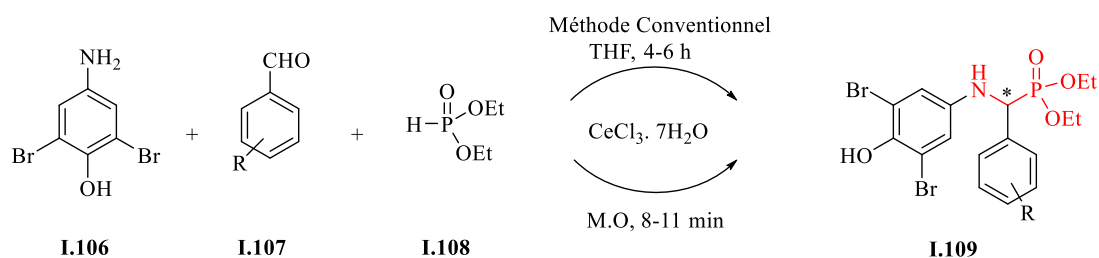
alternative valable et fiable par rapport aux autres méthodes de chauffage, tels que reflux, bain d'huile, et qui est de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants. Différentes méthodes de synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates (**I.101**, **I.105**) utilisant une activation par micro-ondes ont été rapportées dans la littérature. Parmi elles, Kabachnik et al.<sup>70</sup> ont décrit la préparation d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de cétones, de benzylamine et du phosphite de diéthyle grâce au four à micro-ondes (**Schéma I.15**).



**Schéma I.15:** Synthèse d' $\alpha$ -amino-phosphonates dérivés de cétones assistés par micro-ondes.

Varalakshmi et al.<sup>71</sup> ont préparé une série d' $\alpha$ -aminophosphonates **I.109** en employant la réaction de Kabachnik-Fields entre trois composés, le 4-amino-2,6-dibromophenol, une série d'aldéhydes hétérocycliques ou aromatiques différemment substitués et le diéthyl-phosphite, catalysée par le  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5% mol) sous irradiation à micro-ondes (**Schéma I.16**). Les résultats observés indiquent que l'activation des réactions de synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates **I.109** par irradiation micro-ondes est une méthode plus facile, efficace et avantageuse pour le temps de réaction et les rendements. D'autre part, les activités antimicrobiennes et anti-oxydantes des dérivés synthétisés ont été évaluées *in vitro*.

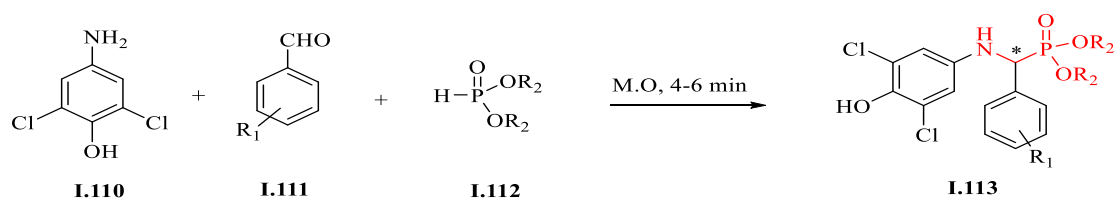




R = 4-Cl, 4-OH, 3-MeO-4MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OH-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Schéma I.16:** Synthèse des  $\alpha$ -amino-phosphonates en présence du CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O.

En 2014, une nouvelle approche respectant les conditions de la chimie verte est décrite par l'équipe de Reddy <sup>72</sup>, où le composé 3,5-dichloro-4-hydroxyphénylamine et le 3-nitrobenzaldéhyde sont mis en réaction avec le diéthyl-phosphite sous activation à micro-ondes. La réaction conduit à la formation d' $\alpha$ -aminophosphonates désirés **I.113** au bout de cinq minutes avec un excellent rendement.



R<sub>1</sub> = 2-OH, 3-NO<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub> = Et, Me

**Schéma I.17 :** Synthèse d' $\alpha$ -amino-phosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes.

**e. Utilisation des liquides ioniques :**

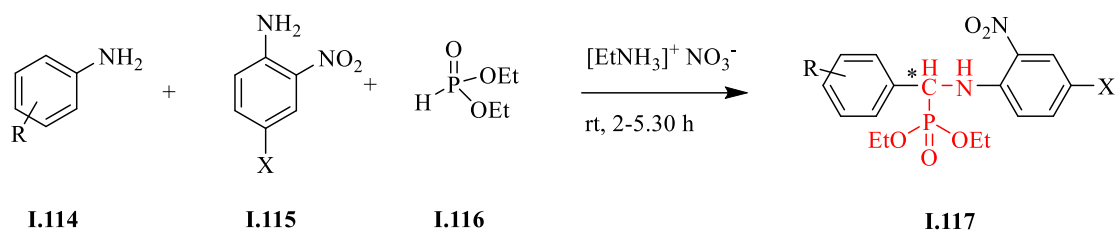
Les liquides ioniques (*LIs*) sont des sels liquides comme leur nom indique, se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C, mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante<sup>73</sup>.

Au cours de ces dernières années, ceux-ci ont attiré l'attention des chimistes grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques<sup>60</sup>.

L'attention prêtée par les chimistes vers l'utilisation des liquides ioniques en tant que solvants innovants est devenue de plus en plus importante, en raison de leur

comportement catalytique et leurs propriétés chimiques et physiques fort intéressantes. De nouveaux  $\alpha$ -amino-phosphonates <sup>74</sup> **I.117** ont été synthétisés par la réaction à trois composants en un seul récipient, d'aldéhydes, d'amines et du phosphite de di-éthyle à température ambiante en présence du nitrate d'éthyle ammonium à la fois comme catalyseur et solvant.

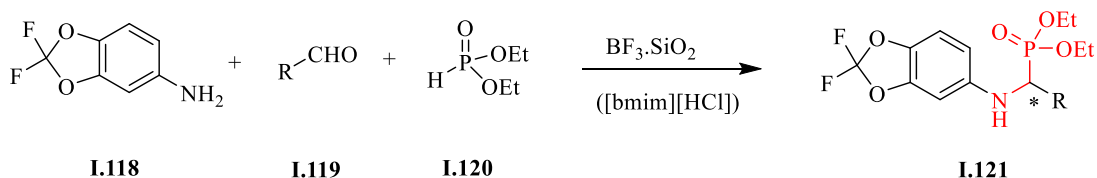
Parmi les différents catalyseurs, l'utilisation du nitrate d'éthyle ammonium est un catalyseur écologique, rentable et recyclable.



R= 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-4OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-indolyl  
X= Cl, I

**Schéma I.18** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le liquide ionique  
[EtNH<sub>3</sub>]<sup>-</sup> NO<sub>3</sub><sup>+</sup>.

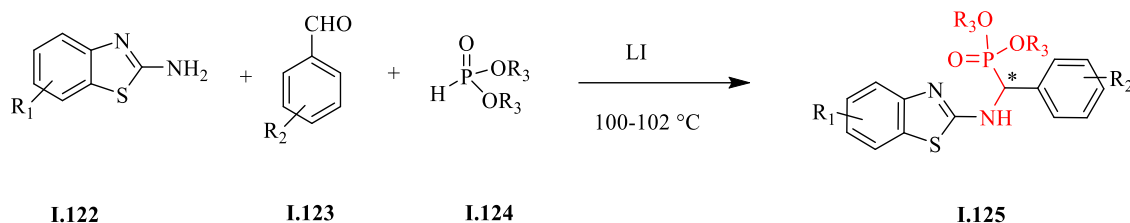
Une méthode nouvelle et efficace a été développée pour la synthèse d' $\alpha$ - amino-phosphonates <sup>75</sup> **I.121** en procédant à la condensation de trois composants à savoir, le 5-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole, des aldéhydes aromatiques et du di-éthyle de phosphite. Le complexe (BF<sub>3</sub>·SiO<sub>2</sub>) dans le liquide ionique [bmim][HCl] a été utilisé comme acide de Lewis à température ambiante pour donner de bons à excellents rendements dans des temps de réaction courts.



R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Schéma I.19** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par BF<sub>3</sub>·SiO<sub>2</sub>/([bmim][HCl]).

Song et al.<sup>76</sup> ont synthétisé des  $\alpha$ -aminophosphonates **I.125** contenant des substituants benzothiazole fluoré, par addition de type Mannich dans des milieux liquides ioniques avec un rendement élevé et un temps de réaction court.



$R_1 = 4\text{-Me}, 6\text{-MeO}$   
 $R_2 = 2\text{-F}, 4\text{-CF}_3$   
 $R_3 = \text{Et}, \text{Me}, \text{n-Pr}, \text{N-Bu}$

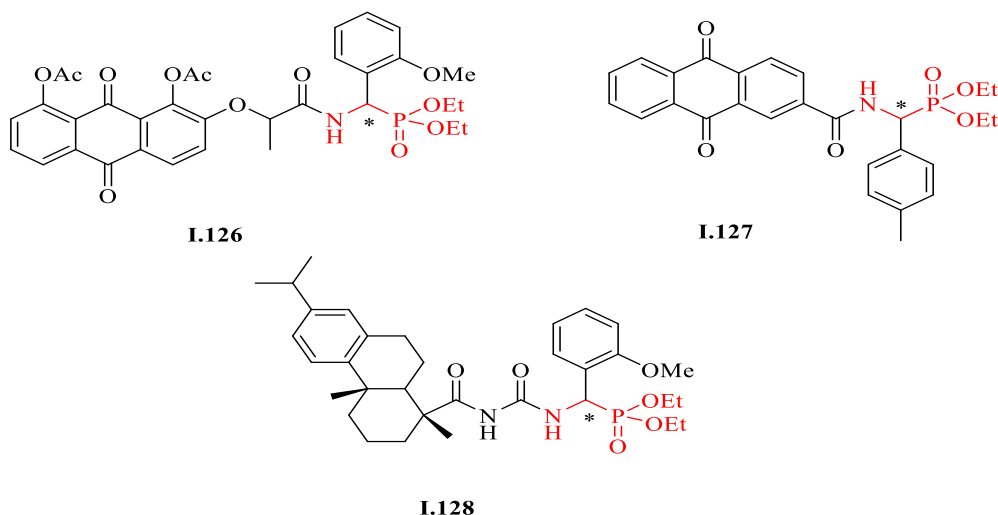
**Schéma I.20** : Réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le liquide ionique.

## I.2.2 Intérêt pharmacologique des $\alpha$ -aminophosphonates :

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des esters  $\alpha$ -amino-phosphonates et des acides  $\alpha$ -amino-phosphoniques qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antibiotique<sup>77</sup>, antibactérien<sup>78-80</sup>, antiviral<sup>81</sup>, et herbicide<sup>82</sup>.

### I.2.2.1 Les $\alpha$ -aminophosphonates comme agents antitumoraux :

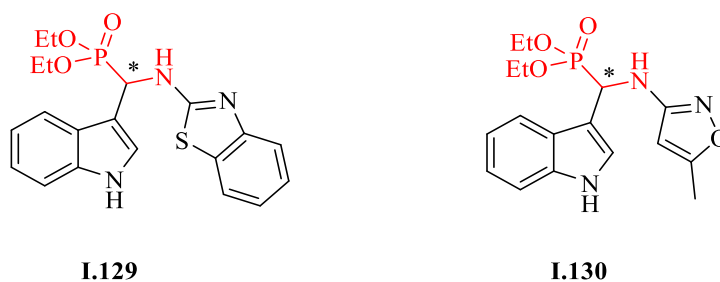
De nos jours, plusieurs dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses<sup>13,83,84</sup>. Parmi les nombreux exemples présents dans la littérature, Huang et al.<sup>13</sup> ont développé la synthèse d'une nouvelle série d' $\alpha$ -aminophosphonates (**I.126**, **I.127**, **I.128**) dérivés de l'acide dé-hydro-abiétique (**Figure I.4**). Ces dérivés ont été examinés *in vitro* vis-à-vis des cellules tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle du 5-fluorouracil (médicament anticancéreux utilisé comme référence).



**Figure I.4 :** Structures d' $\alpha$ -aminophosphonates ayant une activité anti-tumorale.

### I.2.2.2 Les $\alpha$ -aminophosphonates comme agents antibactériens :

Récemment, une nouvelle série d' $\alpha$ -aminophosphonates (I.129, I.130) a été synthétisée par Narayana Reddy et al.<sup>14</sup> (Figure I.5), 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 des infections bactériennes).

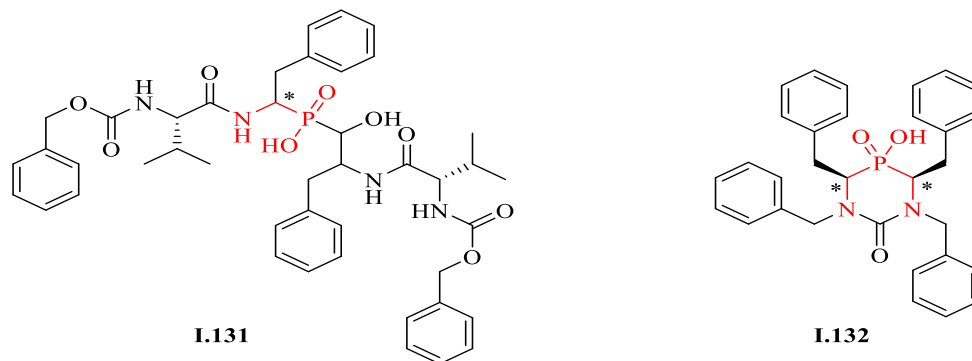


**Figure I.5 :** Structures d' $\alpha$ -aminophosphonates à activité antibactérienne.

### I.2.2.3 Les $\alpha$ -aminophosphonates 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

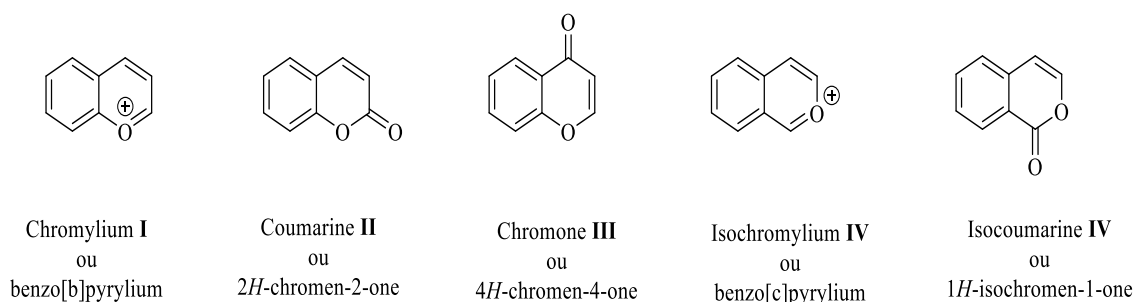
protéolytique exogène en empêchant une cellule infectée de produire de nouvelles particules virales. Plusieurs dérivés d' $\alpha$ -amino-phosphinates (**I.131**, **I.132**) (**Figure I.6**) ont été testés pour leur activité inhibitrice de la protéase du VIH<sup>15</sup>.



**Figure I.6 :** Différentes structures d' $\alpha$ -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.

### I.3. Les coumarylthiazoles :

Les coumarines (**II**) sont des composés simples (**I-V**) appartenant à une grande famille de molécules appelées benzopyrones. De plus, les coumarines et leurs dérivés forment une classe de composés élitiste, occupant une place importante dans le domaine des produits naturels et de la synthèse organique<sup>85</sup>.



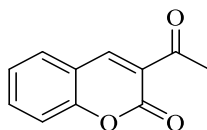
**Figure I.7 :** Squelette de benzopyrones **I-V**.

La coumarine appartient à la classe des composés biologiquement actifs car ils présentent des activités biologiques très diverses. Il existe un certain nombre d'informations qui montrent que les coumarines naturelles et synthétiques ont attiré une attention considérable en raison de leurs nombreuses applications thérapeutiques. Ce sont également des précurseurs dans la synthèse de nombreux médicaments. Les

composés coumariniques possèdent des propriétés antibactériennes<sup>86</sup>, antifongiques<sup>87</sup>, anticoagulant<sup>88</sup>, antituberculeux<sup>19</sup>, anti-inflammatoire<sup>88</sup>, anti tumoral<sup>89</sup>, et antivirale de l'immunodéficience humaine (VIH)<sup>90</sup>. Les activités biologiques des dérivés de coumarine synthétisés au laboratoire ont des bio-activités efficaces et différentes selon leur substitution. Les substituants greffés sur le noyau aromatique de la coumarine sont assez importantes pour prédire l'analyse de la relation structure-activité dans la conception et le développement.

### I.3.1 Méthodes de synthèse :

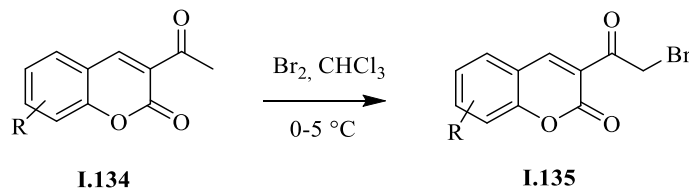
Les 3-acylcoumarines sont des composés bi-fonctionnels ayant des propriétés électrophiles et nucléophiles. La position nucléophile typique est l'acétyle (COCH<sub>3</sub>) (formation d'énole/énolate). De plus, le carbonyle (C=O) pourrait agir comme un électrophile. Ces propriétés chimiques ont été utilisées pour concevoir différents composés hétérocycliques avec différentes tailles de cycle tels que l'oxazole, le pyrazole, le thiophène, le thiazole, la pyridine, la diazépine, la benzoxacine, la benzoxanine, la benzoxépine et la pyrimidine (**Figure I.8**).



I.133

**Figure I.8** : Réactivité de la 3-acylcoumarines.

L'halogénéation de 3-acylcoumarine **I.134** avec du brome dans le chloroforme a donné les dérivés du bromoacétylcoumarine **I.135**<sup>91</sup> (**Schéma I.21**).

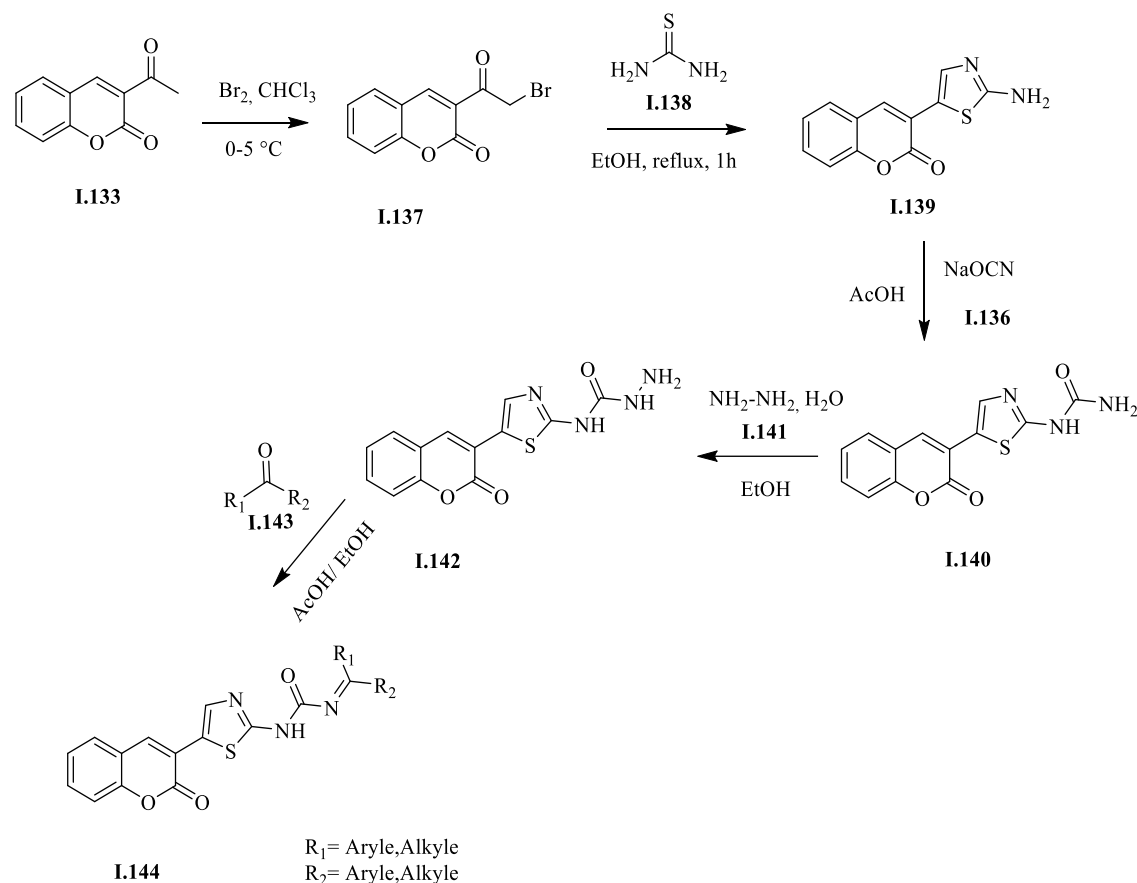


R= Cl, Br, NO<sub>2</sub>

**Schéma I.21** : Synthèse de la 3-bromoacétylcoumarine.

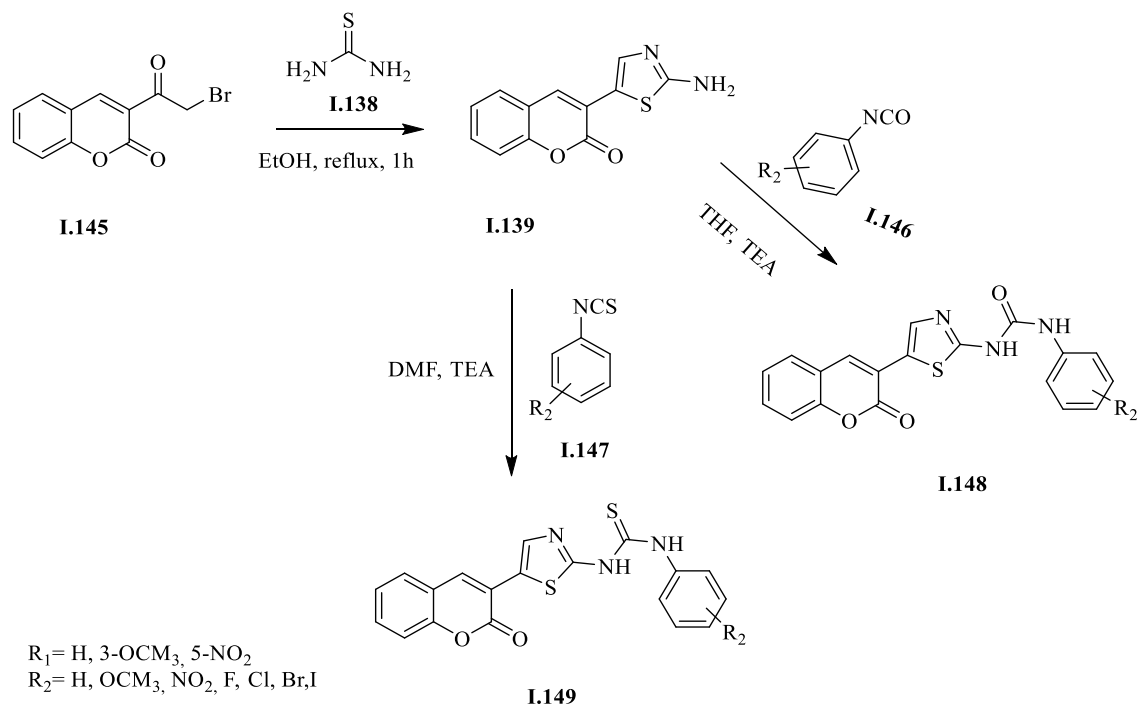
Kurt et al.<sup>20</sup> ont effectué la réaction de la 3-(bromoacétyl)-2H-chromen-2-one **I.137** avec la thiourée **I.138** dans l'éthanol, ce qui a fourni la 3-(2-amino-1,3-thiazol -4-yl)-

2H-chromen-2-one **I.139**. Ce dernier a réagi avec du cyanate de sodium **I.136** en présence d'acide acétique glacial pour produire la N-[4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl] urée **I.140**. Le traitement du composé **I.140** avec de l'hydrazine **I.141** aboutit à la formation du N-[4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl] hydrazine carboxamide **I.142**. Celui-ci a été condensé avec différents aldéhydes et cétones aromatiques ou des aryles **I.143** pour former les (1E)-1-arylcane-1-one-N-[4-(2-oxo-2H-chromen-2-yl)-1,3-thiazole -2-yl]semicarbazones **I.144** (Schéma I.22).



**Schéma I.22** : Synthèse de (1E)-1-arylcane-1-one-N-[4-(2-oxo-2H-chromen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl] semicarbazones.

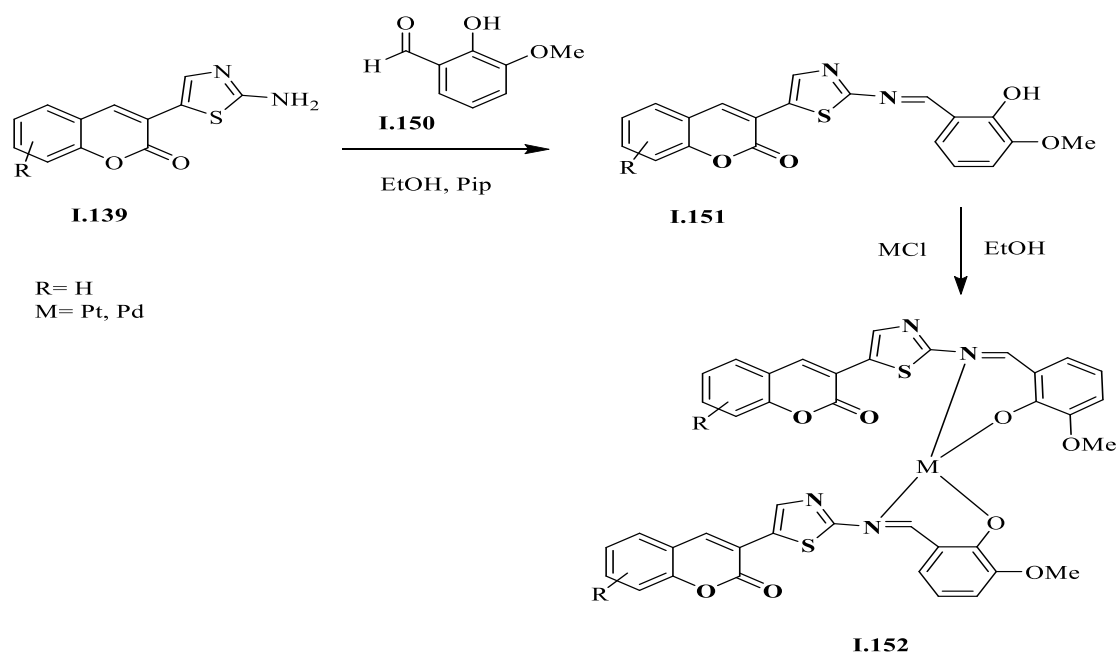
Une série de dérivés de coumarylthiazole contenant des groupes respectifs arylurée ou thiourée **I.148** et **I.149**, a été obtenue par la réaction de **I.137** avec la thiourée **I.138**, suivie par le traitement de l'aminothiazole **I.139** formé avec des arylisocyanates **I.146** dans le THF et des arylisothiocyanates **I.147** dans le DMF, respectivement<sup>92</sup> (Schéma I.23).



**Schéma I.23** : Synthèse de nouveaux dérivés de coumarylthiazole substitués à partir d'urée ou thiourée.

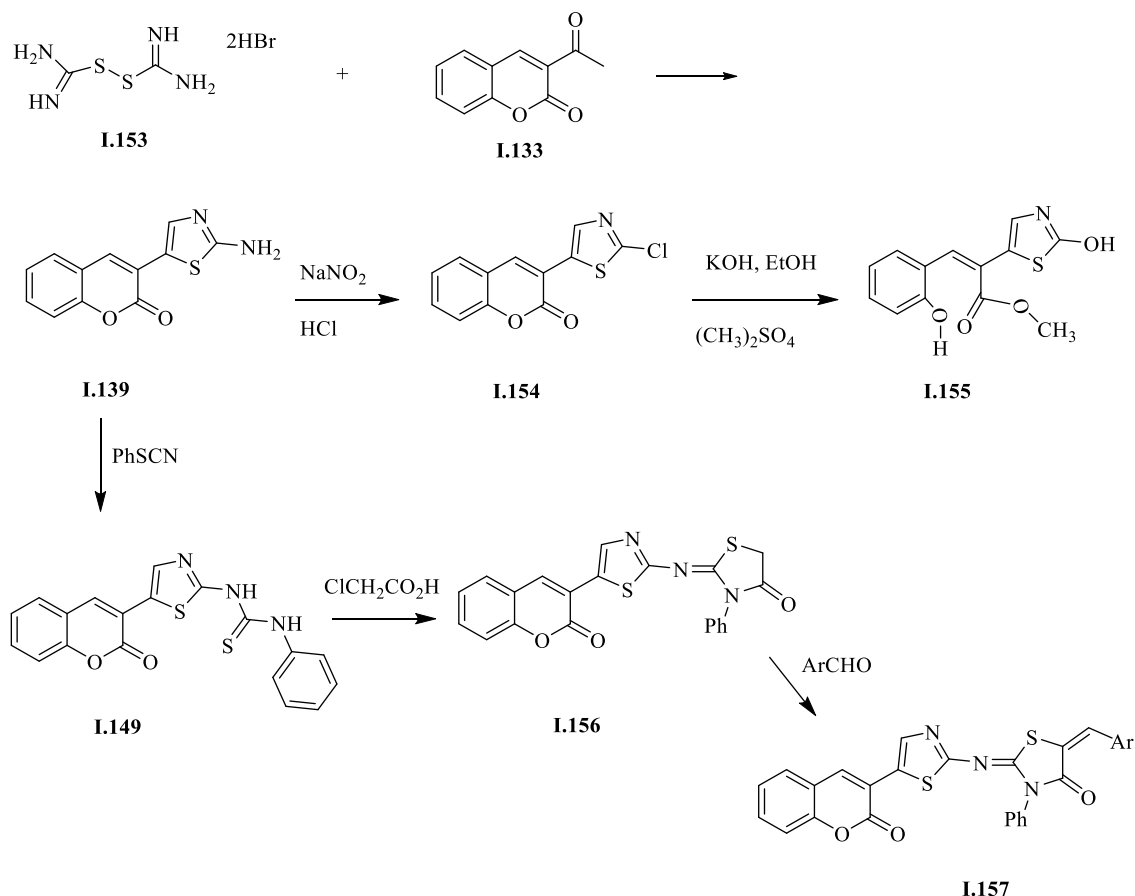
Razi et al.<sup>93</sup> ont préparé des dérivés de thiazolylamine **I.151** en traitant le composé **I.139** avec le 2-hydroxy-3-méthoxy-benzaldéhyde **I.150** dans une solution basique d'éthanol. Les complexes Pd(II) et Pt(II) **I.152** ont été synthétisés par la complexation de dérivés de thiazolylamine **I.151** avec Pd(II) et Pt(II), respectivement (**Schéma I.24**).





**Schéma I.24 :** Synthèse des complexes de Pd(II) et Pt(II) à base de coumarylthiazole.

La diazotation de l'aminothiazole **I.139** a donné le dérivé 2-chloro **I.154**, qui a subi une hydrolyse alcaline par le sulfate de diméthyle pour donner le (E)-2-(2-chlorothiazol-5-yl)-3-(2-méthoxyphényl)acide acrylique **I.155** correspondant. De plus, l'aminothiazole **I.139** a réagi avec le phénylthiocyanate **I.147** pour donner le 1-(5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)-3-phénylthiourée **I.149**, qui réagit avec l'acide chloroacétique pour donner le (Z)-2-(5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-ylimino)3-phényl thiazolidin-4-one **I.156**. La réaction de **I.156** avec différents aldéhydes aromatiques a donné les dérivés d'arylidène **I.157**, **I.153** correspondants. De plus, l'aminothiazole **I.139** a été obtenu par la condensation de la 3-acétylcoumarine **I.133** avec le dihydrobromure de disulfure formamidine **I.153**<sup>94</sup> (Schéma I.25).



**Schéma I.25** : Synthèse de dérivés d'arylidène **I.157** à base de coumarylthiazole.

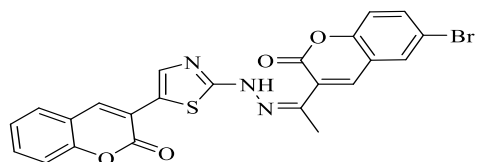
### I.3.2. Intérêt pharmacologique des coumarylthiazoles :

La combinaison de plusieurs chromophores au sein d'une même structure est un moyen important de synthétiser de nouvelles substances, et c'est également le principal moyen de trouver des composés dotés de nouvelles activités biologiques et physiologiques.

La combinaison de coumarine avec un cycle thiazolique a une grande importance en chimie pharmaceutique. En effet, les dérivés de coumarine ayant divers cycles thiazole substitués sur le carbone-3 présentent des activités biologiques prometteuses<sup>19</sup>. Récemment, Siddiqui et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de certaines nouvelles thiazolyl-semicarbazones incorporées dans la coumarine avec une bonne activité anticonvulsivante<sup>95</sup>, tandis que les activités analgésiques et anti-inflammatoires des thiazolyl coumarines<sup>96</sup> sont également connues. Certains analogues de la coumarylthiazole peuvent être de très bons agents anticancéreux et antimicrobiens<sup>97</sup>.

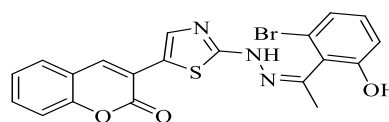
### I.3.2.1 Les coumarylthiazoles comme agents antimicrobiens et antituberculeux:

En 2011, Arshad et al.<sup>19</sup> ont réalisé la synthèse et l'évaluation biologique des nouveaux dérivés d'hydrazinyl-coumarylthiazole. L'étude de leur activité antimicrobienne a montré que tous les composés ont la capacité d'inhiber la croissance de différentes souches de bactéries et de champignons. Les composés **I.158**, **I.159** et **I.160** ont décelé une activité significative contre toutes les souches microbiennes. Il a été constaté que l'activité antimicrobienne de leurs analogues était renforcée par les groupes bromo et hydroxyle. De plus, un groupe hydroxyle en position ortho d'une benzylidène imine était plus efficace que les modèles de substitution méta et para. Tous ces résultats peuvent être utiles pour des efforts futurs de synthèse et d'évaluation des dérivés de la coumarylthiazole afin d'améliorer leurs propriétés antimicrobiennes.



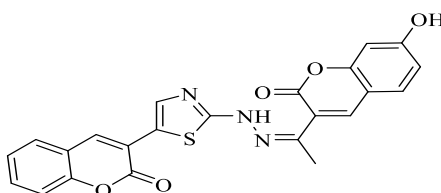
agents antifongique (*Candida albicans*)  
avec CMI = 15  $\mu$ M

**I.158**



agents antituberculeuse (*M. tuberculosis*)  
avec CMI = 17  $\mu$ M

**I.159**



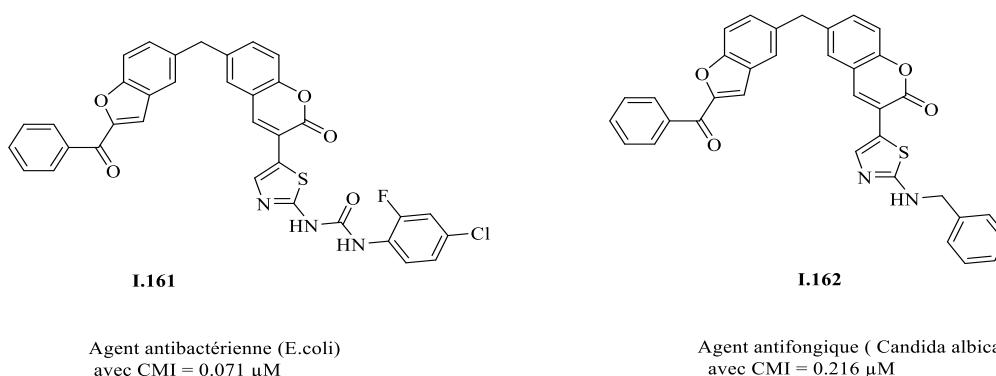
agents antibactérienne (*S. aureus*)  
avec CMI = 17  $\mu$ M

**I.160**

**Figure I.9** : Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antibactérienne.

Une série de nouveaux dérivés de 1-[5-[6-[(2-benzoylbenzofuran-5-yl)méthyl]-2-oxo-2H-chromen-3-yl]thiazol-2-yl]urée a été synthétisée par la réaction de 3-(2-aminothiazol-5-yl)-6-[(2-benzoylbenzofuran-5-yl)méthyl]-2H-chromen-2-one avec diverses amines substituées et du tri-phosgène, en milieu basique. Les composés synthétisés ont été évalués pour leurs effets antimicrobiens. La plupart des composés ont présenté une activité antimicrobienne prometteuse contre les souches bactériennes

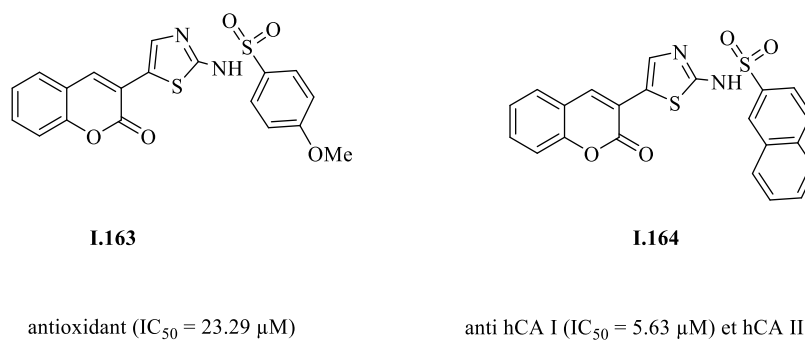
Gram-positives et Gram-négatives sélectionnées à des valeurs CMI allant de 0,071 à 0,199  $\mu\text{M}$ <sup>98</sup>.



**Figure I.10 :** Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antibactérienne.

### I.3.2.2 Les coumarylthiazoles comme agents inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et anti oxydant :

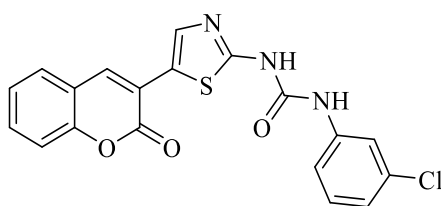
En 2015, Kurt et al.<sup>20</sup> ont synthétisé de nouveaux dérivés de coumarylthiazole substitués par du benzènesulfonamide différemment substitués et étudié leurs effets inhibiteurs sur l'anhydrase carbonique de type I et II. L'évaluation a été effectuée en utilisant le dioxyde de carbone comme substrat. Les résultats ont montré que tous les composés synthétisés présentaient une activité inhibitrice sur hCA I et hCA II avec le N-(4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)naphtalène-2-sulfonamide (**I.164**, valeur  $\text{IC}_{50}$  de 5,63 et 8,48  $\mu\text{M}$ , contre hCA I et hCA II, respectivement) en tant qu'inhibiteur le plus puissant révélé par cette étude. De plus, les résultats ont montré que le 4-méthoxy-N-(4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)benzènesulfonamide (**I.163**) a présenté la plus forte activité ABTS et CUPRAC avec une valeur  $\text{IC}_{50}$  de 48,83  $\mu\text{M}$  et une valeur  $\text{A}_{0,50}$  de 23,29  $\mu\text{M}$ , respectivement.



**Figure I.11 :** Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité anti oxydante et inhibitrice de l'anhydrase carbonique.

En 2016, Kurt et son groupe de recherche<sup>18</sup> ont étudié l'inhibition de l'anhydrase carbonique I et II avec une série de dérivés de coumarylthiazole contenant des groupes urée/thiourée. Tous les composés étudiés ont présenté une activité inhibitrice sur hCA I et hCA II, parmi eux, le composé (**I.165**) présentant la plus forte inhibition contre hCA I et II avec des valeurs respectives  $IC_{50}$  de 3,13 et 2,65  $\mu$ M.

L'étude de la relation structure-activité a montré que la plupart des dérivés d'urée étaient plus des inhibiteurs pour hCA I et hCA II que pour les dérivés de thiourée et de plus l'activité pourrait également être influencée par le type et la position du substituant dans le cycle benzénique.



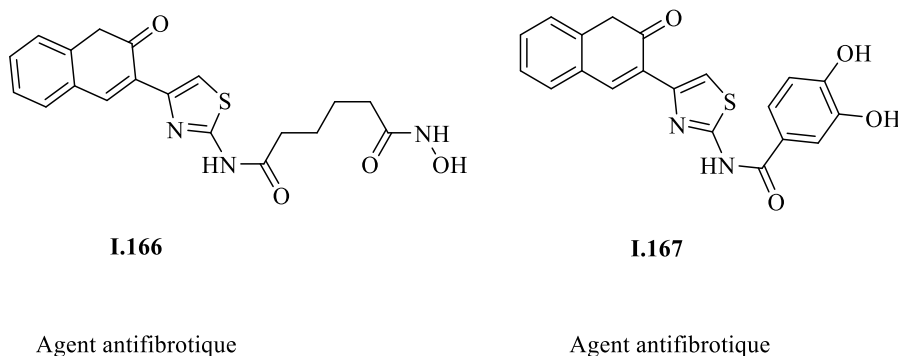
**I.165**

agent anti hCA I ( $IC_{50} = 3.13 \mu$ M) et hCA II ( $IC_{50} = 2.65 \mu$ M)

**Figure I.12** : Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique.

### I.3.2.3 Les coumarylthiazoles comme agents antifibrotiques :

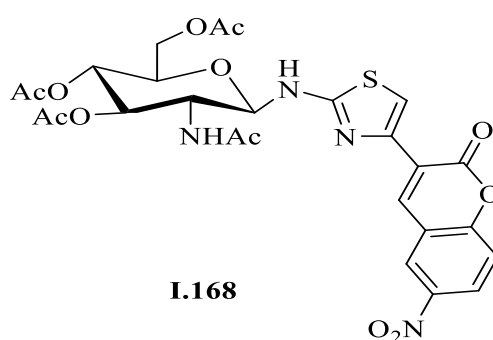
En 2019, Viviana et al.<sup>99</sup> ont synthétisé une nouvelle série de coumarylthiazole substitué en position 6 (R = H, Br, OCH<sub>3</sub>). Leur activité inhibitrice *in vitro* contre les histones désacétylases (HDAC) a été évaluée. Des essais avec des fibroblastes cardiaques de rats nouveau-nés ont démontré de faibles effets cytotoxiques pour tous les composés. Les composés **I.166** et **I.167** montrent une inhibition significative de la prolifération. Ces résultats confirment que les dérivés des séries **I.166** et **I.167** pourraient être considérés comme des pistes pour développer des médicaments à forte activité antifibrosante. Ils sont également en totale cohérence avec les rapports publiés où les inhibiteurs d'HDAC pourraient être des outils pharmacologiques utiles pour prévenir le développement de la fibrose cardiaque.



**Figure I.13 :** Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité antifibrotique.

### I.3.2.4 Les coumarylthiazoles comme agents anti-acétyl-cholinestérase:

En 2020, You-XianWang et al.<sup>21</sup> ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de glycosyl-coumarylthiazole dans des conditions simples et douces. Tous les produits présentaient une activité inhibitrice *in vitro* de l'AChE, supérieure à celle du chlorhydrate de glucosamine. Le composé **I.168** a montré la meilleure activité avec un taux d'inhibition de l'AChE *in vitro* de 58 % et une valeur  $IC_{50}$  de  $12 \pm 0,38 \mu\text{g/mL}$ .



Agent anti AChE CMI =  $12_{+0.38} \mu\text{g/mL}$

**Figure I.14 :** Dérivés de coumarylthiazole possédant une activité anti-acétyl cholinestérase.

- **Conclusion :**

Cette étude bibliographique, qui est loin d'être exhaustive, nous a permis de présenter et de définir les réactions à multi-composants, de par leur respect de quelques-uns de ces principes. Ceci nous a permis d'introduire la réaction de Kabachnik-Fields comme outil principal de notre travail.

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue quelques composés contenant le motif  $\alpha$ -aminophosphonate 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 génère des activités biologiques diverses et très intéressantes.

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

D'autre part, cette étude bibliographique nous a permis d'exposer l'intérêt biologique des dérivés de la coumarylthiazole qui a présenté une richesse très importante dans le domaine pharmaceutique. Aussi, les modifications de structure de base de la coumarylthiazole ont permis la synthèse de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques, notamment celle antimicrobienne. Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés de la coumarylthiazole ont été rapportées dans la littérature.

Nous avons terminé notre étude bibliographique par un aperçu sur l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction de Kabachnik-Fields en tant qu'aussi bien solvant que catalyseur.

Il est donc à prévoir que la combinaison de dérivés de coumarylthiazole avec le motif  $\alpha$ -amino-phosphonate peut conduire à de bons agents antibactériens et antifongiques.

Ceci nous a permis de penser à synthétiser et à caractériser de nouvelles molécules dérivées d' $\alpha$ -aminophosphonates qui seront présentées dans ce qui suit (le II), et ensuite, on étudiera leurs activités antimicrobiennes.

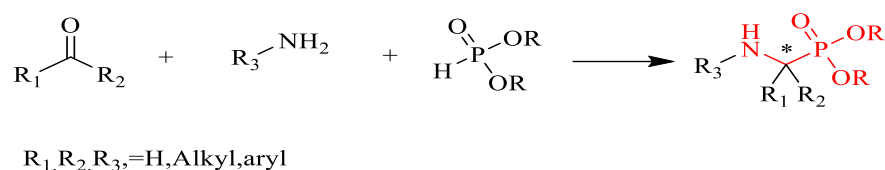
## II. Résultats et discussion :

### • Introduction :

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

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouvelles familles d' $\alpha$ -amino-phosphonates en incorporant un pharmacophore très important à savoir l'hétérocycle coumarylthiazole via la réaction de Kabachnik–Fields à multi-composant, ou communément appelée "one pot", en utilisant un catalyseur de type liquide ionique tel que le tri-éthyle ammonium acétate (TEAA) sous ultrasons.

La réaction de Kabachnik-Fields est l'une des plus simples approches les plus pratiques pour la synthèse des produits susnommés. Celle-ci implique la condensation de trois composants : une amine primaire, un composé carbonylé et un dialkyle phosphite (**Schéma II.1**).



**Schéma II.1** : Réaction générale de Kabachnik-Fields

Ce type de réaction nécessite généralement divers catalyseurs tels que :  $\text{TaCl}_5\text{-SiO}_2$ <sup>61</sup>,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ <sup>100</sup>,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ <sup>101</sup>,  $\text{PEG-SO}_3\text{H}$ <sup>102</sup>,  $\text{SnCl}_2$ <sup>103</sup>,  $\text{TiO}_2$ <sup>104</sup>,  $\text{SiO}_2/\text{AlCl}_3$ <sup>105</sup>. Cependant, beaucoup de ces catalyseurs se sont avérés très coûteux et même parfois toxiques. Quant à l'utilisation des solvants<sup>106</sup> le chercheur est obligé de travailler à des températures très élevées. Pour notre part, nous nous sommes proposé de réaliser des synthèses selon des méthodes propres et efficaces en respectant les principes de la chimie verte. Pour cela le procédé de la sonochimie est le plus moderne en ce qui concerne le volet de la synthèse organique.

L'emploi des liquides ioniques (LI) comme catalyseurs dans la synthèse des  $\alpha$ -amino-phosphonates est peu décrite dans la littérature, et surtout pour ceux qui sont préparés au laboratoire. De ce fait, nous envisageons d'élaborer cette réaction sous des



conditions exemptes de solvants et avec un LI, en l'occurrence le TEAA, facile à préparer au niveau de notre laboratoire.

Nous avons finalement appliqué la réaction de Kabachnik- Fields avec les dérivés d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, parmi eux les deux aldéhydes hétérocycliques (2-formyl-pyrole et 3-formyl-chromène), le 2-amino-coumarylthiazole et le tri-éthyle phosphite pour accéder à une nouvelle série d' $\alpha$ -aminophosphonates multifonctionnelle et pour objectif l'étude de leurs activités biologiques.

## II.1. Préparation des nouveaux $\alpha$ -amino-phosphonates :

Dans le but de synthétiser de nouvelles molécules bioactives dans les conditions citées ci-dessus, et en respectant les principes de la chimie verte, nous avons effectivement suggéré cette stratégie pour la synthèse de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -amino-phosphonates contenant le motif coumarylthiazole.

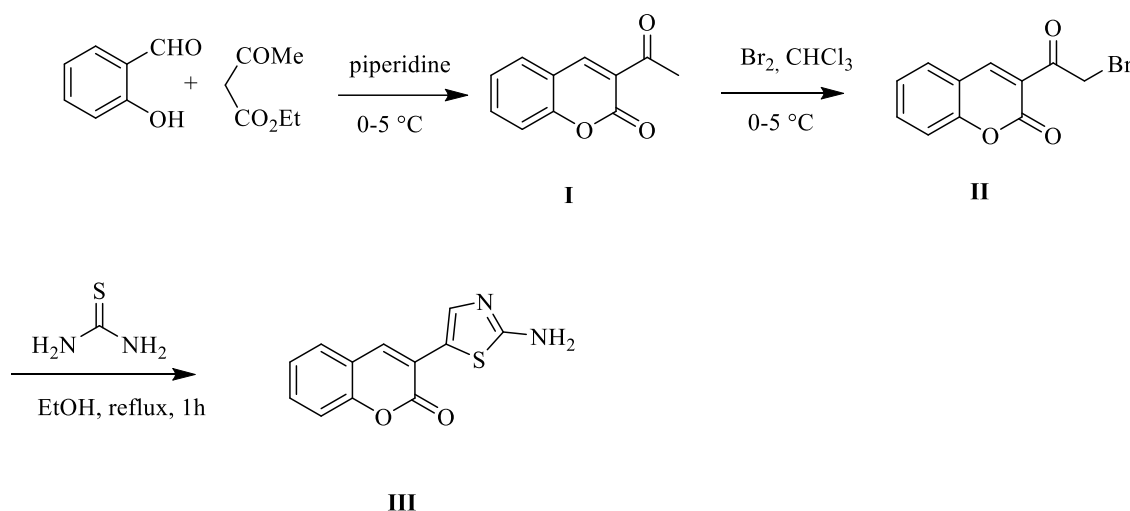
La synthèse a été réalisée en deux parties principales, la première consiste en la préparation du pharmacophore coumarylthiazole qui s'étale en trois étapes, et la deuxième partie comprend la réaction one pot de Kabachnik – Fields entre ces trois composants pour aboutir aux  $\alpha$ -aminophosphonates attendus (**schéma II.2**).

### II.1.1. Elaboration du produit de départ le 2-amino-coumarylthiazole, la [3-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl) coumarine] (III) :

La synthèse de ce précurseur nécessite trois étapes successives :

- La première débute par la formation du 3- acétylcoumarine **I** qui est obtenu à partir de la condensation du salicylaldéhyde ou aldéhyde salicylique et l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol à une température avoisinant 0-5°C en présence d'une quantité catalytique de pipéridine.
- La deuxième étape concerne la synthèse du précurseur 3-(2- bromoacetyl)-2H-chromen-2-one **II** à partir de la réaction de bromation de 3- acétylcoumarin **I** dans le chloroforme à 0°C durant 15 minutes.
- Nous obtenons finalement le 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one **III** dûment préparé à partir de la condensation du 3-(2- bromoacetyl)-2H-chromen-2-one **II** et du thiourée à reflux de l'éthanol.

Le produit désiré est obtenu sous forme de poudre jaune avec un excellent rendement de 90 % sans avoir recours à la recristallisation ou autre technique de purification.



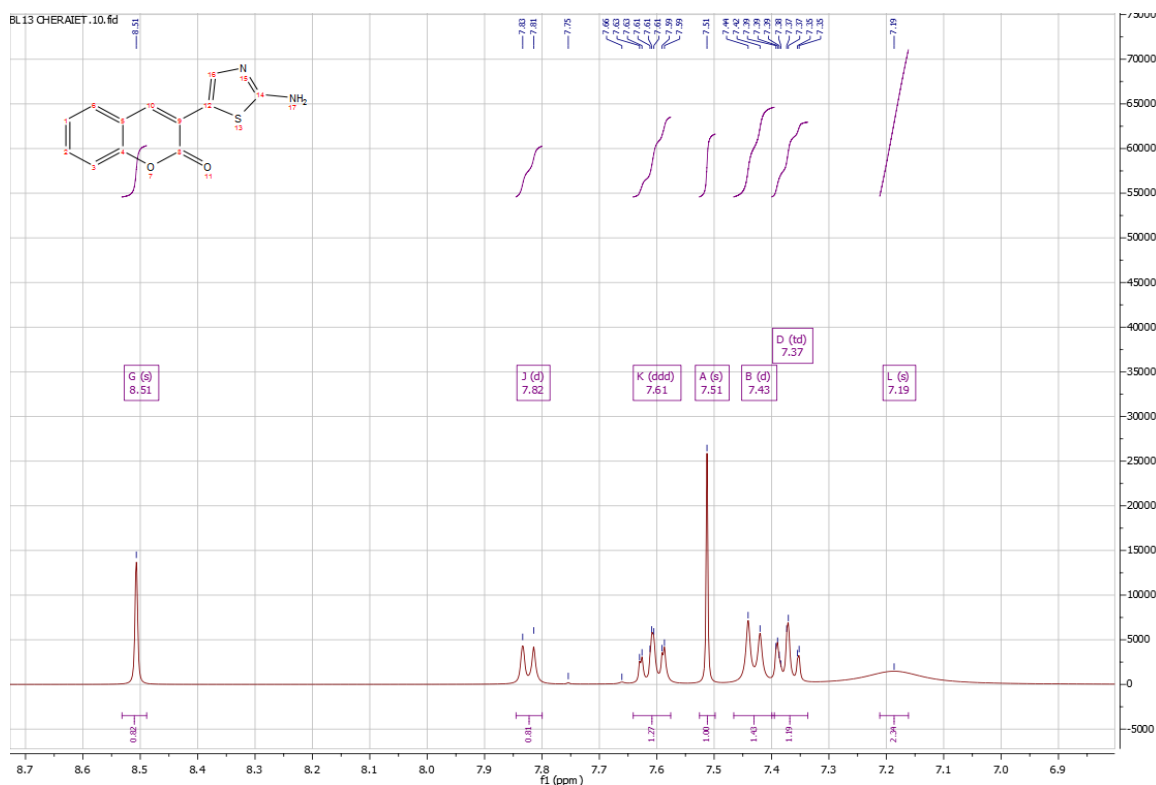
**Schéma II.2** : Synthèse du 2-amino-coumarylthiazole.

- **Etude spectrale:**

La structure du composé synthétisé **III** a été identifiée par les méthodes spectroscopiques de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D : HSQC et HMBC.

L'analyse des spectres RMN du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) du composé **III** montre les trois signaux caractéristiques attendus, à savoir la présence d'un singulet large vers  $\delta = 7,20$  ppm correspondant aux deux protons de la fonction amine ( $\text{NH}_2$ ) et un autre signal sous la forme d'un singulet vers  $\delta = 7,50$  ppm que l'on attribue au seul proton du cycle thiazolique ( $=\text{C}-\text{H}$ ), ce pic confirme que la cyclisation intramoléculaire a bien eu lieu et par de là même la formation du thiazole. Le singulet du proton placé sur le carbone-4 du cycle coumarine ( $=\text{C}-\text{H}$ ) résonne vers les champs faibles à  $\delta = 8,50$  ppm.

Les protons aromatiques du cycle benzénique de la coumarine voient leurs signaux apparaître dans la zone habituelle entre 7,30 et 7,85 ppm (**Figure II.1**).



**Figure II.1:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2-amino-coumarylthiazole.

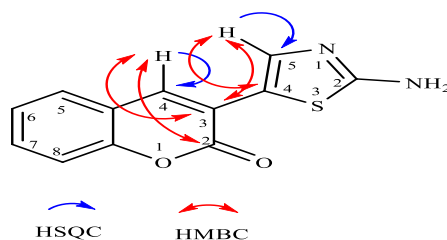
En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), l'analyse des spectres du composé montre l'existence de deux pics liés aux deux carbones du cycle du thiazole apparaissant vers  $\delta = 131,45$  et  $\delta = 109,18$  ppm. Le signal du carbone-4 de la coumarine apparaît vers  $\delta = 138,60$  ppm, quant à l'existence d'un déplacement chimique à champs faible, à 159,20 ppm, qui ne peut être attribué qu'au carbonyle de la fonction lactone. Les carbones du cycle benzénique sont très déblindés et se trouvent dans l'intervalle [116,30 et 152,65] ppm,

L'analyse des résultats spectroscopiques (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ) montre que la structure proposée est conforme à celle attendue. De même, ces résultats sont en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature.

La structure du composé **III** est bien confirmée par la spectroscopie de la RMN 2D, en l'occurrence HSQC et HMBC avec les différentes attributions proton-carbone. Avec le spectre HSQC nous distinguons l'existence de corrélations vicinales (C-H, 1-2), à savoir la corrélation (7,52 ; 106,59) attribuée à la corrélation 1-2 (C<sub>5</sub>-H) du cycle thiazole. La corrélation (8,50 ; 136,10) correspond à celle du 1-2 (C<sub>4</sub>-H) du cycle coumarine. L'absence d'une corrélation liée aux deux protons de la fonction amine du

cycle thiazole vers  $\delta = 7,20$  ppm atteste que ces deux protons sont portés par un hétéroatome.

Le spectre HMBC indique les corrélations C-H **1-3** et **1-4**. Le proton éthylénique du thiazole montre deux corrélations **1-4** (7,51 ; 141,81) et (7,52 ; 166,35) avec les carbones C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H des cycles coumarine et thiazole respectifs. Le proton du cycle coumarine présente une corrélation 1-3 (8,51 ; 141,83) lié au C<sub>3</sub>-H, et la corrélation 1-4 (8,52 ; 157,59) avec le carbone de carbonyle du cycle lactone (**Figure II.2**).



**Figure II.2:** Les corrélations HSQC et HMBC du composé III.

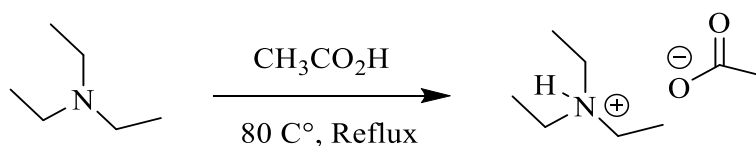
## II.1.2. Préparation du liquide ionique tri-éthyle ammonium acétate (TEAA) :

### II.1.2.1. Généralités sur le TEAA :

Le TEAA est un agent tampon volatil qui, lorsqu'il est dilué dans l'eau maintient son pH à environ 7. Le TEAA est stable à l'air et dans l'eau, facile à synthétiser à partir de la tri-éthyle amine et de l'acide acétique et il est relativement à bon marché par rapport à d'autres liquides ioniques. La stabilité thermique du TEAA est très élevée et il reste stable jusqu'à la température pouvant atteindre les 150 C°. À l'état pur il est liquide à température ambiante et est de couleur jaunâtre.

### II.1.2.2. Préparation du liquide ionique TEAA :

En nous basant sur des travaux décrits dans la littérature<sup>107</sup>, nous avons préparé le TEAA par la réaction entre la triéthylamine et l'acide acétique en quantité équimolaire à 80°C pendant 2h. Le LI a été récupéré avec un excellent rendement (97%) sous la forme d'un liquide jaune clair (**Schéma II.3**).



**Schéma II.3:** Réaction de formation de TEAA.

### II.1.2.3. Propriétés générales du TEAA :

**Tableau II.1:** Propriétés générales du TEAA

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

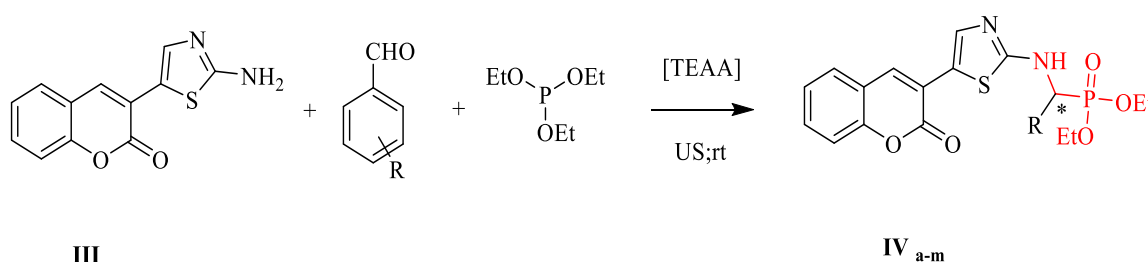
### II.1.2.4. Données spectroscopiques sur TEAA :

RMN  $^1\text{H}$ :

( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 ppm (t, 9H), 1.47 ppm (s, 3H), 2.58 ppm (m, 6H), 11.00 ppm (s, 1H).

## II.2. Synthèse des coumaryl-thiazole $\alpha$ -amino-phosphonates :

La synthèse de ces nouveaux  $\alpha$ -amino-phosphonates s'effectue exclusivement à partir de la réaction (one pot) de Kabachnik – Fields en introduisant le 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one (III) avec un aldéhyde aromatique différemment substitué et le triéthylphosphite en quantité équimolaire en présence d'un catalyseur de type liquide ionique [TEAA] dans un bain à ultrasons à température ambiante. Nous obtenons le produit attendu en un temps court avec un très bon rendement entre 65 et 92 % (Schéma II.4).



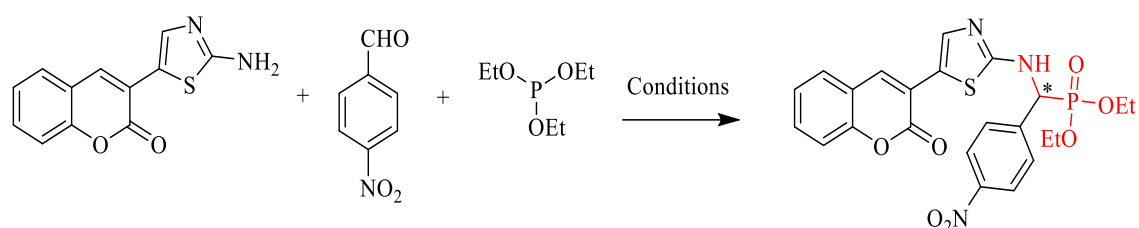
**Schéma II.4:** Synthèse des nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates (IV)<sub>a-m</sub>.

### II.2.1. Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des $\alpha$ -amino-phosphonates :

Comme nous l'avons déjà indiqué préalablement, la réaction de Kabachnik-Fields dépend fortement des catalyseurs, ainsi que des réactifs et des solvants utilisés. Plusieurs conditions expérimentales ont été mises au point pour développer cette réaction, c'est pourquoi nous avons essayé d'adapter des conditions opératoires appropriées. La recherche des conditions optimales a été menée avec les dérivés de

l'aldéhyde aromatique ou hétérocyclique avec le 3-(2-amino-thiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one en présence de triéthylphosphite et en faisant varier à chaque fois le catalyseur, ainsi que le solvant et la température.

Nous avons décidé de mener une réaction modèle de Kabachnik – Fields (one pot) en premier lieu en mettant en jeu le 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one, le *para*-nitrobenzaldéhyde et le triéthylphosphite en quantité équimolaire sous différentes conditions réactionnelles (**schéma II.5**).



**Schéma II.5:** Réaction modèle de Kabachnik – Fields.

Au départ, nous avons réalisé la réaction dans des conditions classiques en présence de différents solvants à reflux et parfois en absence de ceux-ci (**tableau II.2**). Les résultats ainsi obtenus montrent que les solvants avec le reflux n'ont aucune incidence sur le déroulement de la réaction, et généralement le rendement varie entre 0-30% (entrée 1-4).

Pour vérifier le bon déroulement de la réaction de Kabachnik – Fields nous nous sommes proposés d'utiliser un catalyseur de type liquide ionique, synthétisé au sein de laboratoire, avec un caractère acido-basique selon Brønsted [TEAA]. Nous nous sommes aperçus que ce catalyseur a un effet remarquable sur l'évolution de la réaction et les rendements trouvés avoisinent les 50% (entrée 5).

Nous avons de ce fait voulu améliorer ces résultats. Pour cela nous avons essayé cette fois-ci d'utiliser le liquide ionique [TEAA] comme catalyseur et à la fois comme solvant, au moyen d'un appareil à ultrasons. Nous avons constaté que le [TEAA] permet en effet, d'obtenir une remarquable évolution de la réaction avec des rendements excellents (92%) au bout d'une dizaine de minutes (entrée 6).

Afin de montrer l'efficacité du [TEAA] comme catalyseur dans la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates, nous citerons les résultats obtenus avec un autre liquide ionique qui a le même caractère que le [TEAA], en l'occurrence le bromure de

triéthylammonium [TEAB]. Les résultats ont confirmé que l'emploi du [TEAA] est encore plus efficace. Les résultats sont mentionnés dans le **Tableau II.2**.

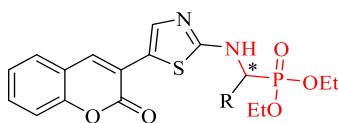
L'utilisation de ce liquide ionique [TEAA] dans ces conditions réactionnelles aboutit au produit attendu avec un minimum de temps sans avoir recours à un solvant organique. D'autre part, les résultats obtenus lors de cette réaction nous ont incités à tenter la réaction avec d'autres dérivés d'aldéhyde afin d'obtenir une série de produits.

**Tableau II.2:** Optimisations des conditions réactionnelles.

Entrée	Conditions réactionnel	temps (min)	Rendement (%)
1	CH <sub>3</sub> CN, reflux, sans catalyseur	120	Pas de réaction
2	PhCH <sub>3</sub> , reflux, sans catalyseur	120	Pas de réaction
3	THF, reflux, sans catalyseur	120	10
4	EtOH, reflux, sans catalyseur	120	30
5	EtOH / TEAA. reflux	120	52
6	TEAA / US, rt	10	<b>92</b>
7	TEAB / US, rt	60	20

### II.2.2. Synthèses des coumarylthiazoles $\alpha$ -amino-phosphonates dans des conditions optimisées :

Etant donné les résultats obtenus, et afin de confirmer l'efficacité du liquide ionique et celle de l'irradiation ultrasonique sur la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates, nous avons décidé d'effectuer la réaction de Kabachnik- Fields dans un milieu respectueux de l'environnement et dans les meilleures aptitudes possibles (rendements et temps réduits). Après avoir mis en évidence les conditions optimales de la réaction, nous avons étendu notre étude en faisant réagir divers dérivés de l'aldéhyde aromatique et hétérocyclique respectifs avec le 2-amino-coumarylthiazole III. Nous avons ainsi opté pour la synthèse d'une série d' $\alpha$ -aminophosphonates. Nous avons remarqué que les produits de départ sont totalement consommés dans la réaction sous irradiation à ultrasons, avec le [TEAA], et que nous avons atteint d'excellents rendements avec un temps de réaction très réduit. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau II.3**.

**Tableau II.3:** Synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates dans le liquide ionique [TEAA].IV<sub>a-m</sub>

US / TEAA				
Composé	R	temps (min)	rendement (%)	m.p. (°C)
IV <sub>a</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	83	204-205,7
IV <sub>b</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	75	221,3-222
IV <sub>c</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	82	243,4-244,2
IV <sub>d</sub>	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	87	184-188
IV <sub>e</sub>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	65	262-263
IV <sub>f</sub>	3-OMe-4OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	150	73	212-213
IV <sub>g</sub>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	90	215,4-216,6
IV <sub>h</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	75	193,5-194,4
IV <sub>i</sub>	3-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	69	228,9-229
IV <sub>j</sub>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	120	76	236,8-237
IV <sub>k</sub>	4-N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	180	65	207,1-208,3
IV <sub>l</sub>	2-pyrole	25	92	210,5-211,4
IV <sub>m</sub>	3-chromène	30	91	213,1-214,2

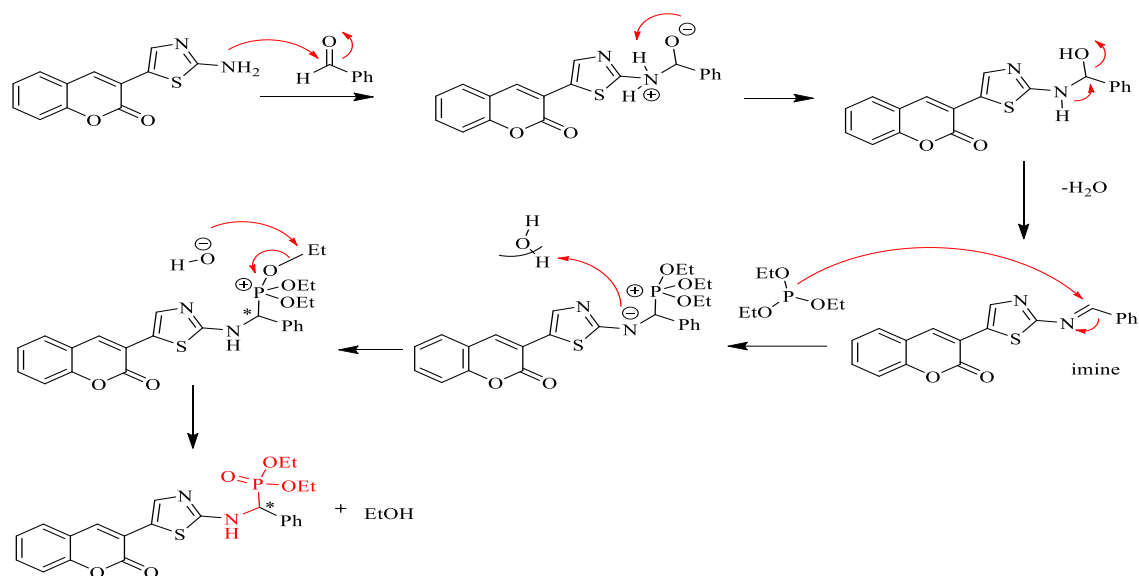
Conditions: aldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (1 mmol), ILs (triéthyl ammonium acétate) (1 mL), 40 kHz.

### II.2.3. Mécanisme réactionnel proposé :

Nous savons que les effets sonores rendent l'atome de carbone du groupement carbonyle de la fonction aldéhyde un site électrophile, ce qui le rend plus à même d'une attaque nucléophile par les doublets libres de l'atome d'azote de la fonction amine. Dans notre cas, l'hétérocycle thiazole qui a une fonction amine en position-2 le rend plus nucléophile, et permet l'attaque sur le carbone électrophile pour obtenir une imine après déshydratation. Cette imine pourra être attaquée à son tour par le doublet



libre de l'atome du phosphore pour former l' $\alpha$ -aminophosphonate après l'élimination d'une molécule d'éthanol (schéma II.6).



**Schéma II.6:** Mécanisme réactionnel proposée pour la formation des  $\alpha$ -aminophosphonates.

#### II.2.4. Caractérisation spectroscopique :

Les structures des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés au laboratoire ont été identifiées par les méthodes de caractérisation spectroscopiques usuelles : RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , RMN 2D : HSQC et HMBC, IR et analyses élémentaires.

En spectre RMN  $^1\text{H}$ , les dérivés des  $\alpha$ -amino-phosphonates sont caractérisés par la disparition du pic relatif au proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons caractéristiques du motif  $\alpha$ -amino-phosphonates.

L'analyse spectroscopique RMN  $^1\text{H}$  de toutes les nouvelles structures des  $\alpha$ -aminophosphonates est caractérisée par l'apparition de deux triplets correspondant aux protons méthyliques du groupement éthoxy- ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) qui résonnent entre 1,00–1,25 ppm et un massif caractéristique des protons du groupement méthylène ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) dont les signaux varient entre 3,70-4,40 ppm.

Le proton correspondant au carbone asymétrique ( $^*\text{CH-NH}$ ) résonne sous la forme d'un doublet de doublet (dd) vers  $\delta = 5,55 - 6,50$  ppm avec une constante de couplage  $J = 9,50$  Hz et  $J_{\text{H-P}} = 20,50$  Hz, suite au couplage de ce proton avec le proton du groupement voisin  $\text{N-H}$  et avec le phosphore.

Un doublet de doublet (dd) apparaissant entre 8,20 – 9,90 ppm est le signal du proton porté par l'atome d'azote N-H, avec une constante de couplage  $J = 9,50$  Hz et  $J_{H-P} = 2,00$  Hz. Ceci découle du fait du couplage entre les protons du carbone asymétrique voisin (\*CH-NH) et celui-ci du phosphore. Quant aux protons du thiazole et de la coumarine leurs pics sortent respectivement vers  $\delta = 7,50$  ppm et  $\delta = 8,40$  ppm. Les protons aromatiques apparaissent pratiquement dans la zone habituelle entre 7,40 ppm et  $\delta = 8,30$  ppm, selon la position et le nombre de substituants de chaque composé (Figure II.3).

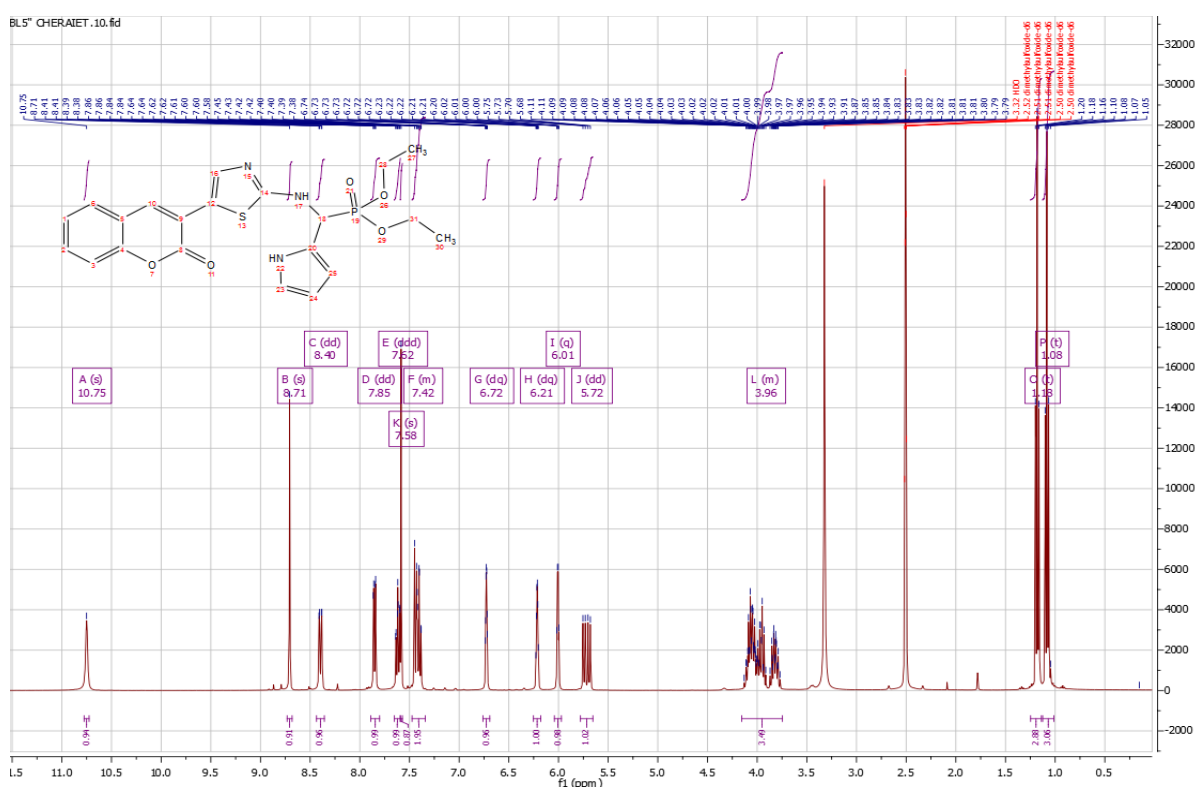
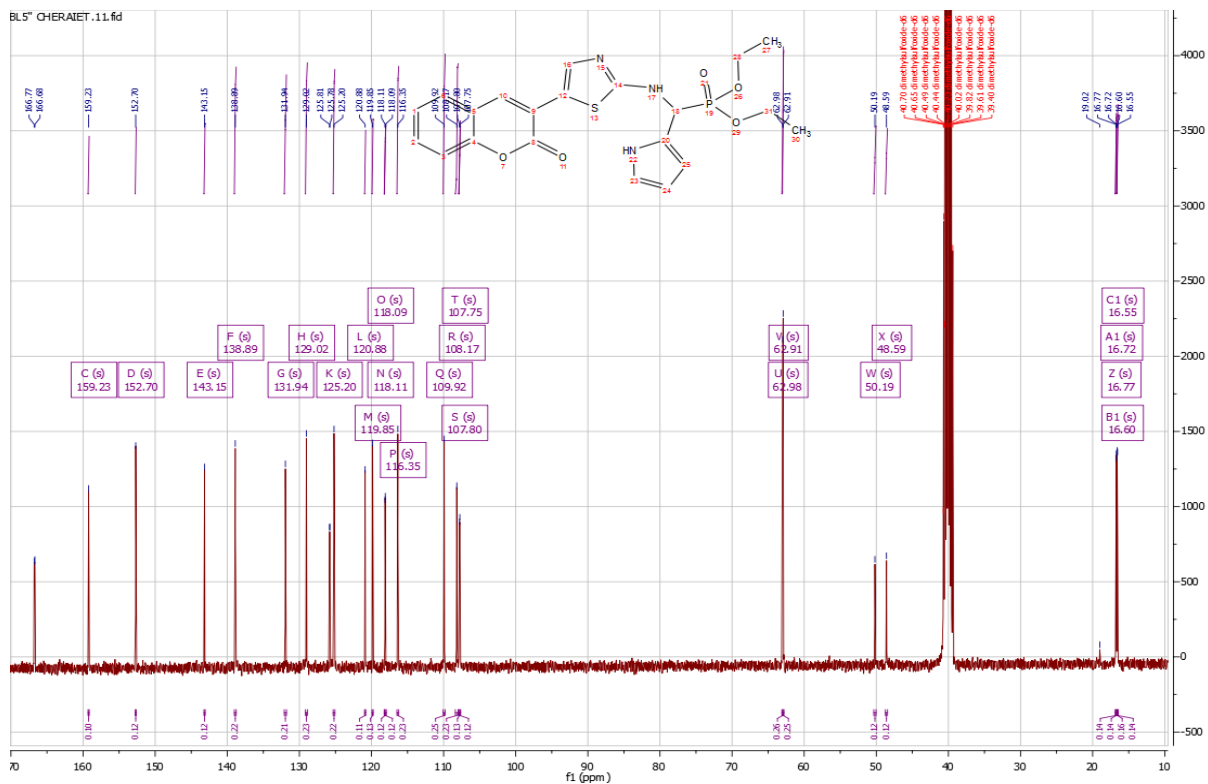
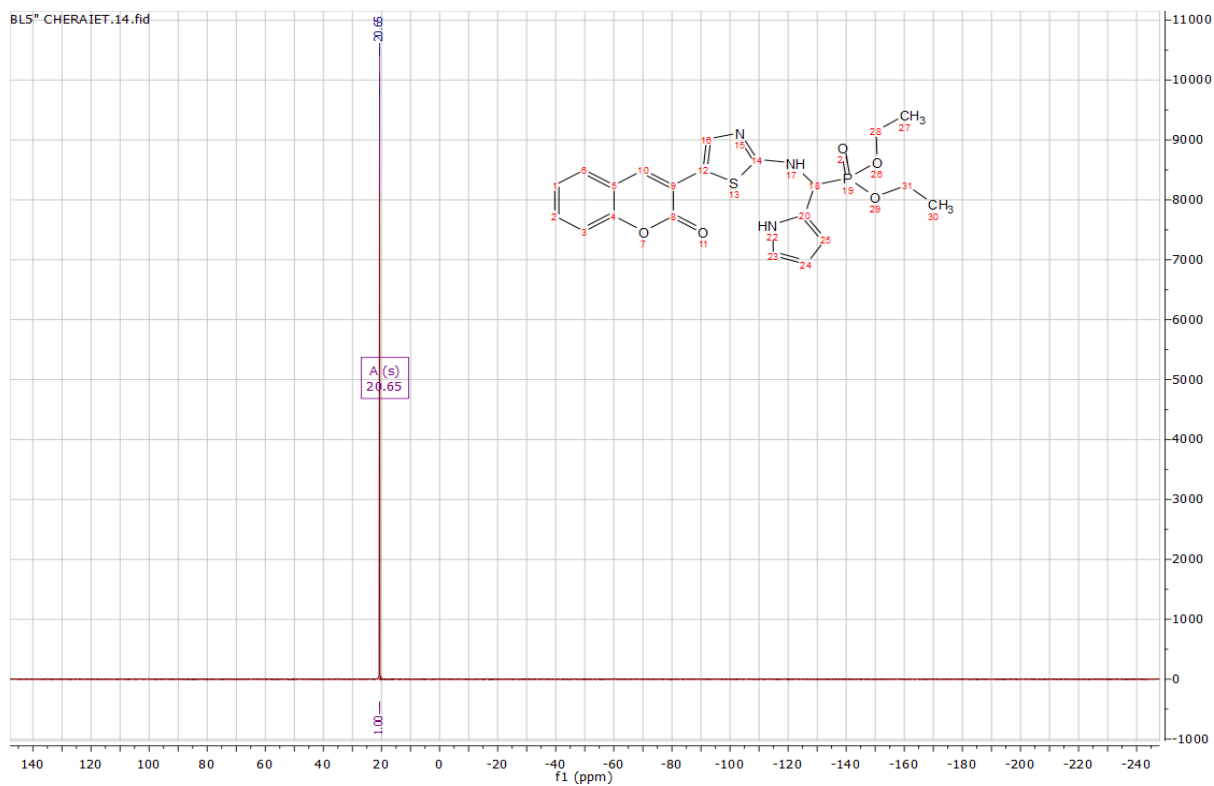
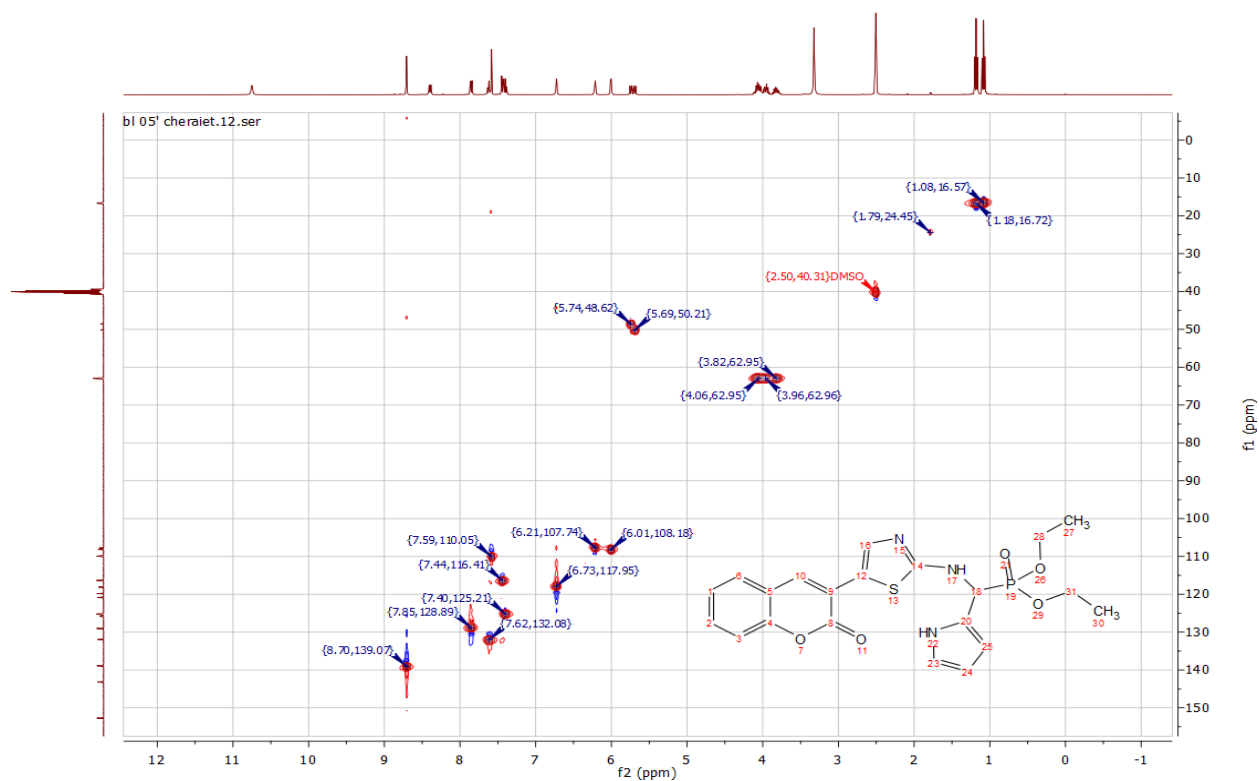
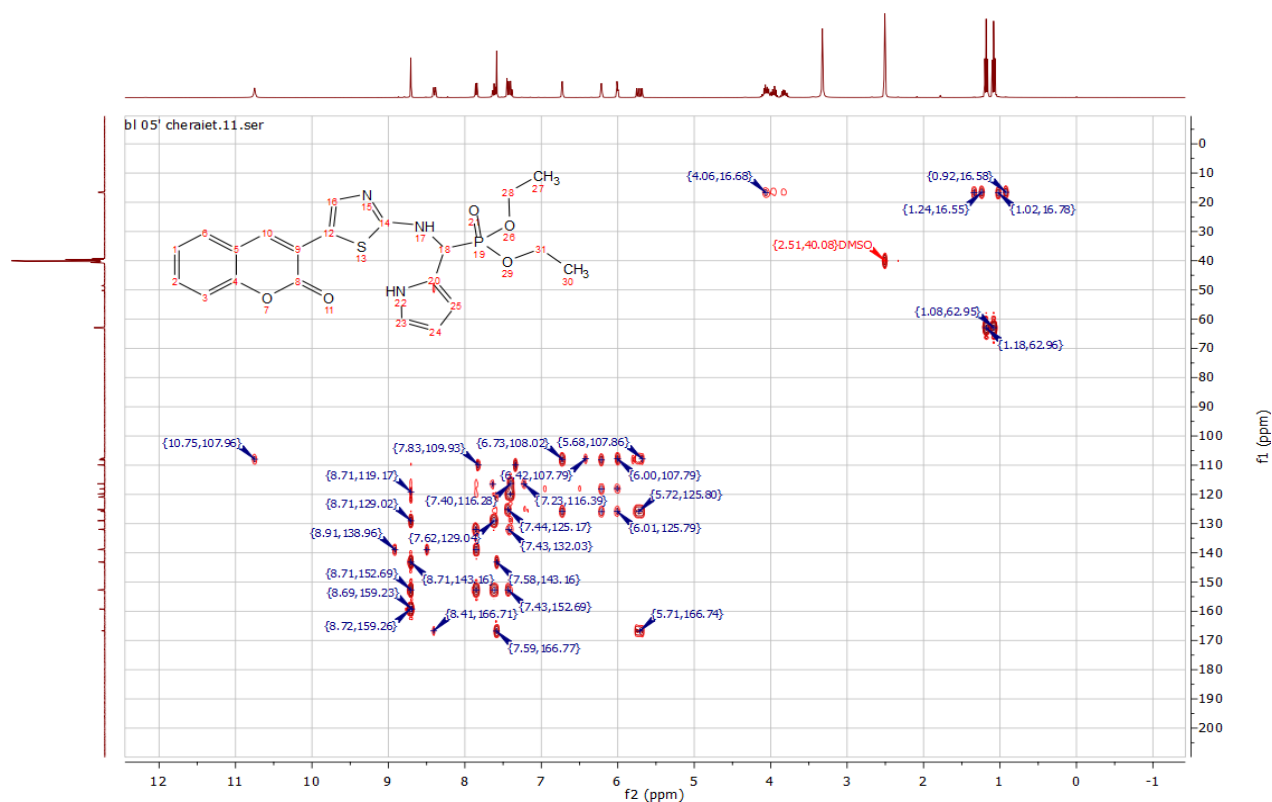


Figure II.3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit IV<sub>1</sub>.

Figure II.4 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du produit IV<sub>1</sub>.Figure II.5 : Spectre RMN <sup>31</sup>P du produit IV<sub>1</sub>.

Figure II.6 : Spectre RMN HSQC du produit IV<sub>1</sub>.Figure II.7 : Spectre RMN HMBC du produit IV<sub>1</sub>.

L'analyse spectroscopique de la RMN du carbone-13 de tous les nouveaux composés  $\alpha$ -amino-phosphonates précise bien la présence de nouveaux signaux caractéristiques des atomes de carbone du groupement phosphonate vers 16 ppm et 63 ppm ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) et méthylène ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ) respectivement. L'apparition d'un pic du carbone asymétrique  $\text{P-C}^*\text{H}$  vers 53,70 ppm, confirme bien de la proximité du phosphore. Le carbone du carbonyle de la lactone apparaît raisonnablement vers 159 ppm.

Les carbones des cycles aromatiques des  $\alpha$ -amino-phosphonates présentent des pics caractéristiques entre 110 ppm et 140 ppm.

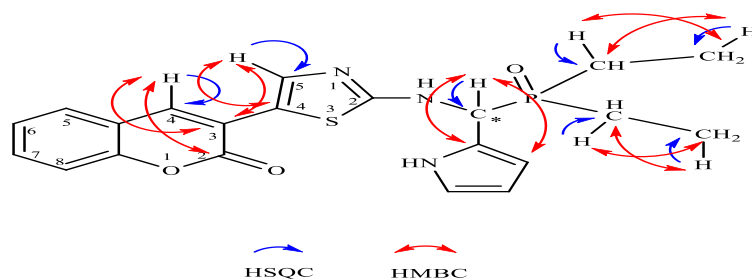
Spectroscopie RMN  $^{31}\text{P}$  : la structure des  $\alpha$ -amino-phosphonates est confirmée par la présence d'un pic vers 20 ppm correspondant au groupement phosphonate.

Spectroscopie RMN 2D HSQC et HMBC : l'attribution relative du proton-carbone a été déterminée par une série d'expériences de RMN 2D, HSQC et HMBC (400 MHz). Le spectre HSQC en mode 2D confirme les corrélations vicinales (corrélation C-H 1-2) et le mode HMBC indique les corrélations C-H 1-3 et 1-4.

Selon le spectre HSQC du composé **IV**<sub>1</sub> (voir tableau II. 3), les groupements éthoxy ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) montre deux corrélations (1,10 ; 14,95) et (1,20 ; 15,10) attribuées à 1-2, ainsi que, l'existence des trois corrélations 1-2 à (3,80 ; 61,30), (4,00 ; 61,30), (4,05 ; 61,30) liées au groupement méthylène ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ) du motif phosphonate.

Les deux corrélations (5,75 ; 47,00), (5,70 ; 48,60) correspondent à celle du 1-2 du carbone asymétrique ( $^*\underline{\text{C}}\text{H-NH}$ ). L'absence d'une corrélation liée au proton de la fonction amine ( $-\underline{\text{N}}\text{H}-$ ) vers 8.20 ppm atteste que ce proton est porté par un hétéroatome. En se basant au spectre HMBC, les corrélations (1,10 ; 61,30) et (1,20 ; 61,30) attribuées à celle du 1-3 des protons éthoxy du méthyle ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) avec les atomes du carbone du groupement méthylène ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ) du motif phosphonate. Les protons du groupement méthylène ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ) présentent la corrélation (4,10 ; 15,10) correspond à celle du 1-3 avec les atomes des carbones éthoxy ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ).

Le proton du carbone asymétrique ( $^*\underline{\text{C}}\text{H-NH}$ ) présente une corrélation 1-3 (5,75 ; 124,20) avec une autre qui est de 1-4 (5,60 ; 106,25) avec les carbones en ortho- du cycle benzénique et en position-2 et -3 du cycle pyrrolique (**Figure II.4**).



**Figure II.8:** Les corrélations HSQC et HMBC du composé IV<sub>1</sub>.

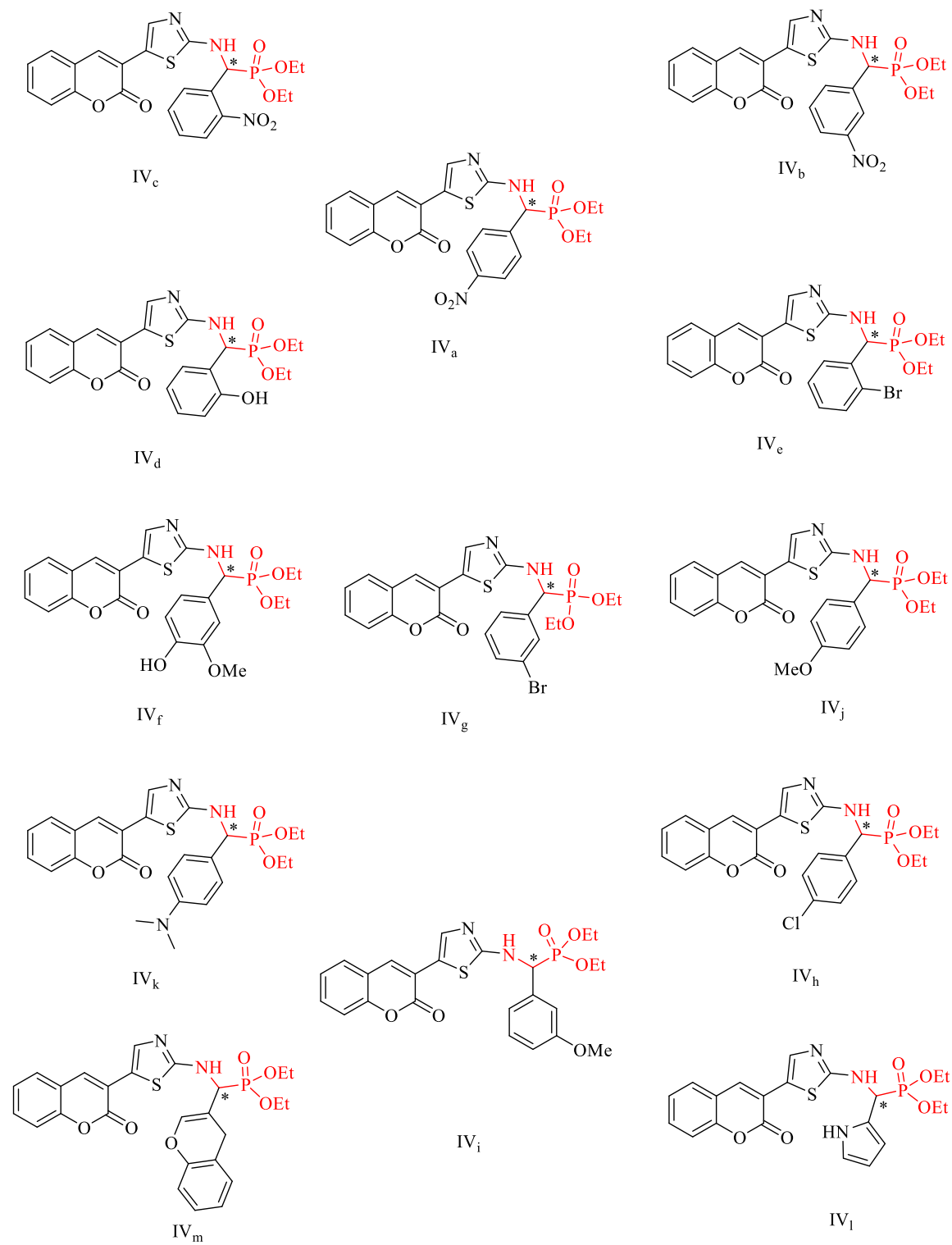
L'analyse spectroscopique à Infrarouge montre que tous les composés que nous avons synthétisés, présentent des bandes d'absorption des groupements fonctionnels: Une bande d'absorption de  $3420\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement NH, et une bande d'élongation à  $1720\text{ cm}^{-1}$  qui est celle du groupement carbonyle de la lactone de la coumarine. Une bande à  $1540\text{ cm}^{-1}$  qui correspond au groupement imine (C=N) engagé dans le cycle thiazolique. Une autre bande vers  $1230\text{ cm}^{-1}$  liée au groupement (P=O) du phosphonate.

La présence des cycles aromatiques est confirmée par les bandes harmoniques entre  $1750\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ .

Toutes ces analyses spectroscopiques confirment aisément les structures des dérivés  $\alpha$ -amino-phosphonates (IV) a-m recherchées dans cette étude.

## II.3. Etude expérimentale

Structure des  $\alpha$ -aminophosphonates  $IV_{a-m}$  synthétisés.



### II.3.1. Notes techniques :

Les solvants ou réactifs anhydres utilisés au cours des différentes réactions sont fournis par SIGMA-ALDRICH, Merck et Fluka.

### II.3.2. Appareillage et techniques d'analyses :

#### ▪ Chromatographie :

Les réactions ont été suivies par chromatographie analytique sur couche mince (CCM) (plaques en aluminium recouvertes par de la silice type Merck 60 F254 (250 mm)). Tous les produits synthétisés ont été révélés par le rayonnement UV-(254 nm) surtout pour les produits contenant des chromophores en utilisant une solution éthanol / ninhydrine.

#### ▪ Point de fusion :

Tous les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Buchi-Melting Point B-545, non corrigés.

#### ▪ Spectroscopie infrarouge IR :

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un appareil spectromètre Perkin-Elmer FT-600, dont l'unité de fréquence d'absorption est exprimée en  $\text{cm}^{-1}$ . Les produits sous forme de poudre ont été mélangés avec le KBr et transformés en pastille sous l'action d'une pression.

#### ▪ Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire RMN :

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , HSQC et HMBC sont enregistrés sur un appareil Bruker-400 MHz, (400 MHz pour  $^1\text{H}$ , 101 MHz pour  $^{13}\text{C}$  et 162 MHz pour  $^{31}\text{P}$ ). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés par partie par million (ppm) en utilisant le DMSO- $d_6$  comme solvant résiduel,  $\text{CDCl}_3$  utilisé comme référence interne pour la RMN du  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ .

#### ▪ Ultrason :

Les réactions ont été passées dans un bain ultrasonique FUNGILAB de fréquence 40 KHz et de puissance 250W.



**II.3.3. Mode opératoire du 3-acétylcoumarine I:**

La 3-acétylcoumarine **I** a été préparée selon les méthodes décrites dans la littérature<sup>108</sup>. Un mélange de salicyaldéhyde (1 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle (1,2 mmol) a été refroidi et maintenu à 0-5 °C, et ensuite quelques gouttes de pipéridine ont été ajoutées sous agitation continue. Le mélange réactionnel a réagi pendant une nuit, entraînant la formation d'un solide de couleur jaune qui a été lavé avec de l'éther di-éthylique et on a procédé à la purification par recristallisation (EtOH / CHCl<sub>3</sub>) 1: 3 le mélange a donné l'acétylcoumarine **I** sous la forme de fines aiguilles jaunes avec de très bons rendements.

**II.3.4. Mode opératoire du 3-(bromoacétyl)- coumarine II:**

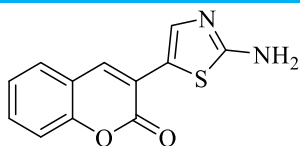
La 3-(bromoacetyl)-coumarine **II** a été préparée par les méthodes décrites dans la littérature<sup>109</sup>, 10 mmol de la 3-acétylcoumarine **I** ont été dissoutes dans 20 ml de chloroforme puis on ajoute goutte à goutte une solution de brome (10 mmol) le tout sous agitation constante pendant 15 minutes. Le mélange est ensuite chauffé pendant 20 min dans un bain-marie pour expulser la majorité du HBr formé. Le solide ainsi obtenu est lavé avec de l'éther. La purification par recristallisation dans l'acide acétique glacial a donné la 3-(bromoacétyl)-coumarine **II** sous la forme d'aiguilles blanches brillantes avec de bons rendements.

**II.3.5. Mode opératoire de la 3-(2-amino-1,3- thiazol-4-yl) coumarine III:**

La 3- (2-amino-1,3-thiazol-4-yl) coumarine **III** a été préparée par condensation de la thiourée (5 mmol) et d'une solution de 3- (bromoacétyl) - coumarine **II** (5 mmol) dans de l'éthanol bouillant (20 ml), Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h, puis refroidi et neutralisé avec de l'ammoniaque aqueuse. Le solide obtenu a été filtré, lavé avec de l'éthanol sans recristallisation ou autre purification. Le produit est obtenu avec un excellent rendement (90%)<sup>110</sup>.

**Tableau II.4.: Caractéristiques physico-chimiques de la 3-(2-amino-1,3- thiazol-4-yl) coumarine III:**

Le 3-(2-amino-1,3- thiazol-4-yl) coumarine III



Masse molaire = 244.03g/mol ; Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S ;

Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.7 , dichlorométhane/méthanol (9.5:0.5) ; Rdt = 90 % ;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.93, 159.21, 152.66, 138.60, 131.94, 131.47, 129.14, 125.14, 120.87, 119.75, 116.71, 116.28, 109.18.

### II.3.6. Mode opératoire du tri-éthyle ammonium acétate [TEAA]:

Le tri-éthyle ammonium acétate (TEAA) a été facilement préparé à partir de la réaction entre la tri-éthylamine et l'acide acétique selon la méthode décrite dans littérature<sup>111</sup>. La synthèse du TEAA est réalisée dans un bicol de 250 mL immergé dans un bain-marie, équipé d'un réfrigérant et à reflux. 10 mmol d'acide acétique sont ajoutés à 10 mmol de triéthylamine goutte à goutte sous agitation constante et à une température de 70 °C pendant 1 h. Le mélange est chauffé jusqu'à 80 °C durant 2 h. Le TEAA est obtenu avec un rendement de 98%.

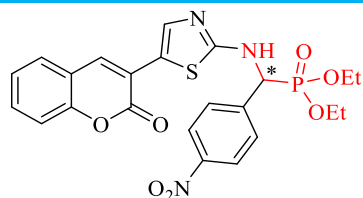
### II.3.7. Préparation des α-aminophosphonates IV<sub>a-m</sub>:

#### ▪ Mode opératoire général :

Dans un ballon de 10 mL, on introduit un mélange équimolaire d'aldéhyde et de 3-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl) coumarine III en présence de 1 mL du liquide ionique TEAA à température ambiante, 1 mmol de triéthylphosphite est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est plongé, dans un bain à ultrasons, selon un temps approprié. La réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction, 5 ml d'eau ont été ajoutés au mélange. Les composés IV<sub>a-m</sub> ont été obtenus avec un rendement qui avoisine 65 à 92%.

▪ **Caractéristiques physico-chimiques des  $\alpha$ -aminophosphonates IV<sub>a-m</sub>:**

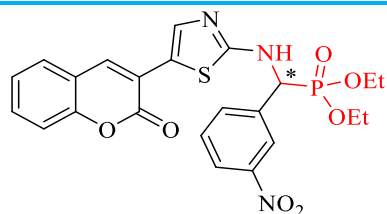
Le diethyl((4-nitrophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>a</sub>



Masse molaire = 515.09 g/mol ; Formule brute :

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>PS ; Aspect : poudre orange ; R<sub>f</sub> = 0.5, dichlorométhane/méthanol (9.5:0.5) ; Rdt = 83 % ; mp : 204-205.7 °C ; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3383.31, 1739.41, 1520.65, 1236.76. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.96 (dd, *J* = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (ddd, *J* = 7.8, 4.5, 1.8 Hz, 3H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 5.91 (dd, *J* = 22.7, 9.4 Hz, 1H), 4.20 – 3.86 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.38 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 11.4 Hz), 159.17, 152.70, 147.47 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.2 Hz), 144.85, 143.09, 139.14, 131.99, 129.92 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.4 Hz), 129.16, 125.14, 123.81 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.0 Hz), 120.72, 119.81, 116.31, 110.39, 63.48 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.9 Hz), 63.23 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.7 Hz), 55.79, 54.28, 16.72 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.3 Hz), 16.53 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.5 Hz). RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20.05. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>PS (%): C, 53.59; H, 4.30; N, 8.15. Found: C, 54.09; H, 4.12; N, 8.36.

Le diethyl((3-nitrophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>b</sub>

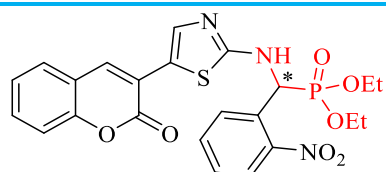


Masse molaire = 515.09 g/mol ; Formule brute :

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>PS ; Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.3, dichlorométhane/méthanol (9.5:0.5) ; Rdt = 75 % ; mp : 221.3-222 °C ; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3430.00, 1723.05, 1530.30, 1220.00 ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.98 (dd, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 –

8.52 (m, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.73 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 5.94 (dd,  $J = 22.1, 9.4$  Hz, 1H), 4.13 (ddd,  $J = 13.5, 9.5, 7.2$  Hz, 2H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 166.35$  (d,  $J_{C-P} = 11.3$  Hz), 159.17, 152.72, 148.18 (d,  $J_{C-P} = 2.3$  Hz), 143.13, 139.31 (d,  $J_{C-P} = 24.2$  Hz), 135.45 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 131.98, 130.19, 129.07, 125.15, 123.39 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 123.16, 120.74, 119.85, 116.33, 110.39, 63.44 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 63.19 (d,  $J_{C-P} = 6.7$  Hz), 55.40, 53.87, 16.69 (d,  $J_{C-P} = 5.4$  Hz), 16.51 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20.33. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{PS}$  (%): C, 53.59; H, 4.30; N, 8.15. Found: C, 53.10; H, 4.54; N, 7.87.

Le diethyl((2-nitrophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>c</sub>

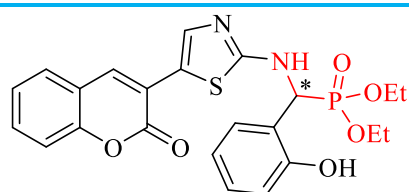


Masse molaire = 515.09 g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{PS}$  ; Aspect : poudre rouge ;  $R_f = 0.32$ , dichlorométhane/méthanol (9.5:0.5); Rdt = 82 %; mp : 243.4-244.2 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3434.02, 1723.51, 1536.00, 1218.00; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (dd,  $J = 9.1, 5.4$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 7.39 (dt,  $J = 7.5, 3.3$  Hz, 2H), 6.51 (dd,  $J = 23.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.14 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.06 – 3.83 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 166.53$  (d,  $J_{C-P} = 13.7$  Hz), 159.04, 152.69, 149.70 (d,  $J_{C-P} = 7.0$  Hz), 142.95, 138.57, 134.10 (d,  $J_{C-P} = 2.4$  Hz), 132.14 (d,  $J_{C-P} = 22.5$  Hz), 130.03 (d,  $J_{C-P} = 4.0$  Hz), 129.59 (d,  $J_{C-P} = 2.5$  Hz), 128.67, 125.20 (d,  $J_{C-P} = 16.2$  Hz), 120.69, 119.60, 116.38, 110.94, 63.63 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 63.29 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 50.65, 49.09, 16.71 (d,  $J_{C-P} = 5.1$  Hz), 16.40 (d,  $J_{C-P} = 5.3$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.79. Anal. Calcd. for

$C_{23}H_{22}N_3O_7PS$  (%): C, 53.59; H, 4.30; N, 8.15. Found: C, 53.27; H, 4.46; N, 7.92.

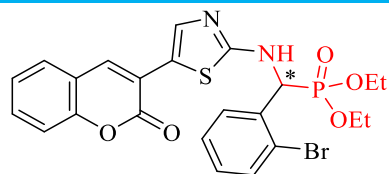
Le diethyl((2-hydroxyphenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>d</sub>



Masse molaire = 486.48 g/mol ; Formule brute :

$C_{23}H_{23}N_2O_6PS$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f = 0.35$ , dichlorométhane/méthanol (9.5:0.5); Rdt = 87 %; mp : 184-188 °C; IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3480.00, 3246.02, 1705.08, 1543.04, 1236.04; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 9.6, 3.5$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.62 (ddd,  $J = 8.6, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 6.90 – 6.72 (m, 2H), 6.06 (dd,  $J = 21.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.08 (dq,  $J = 17.1, 7.1, 3.4$  Hz, 2H), 3.99 – 3.70 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 159.17, 155.57$  (d,  $J_{C-P} = 6.6$  Hz), 152.68, 143.14, 138.68, 131.96, 129.45 (d,  $J_{C-P} = 4.0$  Hz), 129.08, 125.16, 123.25, 121.02, 119.73, 119.32, 116.36, 115.45, 109.97, 62.85 (d,  $J_{C-P} = 4.9$  Hz), 62.78 (d,  $J_{C-P} = 5.1$  Hz), 49.32, 47.75, 46.15, 16.76 (d,  $J_{C-P} = 5.4$  Hz), 16.50 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  22.21. Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{23}N_2O_6PS$  (%): C, 56.79; H, 4.77; N, 5.76 Found: C, 56.68; H, 4.69; N, 5.65.

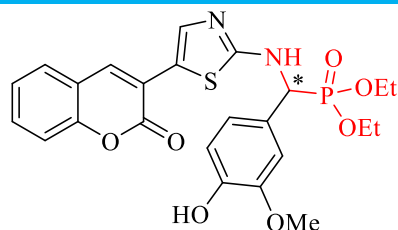
Le diethyl((2-bromophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>e</sub>



Masse molaire = 548.02 g/mol ; Formule brute :

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS ; Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.3, dichloromethane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 65 % ; mp : 262-263 °C ; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3429.48, 1722.41, 1543.33, 1233.39; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.96 (dd, *J*=9.1, 5.1, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=11.2, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.23 (t, *J*=7.7, 1H), 6.07 (dd, *J*=22.3, 9.1, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.91 (dp, *J*=10.1, 7.2, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 1H), 1.25 (t, *J*=7.0, 3H), 1.05 (t, *J*=7.0, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.40 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 14.0 Hz), 159.10, 152.71, 143.01, 138.91, 136.84, 132.91, 132.05, 130.12 (t, *J*<sub>C-P</sub> = 3.5 Hz), 128.94, 128.31 (d, *J*<sub>C-P</sub> 2.9 Hz), 125.19 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 120.86, 119.71, 116.37, 110.64, 63.33 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.8 Hz), 63.15 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.8 Hz), 55.43, 53.87, 16.78 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.4 Hz), 16.45 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.4 Hz). RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO) δ 20.55. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS (%): C, 50.28; H, 4.04; N, 5.10 Found: C, 50.37; H, 4.11; N, 5.17.

Le diethyl((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>f</sub>

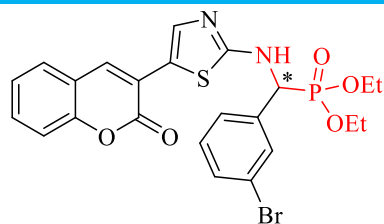


Masse molaire = 516.11 g/mol ; Formule brute :

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS ; Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.31, dichloromethane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 73 % ; mp : 212-213 °C ; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3493.25, 3237.42, 1691.05, 1542.19, 1215.78; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 8.2,

2.1 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J = 21.0, 9.7$  Hz, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.73 (m, 5H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 166.67$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 11.4$  Hz), 159.23, 152.70, 147.71, 146.67, 143.18, 138.96, 131.92, 129.14, 127.28, 125.15, 121.54 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.2$  Hz), 120.85, 119.89, 116.30, 115.57, 113.49 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 109.89, 62.90 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4.5$  Hz), 62.83 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3.9$  Hz), 56.21, 55.76, 54.21, 16.77 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.4$  Hz), 16.58 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.7$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 21.88$  (d,  $J = 2.9$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$  (%): C, 55.81; H, 4.88; N, 5.42 Found: C, 55.74; H, 4.72; N, 5.34.

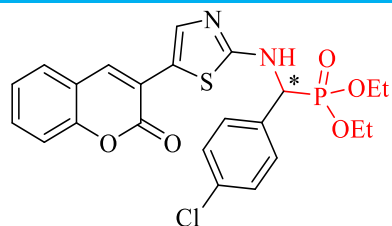
Le diethyl((3-bromophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>g</sub>



Masse molaire = 548.02 g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{PS}$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.35$ , dichloromethane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 90 %; mp : 215.4-216.6 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3427.75, 1723.27, 1540.45, 1222.12; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.80$  (dd,  $J = 9.6, 4.0$ , 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.51 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.39 (dt,  $J = 21.8, 7.8$ , 3H), 5.75 (dd,  $J = 21.9, 9.6$ , 1H), 4.19 – 3.82 (m, 5H), 1.15 (dt,  $J = 38.5, 7.1$ , 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 166.43$  (d,  $J_{\text{C-P}} = 11.3$  Hz), 159.19, 152.72, 143.14, 139.61, 139.13, 131.97, 131.50 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 130.99 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.7$  Hz), 130.77, 129.13, 127.89 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.7$  Hz), 125.15, 121.91 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.4$  Hz), 120.78, 119.86, 116.32, 110.22, 63.27 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.0$  Hz), 63.07 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.8$  Hz), 55.47, 53.95, 16.60 (dd,  $J_{\text{C-P}} = 20.9$  Hz, 5.4 Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO)  $\delta = 20.76$ . Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{PS}$  (%): C, 50.28; H, 4.04; N, 5.10 Found: C, 50.17; H, 3.91; N, 5.03.

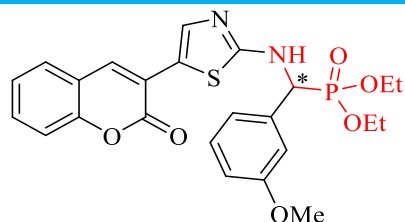
Le diethyl((4-chlorophenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>h</sub>



Masse molaire = 504.07 g/mol ; Formule brute :

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS ; Aspect : poudre blanche ; R<sub>f</sub> = 0.30, dichlorométhane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 75 %; mp : 193.5-194.4 °C; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3491.91, 1720.44, 1539.00, 1234.45; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.79 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 5.73 (dd, *J* = 22.0, 9.6 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.51 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 11.5 Hz), 164.76, 159.20, 152.70, 143.13, 139.06, 135.94, 132.85 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.2 Hz), 131.96, 131.82, 130.60 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.8 Hz), 129.80, 129.19, 128.65 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.1 Hz), 125.22 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 19.3 Hz), 120.78, 119.84, 116.30, 110.16, 63.22 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.9 Hz), 63.02 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.8 Hz), 55.42, 53.89, 16.73 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.4 Hz), 16.53 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.5 Hz). RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20.92. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS (%): C, 54.71; H, 4.39; N, 5.55 Found: C, 54.79; H, 4.48; N, 5.61.

Le diethyl(((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)(3-methoxyphenyl)methyl)phosphonate IV<sub>i</sub>



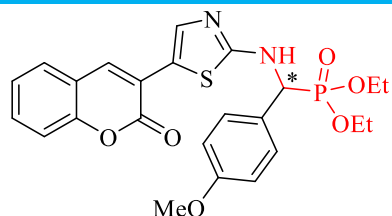
Masse molaire = 500.12 g/mol ; Formule brute :

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PS ; Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.34, dichlorométhane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 69 %; mp : 228.9-229 °C; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3419.59, 1719.13, 1539.12, 1247.39; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.75 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 9.8, 3.3, 1H), 7.83 – 7.91 (m, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 2H), 7.35 – 7.46 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 1.9, 2H), 5.64 (dd, *J* = 21.2, 9.7, 1H), 3.81 – 4.18 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.21 (t,



$J=7.0$ , 3H), 1.10 (t,  $J=7.0$ , 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 166.61 (d,  $J_{C-P}=11.3$  Hz), 159.21, 153.04 (d,  $J_{C-P}=2.0$  Hz), 152.72, 143.18, 139.06, 132.07 (d,  $J_{C-P}=25.4$  Hz), 129.04, 125.18, 120.83, 119.91, 116.33, 110.03, 106.65 (d,  $J_{C-P}=5.9$  Hz), 62.98 (t,  $J_{C-P}=6.5$  Hz), 60.46 (d,  $J_{C-P}=1.6$  Hz), 56.48, 16.78 (d,  $J_{C-P}=5.3$  Hz), 16.56 (d,  $J_{C-P}=5.6$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO)  $\delta$  21.39. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$  (%): C, 57.59; H, 5.03; N, 5.60 Found: C, 57.48; H, 5.04; N, 5.52.

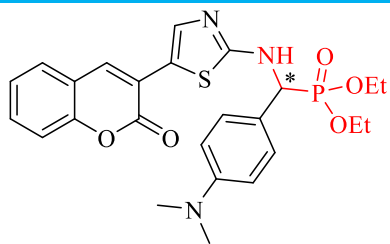
Le diethyl((4-methoxyphenyl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>j</sub>



Masse molaire = 500.12 g/mol ; Formule brute :

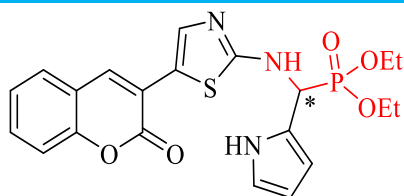
$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f$  = 0.38, dichloromethane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 76 %; mp : 236.8-237 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3418.48, 1716.49, 1543.33, 1233.39; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (dd,  $J = 9.8, 3.4$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.65 (dd,  $J = 21.3, 9.7$  Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 3.95 (ddt,  $J = 17.4, 14.3, 6.7$  Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 166.63 (d,  $J_{C-P} = 11.4$  Hz), 159.27, 159.24, 159.22, 152.69, 143.15, 138.97, 131.93, 130.06 (d,  $J_{C-P} = 5.9$  Hz), 129.23, 125.12, 120.81, 119.86, 116.29, 114.06, 109.96, 62.96 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 62.83 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 55.54, 55.31, 53.77, 16.76 (d,  $J_{C-P} = 5.2$  Hz), 16.56 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.78. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$  (%): C, 57.59; H, 5.03; N, 5.60 Found: C, 57.65; H, 5.13; N, 5.67.

Le diethyl((4-(diméthylamino)phényl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate IV<sub>k</sub>



Masse molaire = 513.14 g/mol ; Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>PS ; Aspect : poudre rouge ; R<sub>f</sub> = 0.3, dichlorométhane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 65 %; mp : 207.1-208.3 °C; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3422.00, 1723.21, 1541.27, 1216.59; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.67 (s, 1H), 8.60 (dd, *J*=9.8, 3.2, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 6.71 (d, *J*=8.4, 2H), 5.55 (dd, *J*=21.1, 9.7, 1H), 4.06 (ddd, *J*=16.6, 9.7, 6.9, 2H), 3.93 (dt, *J*=10.2, 7.1, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.18 (t, *J*=7.0, 3H), 1.08 (t, *J*=7.0, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.74 (d, *J*<sub>C-P</sub> =11.5 Hz), 159.23, 152.68, 150.39, 143.15, 138.88, 131.92, 129.58 (d, *J*<sub>C-P</sub> =6.0 Hz), 129.26, 125.12, 123.64, 120.86, 119.87, 116.28, 112.37, 109.82, 62.77 (dd, *J*<sub>C-P</sub> =9.7 Hz, 6.8 Hz), 55.44, 53.88, 16.78 (d, *J*<sub>C-P</sub> =5.3 Hz), 16.60 (d, *J*<sub>C-P</sub> =5.5 Hz). RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO) δ 22.12. Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS (%): C, 58.47; H, 5.50; N, 8.18 Found: 58.54; H, 5.59; N, 8.25.

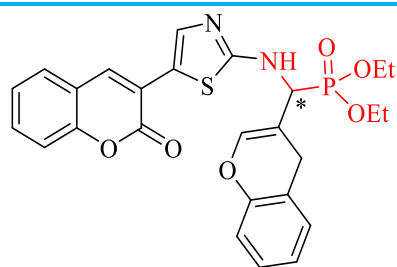
Le diethyl(((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)(1H-pyrrol-2-yl)méthyl)phosphonate IV<sub>l</sub>



Masse molaire = 459.10 g/mol ; Formule brute : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS ; Aspect : poudre rouge ; R<sub>f</sub> = 0.38, dichlorométhane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 91 %; mp : 210.5-211.4 °C; IR (KBr,cm<sup>-1</sup>) : 3432.87, 1723.99, 1537.69, 1231.70; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H),

8.40 (dd,  $J=9.5$ , 2.0, 1H), 7.85 (dd,  $J=7.7$ , 1.6, 1H), 7.62 (ddd,  $J=8.7$ , 7.3, 1.6, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 6.72 (dq,  $J=2.6$ , 1.3, 1H), 6.21 (dq,  $J=4.0$ , 2.1, 1H), 6.01 (q,  $J=2.8$ , 1H), 5.72 (dd,  $J=20.5$ , 9.5, 1H), 4.16 – 3.75 (m, 3H), 1.18 (t,  $J=7.0$ , 3H), 1.08 (t,  $J=7.1$ , 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.72 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.4$  Hz), 159.23, 152.70, 143.15, 138.89, 131.94, 129.02, 125.80 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.5$  Hz), 125.20, 120.88, 119.85, 118.10 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.1$  Hz), 116.35, 109.92, 108.17, 107.78 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4.9$  Hz), 62.95 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.8$  Hz), 50.19, 48.59, 16.74 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.3$  Hz), 16.57 (d,  $J = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20.65. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$  (%): C, 54.90; H, 4.83; N, 9.15 Found: C, 54.79; H, 4.75; N, 9.09.

Le diethyl((4H-chromen-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate IV<sub>m</sub>



Masse molaire = 524.12 g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f = 0.36$ , dichloromethane / méthanol (9.5:0.5); Rdt = 92 %; mp : 213.1-214.2 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3450.00, 1722.74, 1539.01, 1218.00; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.57 – 8.49 (m, 3H), 8.19 (dd,  $J=8.0$ , 1.7, 1H), 7.82 (tdd,  $J=8.6$ , 7.3, 1.7, 2H), 7.67 (dd,  $J=8.6$ , 1.0, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (ddd,  $J=8.1$ , 7.1, 1.1, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 5.91 (dd,  $J=20.5$ , 9.2, 1H), 4.26 – 3.96 (m, 4H), 1.24 (t,  $J=7.0$ , 3H), 1.15 (t,  $J=7.0$ , 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 175.00 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4.5$  Hz), 166.45 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.6$  Hz), 159.13, 156.09 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.1$  Hz), 152.69, 143.22, 138.73, 135.01, 132.02, 128.95, 126.40, 125.27, 123.36, 120.97 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.1$  Hz), 119.70, 119.02, 116.37, 63.44 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.8$  Hz), 63.10 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz), 46.78, 45.19, 16.73 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.4$  Hz), 16.61 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO)  $\delta$  21.00. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$  (%): C, 59.54; H, 4.80; N, 5.34 Found: C, 59.62; H, 4.87; N, 5.41.

- **Conclusion :**

Dans ce chapitre, nous avons décrit une nouvelle série d' $\alpha$ -amino-phosphonates contenant le pharmacophore coumarylthiazole qui présente un large spectre d'activités biologiques durant ces dernières années (inhibiteur de hCA, antimicrobienne...). La synthèse s'effectue via la réaction (one pot) de Kabachnik-Fields en utilisant un catalyseur vert sous irradiation ultrasonore.

Ce protocole présente plusieurs avantages remarquables, telles que les transformations rapides, la simplicité et la rapidité de la manipulation, la rentabilité, ainsi que le remplacement des catalyseurs et des solvants organiques par le liquide ionique. De ce fait, les résultats obtenus nous ont permis de montrer que notre synthèse est très fiable aussi bien du point de vue rendement que de temps de réaction et du respect des principes de la chimie verte.

Nous avons également confirmé les structures des produits recherchés selon différentes méthodes d'analyses : RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , RMN 2D : HSQC, HMBC, IR et analyses élémentaires.

### III. Evaluation biologique :

- **Introduction :**

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité qui était associée aux maladies infectieuses<sup>2</sup>. Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale. La résistance à la pénicilline s'est développée durant les années 1950 et a été suivie par les céphalosporines de première génération aux environs des années 1970 ainsi que celles de troisième génération (1970). Au cours des dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire<sup>112</sup>. On peut maintenant observer une résistance chez presque toutes les bactéries potentiellement pathogènes. Il y a environ 25 millions d'ordonnances d'antibiotiques écrites annuellement au Canada, et l'on a considéré que plus de 50 % des antibiotiques prescrits étaient inappropriés et il n'est donc pas surprenant de constater le développement de résistance bactérienne<sup>112,113</sup>.

#### III.1. Les antibiotiques et le problème de la résistance :

##### III.1.1 Généralités sur les antibiotiques :

###### III.1.1.1. Définition :

Un antibiotique (ATB) est une substance naturelle d'origine biologique, chimique ou semi synthétique, ayant une activité antibactérienne en milieu organique, avec une bonne absorption et une bonne diffusion dans l'organisme<sup>114</sup>. Son action étant spécifique et est dirigée contre les bactéries<sup>115</sup>.

Les antibiotiques peuvent être soit bactéricides, qui arrêtent le développement des micro-organismes par mort cellulaire, soit bactériostatiques qui arrêtent le développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance<sup>116</sup>.

###### III.1.1.2. Mode d'action et spectre d'activité :

Les antibiotiques agissent à l'échelle moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Leur action s'exprime soit par toxicité sélective au niveau de la : **synthèse de la paroi bactérienne**, de la

**membrane cytoplasmique**, des **protéines** ou des **acides nucléiques**, soit par inhibition compétitive. Dans ce dernier cas, l'antibiotique est un analogue structural d'un substrat d'enzymes jouant un rôle important dans les principales synthèses. L'enzyme se fixe à l'antibiotique et la synthèse est stoppée. Il arrive aussi que l'antibiotique trouve un site de fixation sur l'enzyme, provoquant sa déformation, le rendant inefficace. L'antibiotique interfère avec une fonction essentielle à la bactérie<sup>114,116</sup>.

L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Un antibiotique à large spectre est actif sur une gamme importante de bactéries; à spectre étroit, il n'agit que sur des bactéries qui appartiennent à un groupe bien défini<sup>116</sup>.

Il existe actuellement plusieurs familles d'antibiotiques, qui sont résumés dans le **tableau III.1** ci-dessous, et qui se distinguent par des propriétés physico-chimiques communes des molécules qu'elles renferment. Chaque molécule dispose d'un mode d'action et d'un spectre bien à elle<sup>117</sup>.

**Tableau III.1** : Modes d'action et spectres d'activité des principales familles d'antibiotiques<sup>116</sup> :

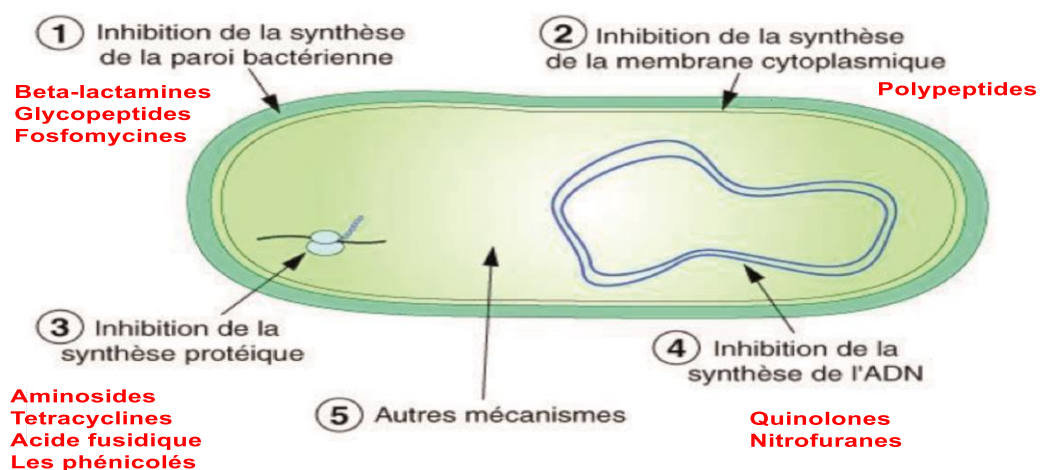
Famille	Mode d'action	Principaux groupes ou antibiotiques	Spectre
<b>β-lactamines</b>	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane	Pénicilline G Amidinopénicillines Monobactames	Étroit
		Aminopénicillines Carboxypénicillines Carbapénèmes	Large
<b>Aminosides</b>	Inhibition de la synthèse des protéines	Amikacine Streptomycine Gentamicine	Large
<b>Fosfomycine</b>	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane	Fosfomycine	Large
<b>Glycopeptides</b>	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane	Teicoplanine Vancomycine	Étroit
<b>Macrolides</b> <b>Lincosamides</b>	Inhibition de la synthèse	Clindamycine Lincomycine	Étroit

<b>Streptogramines</b>	des protéines	Erythromycine Azithromycine Pristinamycine	
<b>Nitrofuranes</b>	Inhibition de la synthèse de l'ADN	Furaltadone Furazolidone	Large
<b>Quinolones et fluoroquinolones</b>	Inhibition de la synthèse de l'ADN	Acide nalidixique	Étroit
		Ciprofloxacine Pefloxacine	Large
<b>Acide fusidique</b>	Inhibition de la synthèse des protéines	Acide fusidique	Étroit
<b>Sulfamides</b>	Blocage de la synthèse de l'acide dihydrofolique	Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxazole	Large

Les cibles bactériennes des antibiotiques varient d'une famille à une autre.

Les quinolones et les nitrofuranes par exemple, agissent sur l'ADN. Les  $\beta$ -lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.

Les polypeptides bloquent la synthèse de la membrane cytoplasmique. Ainsi, les aminosides, les tétracyclines, et l'acide fusidique agissent sur les ribosomes (**Figure III.1**).



**Figure III.1** : Mécanisme d'action des antibiotiques.

### **III.1.2. Résistance aux antibiotiques :**

L'apparition de la résistance bactérienne aux antibiotiques a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale.

On peut maintenant observer de la résistance chez presque toutes les bactéries potentiellement pathogènes. Les personnes hospitalisées sont particulièrement vulnérables à la transmission des bactéries résistantes; on estime que 60% des infections nosocomiales sur le plan mondial sont provoquées par des bactéries résistantes<sup>2</sup>.

#### **III.1.2.1. Définition**

Un micro-organisme est considéré " résistant " lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce<sup>2</sup>.

La résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multi-résistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques<sup>118-120</sup>.

#### **III.1.2.2. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance :**

Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont :

##### **a. Usage inapproprié d'antibiotiques :**

L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance microbienne, et celle-ci augmente au fur et à mesure à l'échelle mondiale<sup>119,121</sup>.

Les traitements des patients simplement contaminés ou colonisés constituent un des principaux exemples d'usage abusif des antibiotiques. L'arrêt du traitement empirique lorsque les cultures sont négatives pourrait réduire considérablement l'utilisation d'antimicrobiens. En milieu communautaire, la pression environnementale sur le corps médical pour l'obtention d'une ordonnance a également contribué fortement au développement de la résistance. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante, mauvaise observance ou antibiotique non approprié



semble jouer un rôle aussi important dans l'accroissement de la résistance que la surutilisation<sup>2,119,121</sup>.

#### **b. Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agroalimentaire :**

L'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agroalimentaire est alarmante et contribue de manière significative à l'apparition et la propagation de la résistance en milieu environnemental.

Les principaux antibiotiques utilisés dans le secteur agroalimentaire sont la tétracycline, les glycopeptides, les quinolones, les streptogramines, les aminosides, les céphalosporines et la streptomycine<sup>117,122-124</sup>.

#### **c. Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants :**

Les antibactériens, présents dans les savons et les dentifrices et incorporés dans de nombreux produits d'entretien ménager, accroissent la pression sélective de souches bactériennes résistantes à ces agents. Une fois présent, le mécanisme conférant la résistance peut entraîner une résistance croisée à l'égard d'autres antimicrobiens<sup>125</sup>.

### **III.1.2.3. Types de résistance bactérienne aux antibiotiques :**

On connaît deux types de résistance, l'une naturelle et l'autre acquise.

#### **a. Résistance naturelle :**

La résistance naturelle, également appelée intrinsèque est vérifiée lorsqu'il y a insensibilité de toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien face à un (ou plusieurs) antibiotique(s). Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et il contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible.

Exemple de résistance naturelle :

- *Klebsiella sp.* Produit naturellement des  $\beta$ -lactamases. Cette enzyme est alors présente dans l'espace périplasmique de la bactérie et conduit à la destruction d'antibiotiques tels que les pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne.

#### **b. Résistance acquise :**

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique alors qu'elles étaient sensibles, ce qui implique des changements génétiques. Il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques souches d'une espèce donnée. La résistance

acquise est souvent instable et résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie. Ces changements peuvent être de deux types : soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes par un autre micro-organisme<sup>9</sup>.

### III.1.3. Bactéries multi-résistantes

C'est au début des années 1980 qu'on a commencé à évoquer le phénomène de la multi-résistance, et ce n'est que quelques années plus tard, qu'une conscience collective s'est installée. Une bactérie multi-résistante est définie comme une bactérie sensible à moins de trois familles d'antibiotiques.<sup>126</sup>

Maintenant, on retrouve des bactéries qui sont insensibles à plus de dix antibiotiques différents. Parmi ces microorganismes, on compte *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, et *Escherichia coli*<sup>119</sup>.

#### III.1.3.1. Bactéries à Gram-positif :

- ***Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) :**

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) est une bactérie capable de causer des infections nosocomiales graves. Il fut isolé pour la première fois en Europe, en 1960. *S. aureus* devient résistant à la méthicilline par l'acquisition d'un gène produisant une modification de la protéine liant la pénicilline (PLP2a). Cette protéine est encodée par le gène *mecA* localisé sur un élément génétique mobile. Elle agit comme transpeptidase, reliant les peptidoglycanes essentiels à la structure membranaire de la cellule bactérienne<sup>127,128</sup>.

- ***Streptococcus pneumoniae* multirésistant et *Enterococcus* résistant à la vancomycine :**

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* sont relativement fréquentes et affectent aussi bien l'enfant que l'adulte. Les pneumocoques sont responsables d'infections invasives, principalement la pneumonie bactérienne, la méningite et la septicémie et sont la principale cause d'otite moyenne aiguë chez l'enfant<sup>129</sup>. Ce type d'infection représente un enjeu de santé publique important.

La résistance du *S. pneumoniae* à la pénicilline ainsi qu'aux macrolides et aux fluoroquinolones s'accroît de façon significative. Cette bactérie à Gram positif possède, contrairement aux autres streptocoques, une capsule qui est responsable de sa grande virulence. Cette capsule résiste à l'attaque des antibiotiques. Les pneumocoques ont également un grand pouvoir de multiplication<sup>130</sup>.

L'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) a fait son apparition dans les années 1990. Les infections à ERV peuvent être dangereuses chez les hôtes fragiles et sont difficiles à traiter en raison des options thérapeutiques limitées. De plus, le potentiel réel de transfert des gènes de résistance de l'ERV vers des espèces virulentes, tel le *Staphylococcus aureus*, en est inquiétant. L'utilisation abusive de la vancomycine est le principal facteur responsable de l'émergence de cette résistance<sup>1</sup>.

### III.1.3.2. Bactéries à Gram-négatif

- **Entérobactéries productrices de BLSE et de  $\beta$ -lactamases de type *AmpC* :**

L'un des mécanismes de résistance des bactéries à Gram-négatif (BGN) est la production de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes<sup>131</sup>. Le premier isolat producteur de *BLSE* à transmission plasmidique a été observé en Allemagne en 1983 et rapidement après en Amérique<sup>113</sup>. Les  $\beta$ -lactamases ont tout d'abord été identifiées chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* responsables d'infections nosocomiales puis elles se sont rapidement et facilement transmises aux autres *BGN*, dont *Escherichia coli*<sup>132,133</sup>. Leur impact est très important, surtout dans les services de réanimation<sup>134</sup>.

- **Bactéries productrices de carbapénémases :**

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénémases décrites étaient spécifiques d'espèce et de déterminisme chromosomique<sup>135</sup>. La prévalence des souches productrices, responsables d'infections sporadiques et de quelques petites épidémies, restait alors limitée<sup>136</sup>. De façon plus préoccupante, des carbapénémases de support plasmidique ont ensuite été décrites : *IMP-1* chez *Pseudomonas aeruginosa*, *OXA-23* chez *Acinetobacter baumannii*, ou *KPC-1* chez *Klebsiella pneumoniae*<sup>137-139</sup>. Ce qui était considéré comme un problème de diffusion clonale est donc devenu un problème plus global de diffusion inter-espèces. En parallèle, le répertoire des carbapénémases acquises est devenu de plus en plus complexe, du fait des nombreux types de *MBL* (*IMP*, *VIM*, *SPM*, *GIM*, *SIM* et *NDM*), de sérine carbapénémases de classe A (*KPC*, *GES*, *NMC/IMI* et *SME*) et d'oxacillinases de classe D (*OXA-23*, *OXA-24*, *OXA-48* et *OXA-58*) décrits. Certaines enzymes se sont diffusées à une vitesse alarmante dans certaines régions, où elles ont atteint de hauts niveaux d'endémicité<sup>140</sup>.

Des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* producteurs de carbapénèmes peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales graves et difficiles à traiter<sup>141</sup>.

### III.2. L'activité antimicrobienne des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV<sub>a-m</sub> :

Les dérivés du coumarylthiazole sont bien connus pour leur activité antibactérienne potentielle<sup>142</sup>. Notre stratégie de conception de molécules a été basée sur la synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates contenant le pharmacophore coumarylthiazole. D'autre part, nous avons pensé que la présence de la partie  $\alpha$ -aminophosphonate contribuerait à améliorer l'activité biologique contre les bactéries de référence et multi-résistantes.

La synthèse des nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates a été réalisée au niveau du laboratoire LOMOP (Laboratoire de Synthèse Organique Modélisation et Optimisation de Procédés Chimiques), département de chimie, Université Badji-Mokhtar- Annaba (UBMA).

L'activité antibactérienne ainsi que tous les examens bactériologiques ont été réalisés au niveau du Laboratoire de microbiologie du Département de pharmacie de la Faculté de médecine- Université Badji-Mokhtar- Annaba (UBMA).

Tous les tests d'évaluation de l'activité antibactérienne des différents composés ont été réalisés par la méthode de dilution en milieu liquide, afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

#### III.2.1. Matériel biologique :

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

- *Bacillus cereus*
- *Staphylococcus aureus* ATCC25900
- *Staphylococcus aureus* ATCC25923
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213
- *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine

Et treize souches pathogènes bacilles à Gram-négatif :

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Escherichia coli* BLSE ( $\beta$ -lactamases à spectre élargi)

- *Escherichia coli* résistant à la ciprofloxacine
- *Klebsiella pneumoniae* résistant à la Carbapenem (Kpc +)
- *Klebsiella pneumoniae* sensible à la Carbapenem- (Kpc-)
- *Klebsiella pneumoniae* Sey Marseille
- *Serratia marcescens*
- *Salmonella* sp
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipenème (VIM-2.1)
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipenème (VIM-2.2)
- *Acinetobacter baumannii* (NDM-1)
- *Acinetobacter baumannii* OXA-23

Et avec une espèce de champignon (fongique) : *Candida albicans*.

Ces souches appartiennent au Laboratoire de microbiologie du Département de pharmacie de la Faculté de médecine- UBMA, et ont été isolées à partir de patients hospitalisés dans les différents services des hôpitaux de la ville de Annaba-Algérie. Leur profil d'identification et de sensibilité est rapporté par Toumi et al.<sup>143</sup> et Meliani et al.<sup>144</sup>.

Quatre médicaments standards (antibiotique de référence), l'imipenème, Ciprofloxacine, Amikacine et le Fluconazole ont été utilisés comme contrôles positifs tandis que le DMSO a été utilisé comme contrôle négatif dans cette étude.

La concentration minimale d'inhibition (CMI) des composés a été déterminée par la méthode de micro-dilution utilisant le DMSO en µg/mL<sup>145</sup>. Et les suspensions microbiennes ont été préparées dans du bouillon Muller-Hinton à partir d'organismes d'essai repiqués sur gélose nutritive et incubés à 37 °C pendant 24 h.

### III.2.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La CMI, par définition, est la plus faible concentration antimicrobienne capable d'inhiber la croissance bactérienne visible après un temps d'incubation de 18 à 24 heures. Une solution contenant des concentrations connues des composés à tester, est diluée dans un volume connu de gélose de MH (Muller-Hinton) en surfusion; après solidification, une suspension bactérienne est déposée à la surface du milieu gélifié<sup>146</sup>. Cette technique permet principalement de définir le spectre d'activité d'un nouvel antibiotique et d'étudier la sensibilité d'une espèce bactérienne vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotique(s).

### III.2.3. Technique de dilution en gélose :

#### a. Milieu de culture :

Le milieu Mueller-Hinton en gélose est liquéfié par ébullition puis maintenu à la température de surfusion (45°C) jusqu'au moment de l'emploi.

#### b. Préparation des boîtes de dilutions d'antibiotique :

Nous avons préparé différentes dilutions décroissantes des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés à tester à partir de la poudre diluée dans de le DMSO (256, 128, 64, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125  $\mu\text{g/mL}$ ). Nous avons réparti 2 ml de chaque dilution d'antibiotique, dans la boîte correspondante et complété chaque boîte avec 18 ml du milieu Mueller-Hinton liquéfié et homogénéisé délicatement ; une boîte témoin sans antibiotique est préparé en remplaçant le volume d'antibiotique par le même volume d'eau physiologique stérile.

#### c. Préparation de l'inoculum bactérien :

Nous avons préparé un inoculum standard à une turbidité de 0,5 MF, ce qui correspond à  $1\text{-}2 \cdot 10^8$  CFU/ml en utilisant l'eau physiologique stérile pour la préparation de la suspension directe à partir d'une culture jeune de la bactérie à tester. Nous avons ensuite déposé sous forme de spots à la surface de la gélose,  $10^4$  CFU/ml par spots de 5 à 8 mm.

Les boîtes sont laissées à température ambiante, et couvertes vers le haut. La série de boîtes est renversée et incubée à 37°C pendant 24 heures.

#### d. Lecture des CMI :

Les boîtes sont placées sur une surface sombre, la CMI (la plus faible concentration d'antibiotique inhibant toute croissance bactérienne visible) de chaque produit vis-à-vis d'une souche donnée sera la plus petite concentration ne montrant aucune croissance visible de germe.

### III.3. Résultats et discussion.

#### III.3.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des nouveaux coumarylthiazole $\alpha$ -aminophosphonates IVa-m :

Récemment, il a été démontré que de nombreux dérivés synthétiques du coumarylthiazole ont présenté diverses propriétés pharmacologiques, parmi celles-ci, une activité intéressante l'antimicrobienne<sup>111</sup>. Les écrits de la littérature révèlent que les dérivés des  $\alpha$ -aminophosphonates ont montré une bonne activité antibactérienne contre les souches à Gram-négatif et à Gram-positif<sup>147</sup>. Nous avons considéré que les

composés synthétisés pourraient alors posséder certaines activités antimicrobiennes dues à une combinaison des fractions coumarylthiazole et  $\alpha$ -aminophosphonate dans le même échafaudage.

Tous les composés **IV<sub>a-m</sub>** synthétisés ont été évalués *in vitro* pour leur activité antibactérienne contre les souches sélectionnées à Gram-négatif et à Gram-positif et une souche fongique, en utilisant la méthode de micro-dilution. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) a été utilisé comme témoin négatif. Nous avons utilisé l'Imipenème, la Ciprofloxacine, l'Amikacine, comme contrôle positif pour comparer la concentration minimale inhibitrice, les valeurs de CMI sont rapportées dans les **tableaux III.2** et **III.3**.

**Table III.2** : Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés **IV<sub>a-m</sub>** contre les bactéries à Gram-positif :

Composé	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25900	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25923	<i>Staph. aureus</i> ATCC 29213	<i>Entero. faecalis</i> VANCO R
<b>IV<sub>a</sub></b>	4	++	++	0,125	4
<b>IV<sub>b</sub></b>	0,5	4	0,125	0,125	++
<b>IV<sub>c</sub></b>	4	0,5/4	1	1	16
<b>IV<sub>d</sub></b>	4	0,125	0,125	0,125	++
<b>IV<sub>e</sub></b>	0,125	0,125	0,125	0,125	++
<b>IV<sub>f</sub></b>	2	++	0,125	0,125	0,125
<b>IV<sub>g</sub></b>	32	++	++	0,5	0,125
<b>IV<sub>h</sub></b>	0,5/64	++	++	0,25	0,125
<b>IV<sub>i</sub></b>	0,125	8	0,125	++	0,125
<b>IV<sub>j</sub></b>	0,125	2/128	0,125	++	0,125
<b>IV<sub>k</sub></b>	0,125	4	0,5	128	0,25
<b>IV<sub>l</sub></b>	0,125	++	16	++	0,125
<b>IV<sub>m</sub></b>	2/128	++	0,5	8	1
<b>Imipenem<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-
<b>Ciprofloxacine<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-
<b>Amikacine<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-
<b>Fluconazole<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration  $>512 \mu\text{g/ml}$ ), - : Non déterminé.

<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

**Table III.3** : Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV<sub>a-m</sub> contre les bactéries à Gram- négatif :

Composé	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>E.coli</i> BLSE	<i>E.coli</i> cipro R	Kpc+	Kpc-	Kpn Sey Marseille	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> (VIM-2 .1)	<i>P. aeruginosa</i> (VIM-2 .2)	<i>A. baumannii</i> (NDM-1)	<i>A. baumannii</i> OXA-23
IV <sub>a</sub>	++	0,25	0,125/32	2	4	1	1	1	1	1	8	++	++
IV <sub>b</sub>	0,125	0,125	0,125	32	32	0,125	0,125/128	0,125/128	0,125	0,125	0,125	++	32
IV <sub>c</sub>	0,125	1	0,125	8	8	4	1	1	0,125	0,125	0,125	++	16
IV <sub>d</sub>	0,125	0,125	64	8	16	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	++	++	0,125
IV <sub>e</sub>	0,125	0,125	++	0,125/1 28	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	++	++	0,125
IV <sub>f</sub>	0,125	0,125	0,25	0,5	0,125	2	8	0,125	0,125	0,125	++	++	++
IV <sub>g</sub>	0,125	0,125	1	++	8	0,5	1	1	1	0,125	1	++	++
IV <sub>h</sub>	0,125	0,125	0,5	++	++	++	0,25	0,25	0,125	0,125	0,25	++	++
IV <sub>i</sub>	1	1	++	16	++	++	4	4	4	4	4	16	16
IV <sub>j</sub>	0,125/16	4	4	0,125	0,125/1 28	0,125/128	0,125	0,125	0,125	2	2	128	128
IV <sub>k</sub>	0,5	8	8	1	32	0,125	0,125	0,5	1	4	32	++	++
IV <sub>l</sub>	2	4	64	0,5/8	8	1	32	2	8	16	1	++	++
IV <sub>m</sub>	++	8	8	-	0,5	++	0,125	0,125	2	4	2	1	1
Imipenem <sup>a</sup>	-	1	5	-	-	-	-	-	-	128	64	32	32
Ciprofloxacine <sup>a</sup>	-	2	4	-	-	-	-	-	-	32	64	16	64
Amikacine <sup>a</sup>	-	32	4	-	-	-	-	-	-	32	8	8	2

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration  $>512 \mu\text{g/ml}$ ), - : Non déterminé.

<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, C MI : Concentration Minimale Inhibitrice.



Toutes les molécules qui ont été évaluées ont réagi positivement sur la plupart des souches bactériennes testées et c'est ce qui confirme de leur aptitude aux propriétés antibactériennes. On observe, selon les résultats des tableaux **III.2** et **III.3**, que tous les dérivés présentent une activité antimicrobienne puissante avec une valeur de CMI modale de 0,125 µg/mL (35,62 %) pour la population bactérienne prise en compte.

Les résultats ont clairement montré que tous ces composés ont d'excellents effets antimicrobiens vis-à-vis de toutes les souches microbiennes étudiées avec des valeurs de CMI allant de 0,125 jusqu'à 128 µg/mL, qui sont plus faibles que celles des antibiotiques de référence (contrôle positif). L'activité la plus élevée a été observée avec le composé **IV<sub>e</sub>** avec des valeurs de CMI de 0,125 µg/mL contre les souches de référence et les souches multi résistantes. Ainsi que, quatre composés **IV<sub>h</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>b</sub>** et **IV<sub>a</sub>** ont également montré une excellente activité avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 - 64 µg/mL et 0,125 - 4 µg/mL contre les souches bactériennes à Gram-négatif et à Gram-positif respectives.

Le composé **IV<sub>e</sub>** présente la plus forte inhibition de croissance bactérienne contre les souches bactériennes à Gram-positif : *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25900, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, et *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 avec des valeurs de CMI de 0,125 µg/mL et avec une inhibition élevée contre les souches bactériennes à Gram-négatif suivantes: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* BLSE, *Klebsiella pneumoniae* résistant à la Carbapenem (Kpc+), *Klebsiella pneumoniae* sensible à la Carbapenem (Kpc-), *Klebsiella pneumoniae* Sey Marseille, *Serratia marcescens*, *Salmonella* sp, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème (VIM-2.1) , *Acinetobacter baumannii*. OXA-23 avec des valeurs de CMI de 0,125 µg/mL. Ces valeurs étaient comparables et encore plus efficaces que les antibiotiques standards, Imipénème, Ciprofloxacine, et Amikacine.

De plus, Les résultats de la bio-activité révèlent que les quatre composés **IV<sub>h</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>b</sub>** et **IV<sub>a</sub>** ont montré une activité d'inhibition forte à excellente contre les souches bactériennes à Gram-positif : *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 avec des valeurs de CMI de 0,125 µg/mL, et contre les souches bactériennes à Gram-négatif : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* BLSE, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* imipenem-resistant (VIM-2.1) avec les valeurs MIC de 0,125µg/mL.

Dans la présente étude, Les résultats montrent que les souches *cocci* à Gram-positif sont les plus sensibles, et le taux de résistance des souches par rapport aux composés testés est assez élevé, surtout le *Bacillus cereus* et les *Staphylococcus aureus* qui présentent une importante sensibilité avec une valeur de CMI allant de 0,125 - 128 µg/mL avec la majorité des produits étudiés. En ce qui concerne la souche *Enterococcus faecalis* résistante à la Vancomycine, nous constatons une grande sensibilité à la plupart des composés, et les valeurs de CMI compris entre 0,125 - 16 µg/mL.

Par ailleurs, les souches bacilles à Gram-négatif sont aussi plus sensibles et les valeurs de CMI sont relativement basses. La résistance des souches évaluées est relativement importante, soit avec les souches de référence (ATCC) ou avec les souches multi-résistantes (MDR). Les souches *Escherichia coli* sont extrêmement sensibles à la plupart des dérivés testés avec des valeurs de CMI entre 0,125 - 64 µg/mL. Ces valeurs de CMI sont considérées très prometteuses, comparables et plus puissantes que les antibiotiques de référence, Imipenème, Ciprofloxacine, et Amikacine. Les souches *Klebsiella pneumoniae* (Kpc) et *Pseudomonas aeruginosa* ont montré une grande sensibilité à la plupart des composés testés dont les valeurs de CMI sont comprises entre 0,125-32 µg/mL. Celles-ci sont considérées très importantes en terme de CMI notamment pour les souches multi-résistantes (MDR), et encore plus efficaces que les antibiotiques de référence. Les bactéries *Acinetobacter baumannii* sont multi-résistantes et ont présenté une grande résistance presque contre tous les produits évalués. Les valeurs de CMI sont moins importantes que celles des antibiotiques standards. La souche *Serratia marcescens* est multi-résistante, et a montré une grande sensibilité à la plupart des produits qui ont des valeurs de CMI entre l'intervalle 0,125-32 µg/mL. Les bactéries suivantes : *Klebsiella pneumonia* Sey Marseille et *Salmonella* ont montré une sensibilité significative aux produits testés et les valeurs de CMI allant de 0,125 à 4 µg/mL. Ces résultats peuvent confirmer d'une manière efficace l'inhibition potentielle des composés synthétisés contre les souches multi-résistantes.

En ce qui concerne l'activité antifongique *in vitro*, tous les composés synthétisés **IV<sub>a-m</sub>** ont été criblés contre la souche de *Candida albicans* en utilisant le médicament Fluconazole comme contrôle positif. Les valeurs de concentration minimale

inhibitrice (CMI) de l'activité antifongique ont été déterminées et illustrées dans le **Tableau III.4**.

**Tableau III.4:** Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de l'activité antifongique des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés IV<sub>a-m</sub> :

Composé	<i>Condida albicans</i>
IV <sub>a</sub>	++
IV <sub>b</sub>	++
IV <sub>c</sub>	1
IV <sub>d</sub>	4
IV <sub>e</sub>	0,125
IV <sub>f</sub>	2
IV <sub>g</sub>	1
IV <sub>h</sub>	1/64
IV <sub>i</sub>	0,125
IV <sub>j</sub>	0,125/16
IV <sub>k</sub>	0,5
IV <sub>l</sub>	0,125
IV <sub>m</sub>	128
<b>Fluconazole<sup>a</sup></b>	2

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration  $>512 \mu\text{g/ml}$ ), - : Non déterminé.

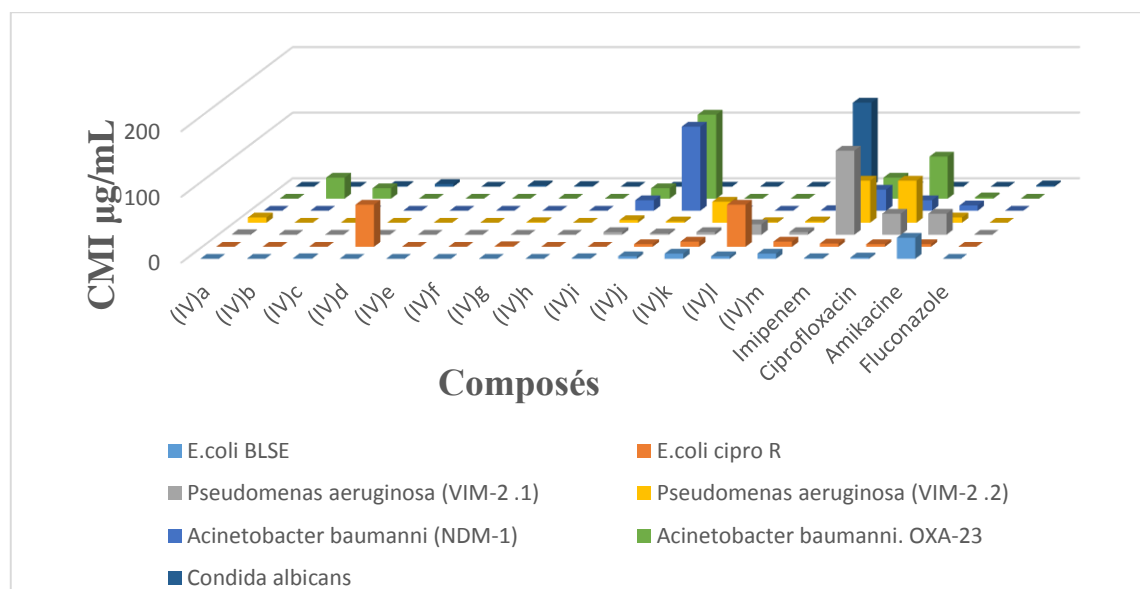
<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

Selon les résultats du tableau **III.4**, on observe que tous les dérivés testés présentent une excellente activité antifongique vis-à-vis du champignon avec une valeur de CMI de 0,125 à 128  $\mu\text{g/mL}$ . Les résultats du tableau **III.4**, ont montré que les composés **IV<sub>e</sub>**, **IV<sub>i</sub>**, **IV<sub>j</sub>**, **IV<sub>k</sub>** et **IV<sub>l</sub>** ont une forte inhibition avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 et 0,50  $\mu\text{g/mL}$ . Ces résultats sont comparables et plus puissants par rapport aux résultats standard Fluconazole (2  $\mu\text{g/mL}$ ), et de plus, les dérivés **IV<sub>c</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>j</sub>**, **IV<sub>h</sub>** ont présenté une activité antifongique prometteuse et les valeurs de CMI de 1-2  $\mu\text{g/mL}$ . On peut alors conclure que la plupart des nouveaux composés synthétisés peuvent donc être considérés comme des agents antifongiques.

Sur la base des résultats découlant des tableaux **III.2**, **III.3** et **III.4**, nous avons constaté, que les composés synthétisés possédant des noyaux hétérocycliques, tels que

le pyrrole et le chromène, **IV<sub>1</sub>** et **IV<sub>m</sub>** ont montré une activité tout à fait remarquable. D'une part, le composé **IV<sub>1</sub>** présente une inhibition plus élevée contre le *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine, et le *Candida albicans* avec une valeur CMI de 0,125 µg/mL. D'autre part, le composé **IV<sub>m</sub>** montre une inhibition modérée à élevée contre les souches de bactéries à Gram-négatif, *Klebsiella pneumoniae* sensible à la Carbapenem- (Kpc-), *Serratia marcescens*, et *Salmonella* sp avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 – 0,50 µg/mL.

Dans cette étude, les résultats montrent que tous les composés nouvellement synthétisés tels les coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates ont une activité modérée contre les souches pathogènes microbiennes avec des valeurs de CMI très intéressantes. Une valeur de CMI modale de 0,125 µg/mL relativement faible et inférieure aux CMI des antibiotiques utilisés en médecine comme l'Imipénème, le Ciprofloxacine, l'Amikacine, et le Fluconazole (**Figure III.2**) a été relevée. Ces valeurs ont démontré une utilité appréciable et laissent la possibilité d'augmenter les doses dans le cas de résistance prévue.



**Figure III.2 :** Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés **IV<sub>a-m</sub>** avec les antibiotiques standards : Imipénème, Ciprofloxacine, Amikacine, et Fluconazole comme références.

D'après les résultats énoncés ci-dessus, les nouveaux composés de coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates pourraient susciter l'intérêt des chercheurs pour le traitement de maladies infectieuses graves causées par des souches microbiennes multi-résistantes.

De ce fait, une étude plus approfondie sera nécessaire sur des molécules bioactives, afin d'ouvrir la voie au développement de nouveaux médicaments potentiels pour traiter des infections microbiennes résistantes.

### III.3.2. La relation structure-activité (SAR) :

La relation structure-activité (SAR) des dérivés de coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates, est présentée à partir des données des tableaux III.2, III.3 et III.4. La meilleure activité parmi tous les composés synthétisés est indiquée avec le dérivé du substituant du brome en position *ortho* du cycle phénylique du IV<sub>e</sub> contre les souches microbiennes avec une valeur de CMI de 0,125  $\mu\text{g/mL}$ . Les différentes substitutions au niveau du cycle du phényle ont montré une forte relation entre la position des substituants et l'augmentation de l'activité antimicrobienne. Les groupes donneurs d'électrons en position *ortho* et *para* (4-hydroxy-3-méthoxy- ; 2-hydroxy- ; 4-méthoxy-) augmentent l'activité inhibitrice selon des valeurs de CMI comprises entre 0,125 et 128  $\text{g/mL}$ , contre les souches microbiennes. De plus, les composés qui possèdent des substituants halogènes (Br, Cl), avec un caractère électro-attracteur d'électrons en position *ortho* et *para* montrent une forte activité antimicrobienne d'une valeur de CMI modale de 0,125  $\mu\text{g/mL}$ . La présence du groupe Nitro (élément fortement électro-attracteur) en position *méta* IV<sub>b</sub> montre une activité inhibitrice élevée contre les bactéries à gram-négatif avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 à 32  $\text{g/mL}$ .

Par ailleurs les substitutions hétérocycliques IV<sub>1</sub> et IV<sub>m</sub> (Pyrrole et Chromène), ont montré des activités antibactériennes et antifongiques intéressantes, en particulier, le dérivé pyrrolique IV<sub>1</sub> s'est révélé plus actif sur certaines bactéries à gram-positif et *Candida Albicans*, tandis que le dérivé du Chromène IV<sub>m</sub> a montré une meilleure activité contre certaines bactéries à gram-négatif.

Selon l'analyse de l'étude relation structure-activité (SAR), il est clair que l'activité antimicrobienne est directement liée au type de substituant sur le cycle du phényle. L'augmentation de l'activité antimicrobienne dépend de la présence de la fraction coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates, et est nécessaire pour qu'un échafaudage soit efficace contre les souches de référence et les souches MDR.

- **Conclusion :**

Ce chapitre est consacré à l'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne et des nouveaux composés  $\alpha$ -aminophosphonates **IV<sub>a-m</sub>** qui portent le pharmacophore coumarylthiazole. Par conséquent, ces molécules présentent une activité antibactérienne puissante sur les souches à Gram-positif et à Gram-négatif, et antifongique sur le *Condida Albicans*, par rapport au contrôle positif tels que l'Imipenème, le Ciprofloxacine, l'Amikacine, et le Fluconazole. Le composé **IV<sub>e</sub>** qui contient le Brome en position *ortho* sur le cycle aromatique a montré la meilleure inhibition contre les souches de référence et les souches multi-résistantes avec une CMI de 0,125 $\mu$ g/mL. En plus de cela, les produits **IV<sub>h</sub>**, **IV<sub>f</sub>**, **IV<sub>b</sub>** et **IV<sub>d</sub>** ont présenté une activité moderne à la façon des médicaments de référence. En revanche, L'évaluation *in vitro* de l'activité antifongique des nouveaux produits synthétisés **IV<sub>a-m</sub>** sur la souche fongique *Condida Albicans* montre que certains composés d' $\alpha$ -aminophosphonates testés révèlent une activité antifongique importante avec une excellente inhibition selon une valeur de CMI de 0,125  $\mu$ g/mL par rapport au standard Fluconazole.

On peut conclure que tous les composés synthétisés ont montré de puissantes activités antimicrobiennes contre toutes les bactéries pathogènes ainsi que la souche fongique. Par la suite, ces résultats peuvent aider les chercheurs à rechercher de nouveaux agents antimicrobiens puissants à usage thérapeutique.

*Partie 02 :*

*Etude synthétique et biologique des  
 $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques.*

## I. Rappel bibliographique :

- **Introduction :**

Des alcaloïdes comportant un noyau quinoléique (iso-quinoléine et tétra-hydro-iso-quinoléine) sont moins répandus dans la nature en comparaison avec d'autres composés de la même famille. Ce fait ne diminue nullement en rien la grande importance liée à ces produits dans plusieurs domaines notamment dans celui de la thérapeutique.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles<sup>148</sup> quand d'autres ont par ailleurs trouvé leurs applications dans divers domaines comme les herbicides<sup>149</sup>, colorants<sup>150</sup>, anti-malariques<sup>151</sup>, anti-hépatites<sup>152</sup>, antibactériens<sup>153</sup>, anti-tumoraux<sup>154</sup>, antifongiques<sup>155</sup>. Ils sont également utilisés en teinture tel le jaune de quinoléine<sup>156</sup>.

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés quinoléiques ont été rapportées dans la littérature<sup>157</sup>, mais vu l'importance de leurs propriétés biologiques, le développement de nouvelles méthodes simples, pratiques et efficaces de préparation de nouveaux dérivés quinoléiques différemment substitués, demeure une préoccupation majeure pour de nombreux chercheurs.

Au sein de notre laboratoire nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'évaluation biologique de dérivés de la quinoléine. Ainsi toute une série de 2-chloro-3-formylquinoléines ont été préparées à partir des amines aromatiques selon la méthode décrite par O. Meth-Cohn et Coll.<sup>158</sup> Ces produits présentent également un intérêt certain en tant qu'intermédiaires réactionnels pour les grandes synthèses.

Dans cette étude bibliographique, nous allons décrire les principales méthodes de préparation des quinoléines et particulièrement les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, et ce après avoir exposé un rappel bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiques déjà synthétisés ou des extraits de plantes et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie.

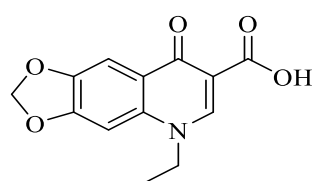


### I.1. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine :

La quinoléine, extraite du goudron de houille, est constituée de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un autre benzénique. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

#### I.1.1. Activités antibactériennes :

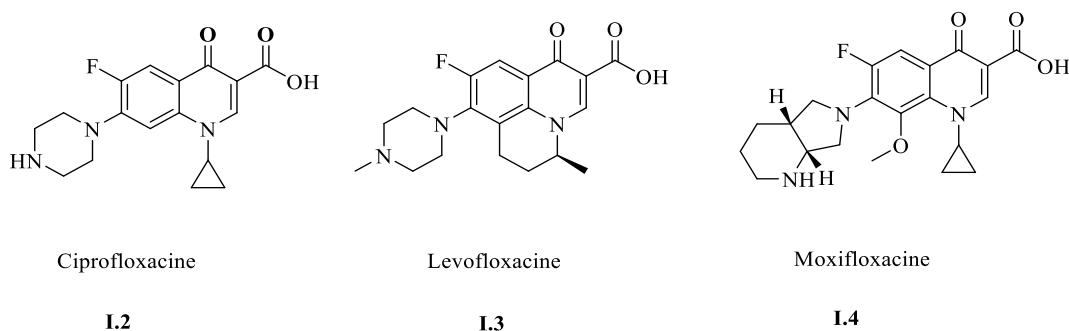
L'acide oxolinique **I.1** est une quinolone de première génération<sup>159,160</sup> qui est utilisée depuis plusieurs décennies pour le traitement des infections des voies urinaires<sup>161</sup> (**Figure I.1**).



**I.1**

**Figure I.1** : Première génération d'antibiotique de type quinolone.

Les fluoroquinolones substituées de deuxième, troisième et quatrième génération, possèdent un spectre d'activité plus large que les quinolones de première génération. Ces antibiotiques de structure acide quinolone-3-carboxylique ont été développés pour les infections bactériennes à Gram positif, et à Gram négatif, ainsi que le traitement des maladies des voies urinaires, respiratoires, et de la peau chez les animaux de compagnie de même que pour le bétail<sup>162,163</sup> (**Figure I.2**).



Ciprofloxacin

Levofloxacin

Moxifloxacin

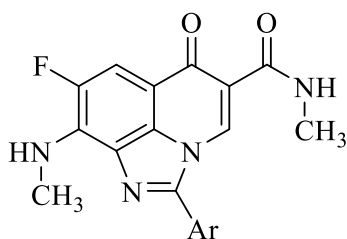
**I.2**

**I.3**

**I.4**

**Figure I.2** : Trois générations d'antibiotiques cliniques aux quinolones: **I.2**, deuxième génération; **I.3**, troisième génération; et **I.4**, quatrième génération.

Venkat Reddy et al.<sup>164</sup> ont développé une série de nouveaux imidazo-quinolone carboxamides **I.5**, et évalué en tant qu'agents antibactériens. Les auteurs ont montré que ces dérivés présentent une activité antibactérienne modérée (**Figure I.3**).

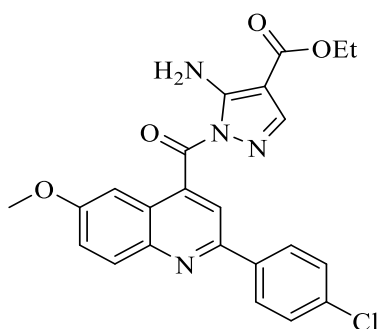


**I.5**

**Figure I.3** : Structure de l'imidazo-quinolone carboxamides.

### I.1.2. Activités anti-inflammatoires :

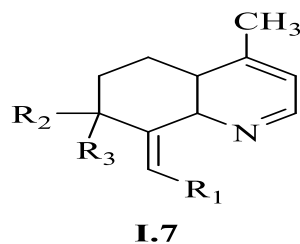
El-Fekry et al.<sup>165</sup> ont synthétisé une nouvelle série de quinoléine comportant des substituants du pyrazole, en utilisant la réaction de Pfitzinger. Le composé **I.6** s'est avéré avoir une meilleure activité anti-inflammatoire, ainsi que les meilleurs profils de liaison avec l'isoenzyme cyclooxygénase-2 (COX-2). Il présente aussi une activité similaire à celle du célécoxib (**Figure I.4**).



**I.6**

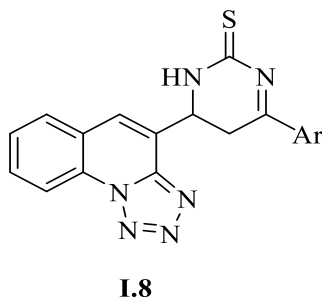
**Figure I.4** : Structure de quinoléine comportant le substituant pyrazolique.

De même, de nouveaux analogues de la 8-(phénylméthylène)- tétrahydroquinoléine ont été synthétisés et évalués pour leur activité anti-inflammatoire à la fois *in vivo* et *in vitro*. Le composé de structure générale **I.7** inhibe totalement les 5-LOX et les COX dans le dosage des leucocytes polymorphonucléaires chez le rat à 50  $\mu\text{M}$ <sup>166</sup> (**Figure I.5**).



**Figure I.5 :** Structure de la 8-(phénylméthylène)- tétrahydroquinoléine.

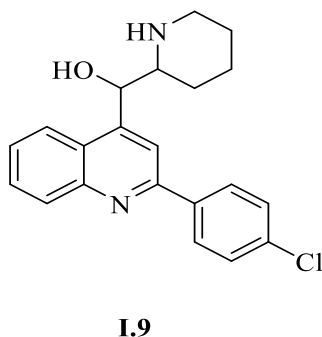
Divers dérivés de structure tétrazolo[1,5-a]quinoléine **I.8** contenant un cycle pyrimidine, possèdent une double activité à la fois anti-inflammatoire et antibactérienne<sup>167</sup> (**Figure I.6**).



**Figure I.6 :** Structure de la tétrazolo[1,5-a]quinoléine.

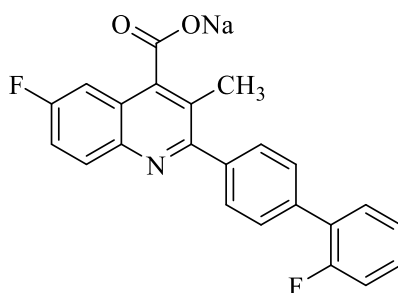
### I.1.3. Activités anticancéreuses :

Kitambi et al.<sup>168</sup> ont mis au point un nouveau dérivé de la quinoléine, contenant le fragment pipéridin-2-ylméthanol en position 4, et appelé Vacquinol-1. Cette molécule potentiellement intéressante est utilisée pour traiter le glioblastome multiforme, un type de cancer du cerveau pour lequel les taux de survie sont très faibles (**Figure I.7**).



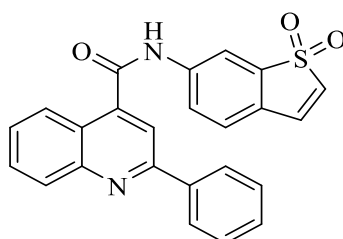
**Figure I.7 :** Structure de la quinoléine contenant le fragment pipéridin-2-ylméthanol.

Le brequinar de sodium (Sel sodique de l'acide 6-fluoro-2- (20-fluoro-1,10-biphényl-4-yl) -3-méthyl-4-quinoléine carboxylique) **I.10**, est un dérivé d'acide quinoléine carboxylique fluoré. Il a montré une activité antinéoplasique dans une grande variété de criblages *in vitro* et de modèles de cancer chez la souris, notamment des xénogreffes humaines du côlon, du sein, du poumon, de la tête, du cou et de l'estomac chez des souris<sup>169-171</sup> (**Figure I.8**).

**I.10**

**Figure I.8** : Structure de dérivé d'acide quinoléine carboxylique fluoré.

Chen et al.<sup>172</sup> ont préparé plusieurs inhibiteurs de STAT3 (transducteurs de signal et activateurs de la transcription 3). Le composé le plus puissant **I.11** (HJC0123), (**Figure I.9**), inhibe la progression du cycle cellulaire et favorise l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein et du pancréas présentant de faibles valeurs d'IC<sub>50</sub> micro-molaires à nano-molaires.

**I.11**

**Figure I.9** : Structure du composé quinoléique contenant (HJC0123).

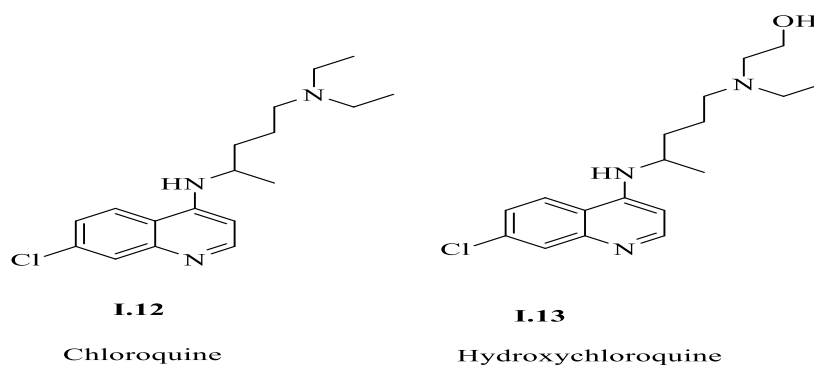
#### **I.1.4. Exemples d'activités spécifiques récentes de quelques dérivés de la quinoléine :**

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

La **chloroquine I.12** est un médicament indiqué dans le traitement et la prévention du paludisme (malaria) mais aussi en rhumatologie et en dermatologie pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et certains lupus. La chloroquine est commercialisée seule sous le nom de **Nivaquine**<sup>®</sup> et en association avec du proguanil chlorhydrate sous le nom de **Savarine**<sup>®</sup>.

L'**hydroxy-chloroquine I.13** est une molécule dérivée de la chloroquine dont la structure est chimiquement proche. Les propriétés sont communes, mais l'hydroxy-chloroquine ne possède pas d'indication dans le traitement du paludisme en France. Elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes sous le nom de **Plaquenil**<sup>®</sup>. Ce médicament est indiqué chez les personnes atteintes de **polyarthrite rhumatoïde** et de **lupus érythémateux**. On l'utilise aussi pour prévenir les allergies provoquées par le soleil (**lucites**). Il s'administre par voie orale et se présente sous forme de comprimé à prendre à la fin des repas. La posologie et la durée du traitement varient en fonction des troubles présentés.

En **2020**, la chloroquine est également testée contre le virus SARS-CoV-2, et utilisée comme inhibiteur du virus **Covid-19**<sup>173-175</sup> (**Figure I.10**).



**Antimalaria et anti SARS-CoV-2**

**Figure I.10** : Structure de l'hydroxychloroquine et la chloroquine.

## I.2. Méthodes de synthèse :

La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Un certain nombre de méthodes de synthèse ont été développées par des voies classiques, homogènes et hétérogènes, catalysées par un acide, par des terres rares, par des métaux de transition, par catalyse radicalaire ainsi que dans des conditions assistées par microondes, activées par ultrasons ou sans solvant.

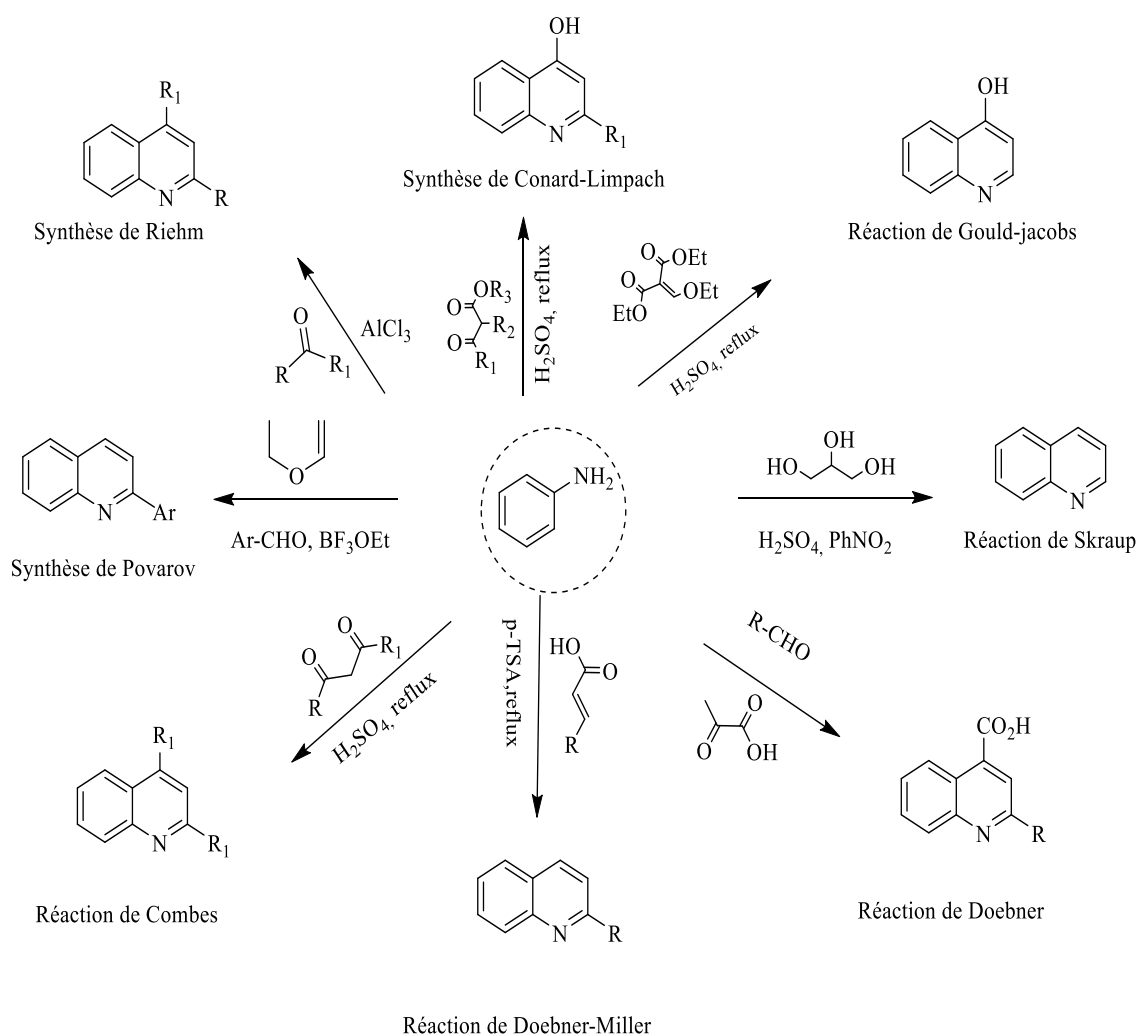
La grande attention accordée par les chercheurs à l'étude des dérivés de la quinoléine s'explique par le large éventail d'activités biologiques mis en évidence ci-dessus. En raison de cette importance, il y a eu un intérêt croissant pour le développement de méthodologies efficaces pour la synthèse de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

### **I.2.1. À partir de l'aniline et de ses dérivés :**

Il existe plusieurs voies de synthèse classiques disponibles pour la synthèse du motif quinoléine. Les voies synthétiques qui sont largement utilisées comprennent les réactions de Combes, de Skraup, de Conrad-Limpach, de Povarov, de Doebner, Doebner-Miller, de Gould-Jacobs et celle de Riehm, qui utilisent principalement l'aniline comme précurseur de synthèse de ce type de composé hétérocyclique<sup>82,176-181</sup>

**(Schéma I.1).**

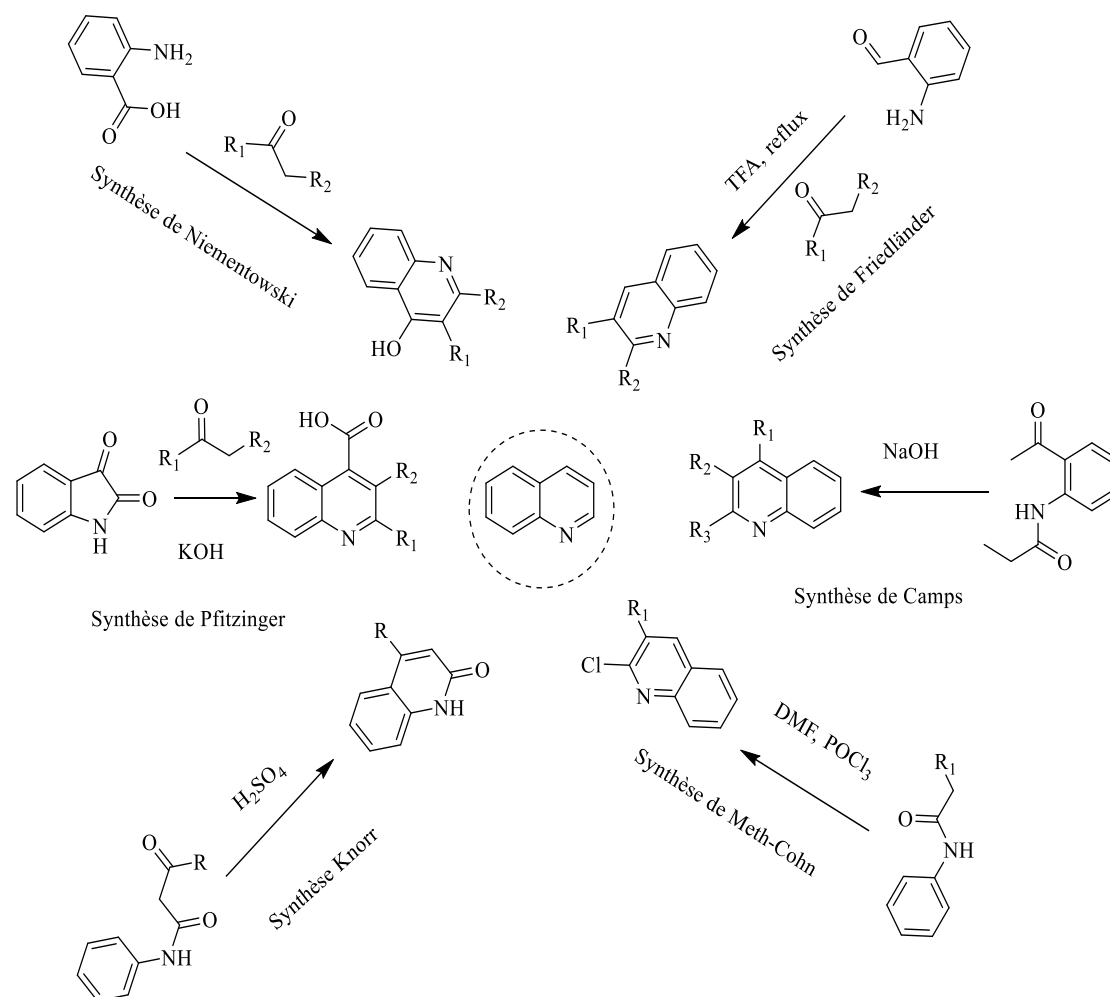
Nous citerons les principales voies de synthèse de la quinoléine à partir des dérivés d'aniline.



**Schéma I.1:** Synthèse de la quinoléine à partir de l'aniline et de ses dérivés.

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

Plusieurs réactions ont été réalisées, nécessitant l'utilisation d'anilines substituées ou d'autres réactifs substitués, pour obtenir des dérivés de la quinoléine. Celles-ci incluent la réaction de Knorr, de Pfitzinger, de Friedländer, de Niementowski, de Meth-Cohn et celle de Camps<sup>158,182-186</sup> (**Schéma I.2**). Nous citerons les principales synthèses de la quinoléine à partir d'o-acylarylamines et de composés carbonylés.

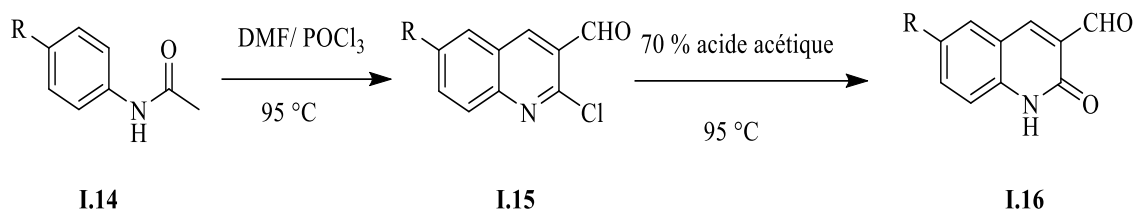


**Schéma I.2:** Synthèse de la quinoléine à partir d'o-acylarylamines et de composés carbonylés.

### I.2.3. Autres méthodes :

Les dérivés de 2-chloro-quinoléine-3-carbaldéhydes **I.15** ont été obtenus par une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold. L'acétanilide **I.14** subit une condensation avec le N, Ndiméthylformamide (DMF), en présence de l'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ). Les quinoléines **I.16** ont ensuite été synthétisées avec de bons rendements par une réaction d'hydrolyse des composés **I.15**, en présence d'une solution aqueuse d'acide acétique 70%<sup>13</sup> (Schéma I.3).

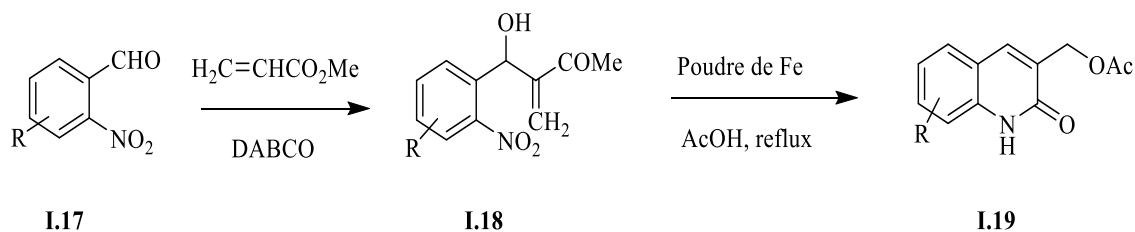




R= Cl, OMe, Me

**Schéma I.3** : Synthèse des dérivés de 2-chloro-quinoléine-3-carbaldéhydes.

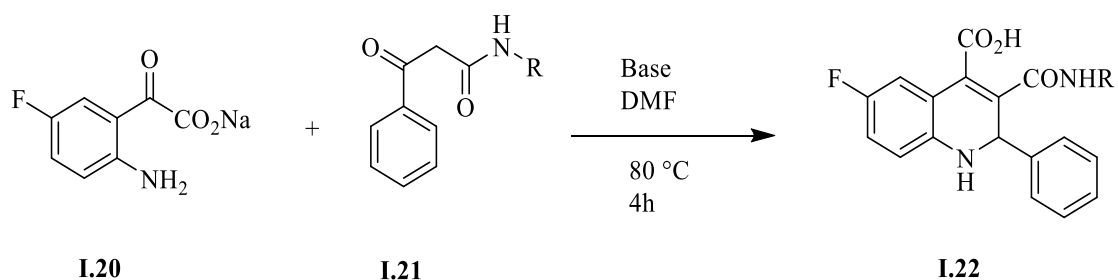
Une autre synthèse est rapportée par Sekgota et al.<sup>187</sup> relative à l'action d'acrylate de méthyle sur les 2-nitro-benzaldéhydes **I.17**, suivie d'une cyclisation ultérieure, pour donner l'acétate de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yle **I.19** (Schéma I.4).



R= H, 6-Cl, 7-Cl, 6-OMe, 8-OMe

**Schéma I.4** : Synthèse de l'acétate de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yle.

Des synthèses hautement efficaces de nouveaux acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés **I.22**, ont été réalisées par cyclocondensation du sel de sodium de l'acide 2-amino-5-fluorophényl-glyoxylique **I.20** avec divers 3-oxo-3-phénylpropanamides **I.21** dans le DMF à 80°C<sup>188</sup> (Schéma I.5).



**Schéma I.5** : Synthèse de nouveaux acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés.

- **Conclusion :**

Ainsi donc, dans cette mise au point, nous avons montré que les dérivés de la quinoléine présentent une richesse toute particulière, tant du point de vue de la synthèse, que de la réactivité des dérivés de la quinoléine.

Les modifications structurales de la structure du motif de base de la quinoléine ont permis de mettre au point de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique. Il est à noter que les modifications structurales au niveau des différentes positions de la molécule de base, permet d'améliorer le profil pharmacologique de ces systèmes hétérocycliques, leur conférant des propriétés anticonvulsivantes, antimicrobiennes, anti-VIH, antidiabétiques et anticancéreuses.

## II. Résultats et discussion :

- **Introduction :**

Après une brève description des différents dérivés de la quinoléine, de leurs propriétés biologiques et de leurs diverses voies de synthèse décrites dans la littérature, dans cette partie de la thèse, l'objectif de notre travail sera le développement d'une nouvelle série d' $\alpha$ -amino-phosphonates quinoléique contenant le motif coumaryl-thiazole et le 5-phényl-thiazole dans les conditions de la chimie verte.

Dans la continuité de notre axe de recherche portant principalement sur la synthèse et l'évaluation biologique des dérivés de d' $\alpha$ -amino-phosphonates possédant le pharmacophore coumaryl-thiazole, nous décrirons dans ce travail la combinaison des différents caractères de ces pharmacophores basés sur la présence d'un motif phosphonate et comportant le groupement quinoléine ou quinolone avec le coumarylthiazole ou 5-phenylthiazole pour essayer de découvrir de nouveaux agents biologiquement actifs.

Nous avons utilisé une méthode simple, efficace et peu coûteuse pour la synthèse de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -amino-phosphonates **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** *via* la réaction de Kabachnik-Fields, afin d'évaluer leurs propriétés antibactériennes et antifongiques.

Pour effectuer la réaction de Kabachnik-Fields dans un milieu respectueux des principes de la chimie verte et dans les meilleures conditions possibles (rendements élevés et temps réduits), nous avons choisi d'évaluer le même protocole que celui utilisé dans la première partie (Partie 01, **II**), en utilisant les effets sonores et un liquide ionique avec un caractère acido-basique de Bronsted comme catalyseur pour la synthèse des nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates quinoléique contenant le motif coumaryl-thiazole ou 5-phényl-thiazole.

Notre protocole de synthèse a été réalisé en deux étapes successives, la première consiste en la préparation des produits de départ à savoir les quinoléines et les quinolones différemment substituées, ainsi que le coumarylthiazole et le 5-phenylthiazole. Quant à la deuxième étape ce fut la préparation des  $\alpha$ -amino-phosphonates recherchés.

### II.1. Préparation des nouveaux $\alpha$ -amino-phosphonates :

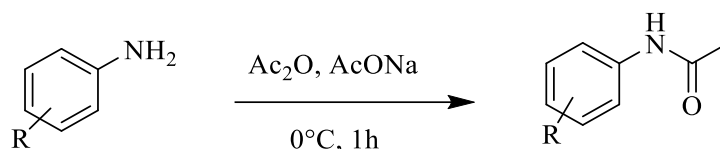
La combinaison des différents pharmacophores au sein d'une même structure est un moyen important de synthèse de nouvelles molécules bioactives, et elle est également

considérée comme le principal moyen de créer de nouveaux composés avec des activités biologiques modérées. Sur la base des faits ci-dessus, et en gardant à l'esprit le large éventail d'activités pharmaceutiques des échafaudages quinoléine/quinolone, thiazole substitué et  $\alpha$ -aminophosphonates, nous avons pensé que la combinaison de ces fractions dans le même échafaudage pourrait améliorer l'activité antimicrobienne. Dans ce travail, nous avons conçu et synthétisé une série de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates contenant de la quinoléine/quinolone et un cycle coumarine ou phényle substitué par un thiazole en utilisant la réaction de Kabachnik-Fields sous irradiation ultrasonore et dans des conditions sans solvant, et en les évaluant pour leur effet antimicrobien.

### II.1.1 Elaboration des dérivés quinoléïques différemment substitués:

#### II.1.1.1. Préparation des acétanilides :

Les acétanilides sont synthétisés selon une méthode simple<sup>189</sup>, connue et quantitative. Il s'agit de faire réagir l'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) avec les anilines en milieu basique en utilisant l'acétate de sodium ( $\text{AcONa}$ ) à  $0^\circ\text{C}$  pendant une heure pour aboutir aux produits bruts attendus. Les produits obtenus sont recristallisés dans un éluant éthanol/eau distillée (80/20) avec de bons rendements pouvant aller jusqu'à 95 %. La réaction est représentée dans le **schéma II.1** et les résultats sont réunis dans le **tableau II.1**.

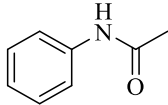
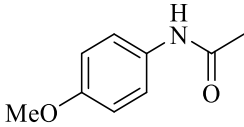
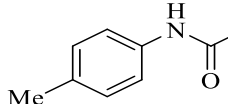
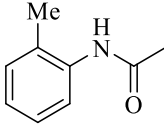


**Schéma II.1** : Synthèse des dérivés d'acétanilide.

Les dérivés des acétanilides synthétisés sont regroupés dans le **tableau II.1**.

Toutes les caractéristiques spectroscopiques ainsi que les propriétés physico-chimiques des acétanilides préparés sont conformes à celles décrites dans la littérature<sup>190</sup>.

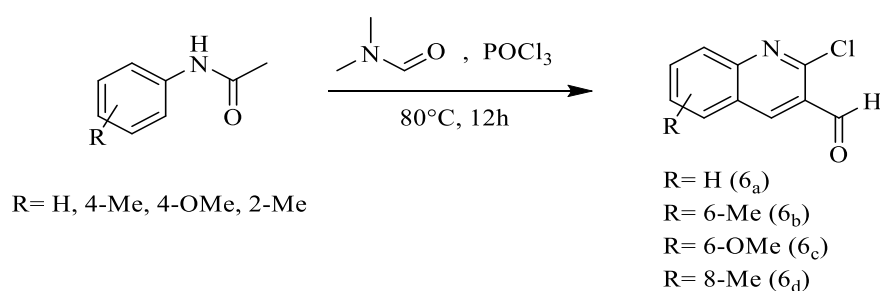
**Tableau II.1** : Dérivés des acétanilides synthétisés.

Entrée	Structure	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	structure	Rdt (%) <sup>a</sup>
1		91	3		89
2		89	4		93

<sup>a</sup> Les rendements sont calculés après purification.

### II.1.1.2. Préparation des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes :

Diverses voies de synthèse ont été développées pour la préparation des quinoléines fonctionnalisées, pour cela la réaction de Vilsmeier (Meth-Cohn et Bramha, 1978)<sup>158</sup> reste la méthode de synthèse la plus utilisée et la mieux adaptée pour la préparation de ce type de composés. En effet, l'addition du réactif de Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3$  / DMF) (7 / 3) sur des acétanilides dans un rapport bien déterminé, conduit aux dérivés 2-chloro-quinoléine formylés avec des rendements acceptables ( $> 50\%$ ). L'ensemble de ces réactions sont représentées dans le schéma II.2 qui suit :

**Schéma II.2** : Synthèse des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes.

Dans la synthèse du 2-chloroquinoline-3-carbaldéhyde (3<sub>a-b</sub>), nous avons utilisé les acétanilides comme des précurseurs, tout en employant l'intermédiaire de Vilsmeier-Haack, préalablement préparé lors de l'action du trichlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ) sur le DMF. La réaction a lieu à une température de 80°C, et sans solvant pendant 12h comme le montre le Schéma II.2.

### Proposition du mécanisme de formation du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde :

Dans un premier temps l'amide substitué s'additionne sur le trichlorure de phosphoryle, qui libère alors un ion chlorure. Cet ion chlorure vient se substituer sur le carbone porteur de l'ancien groupe carbonyle, produisant le réactif de Vilsmeier-Haack. (Schéma II.3)

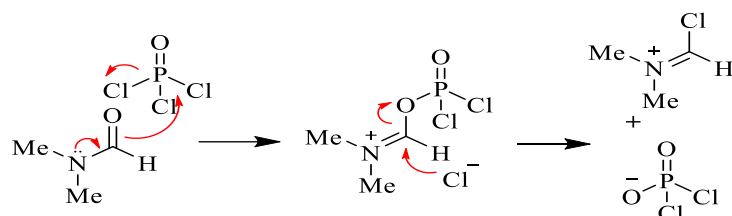


Schéma II.3 : Préparation de l'intermédiaire de Vilsmeier-Haack

Le mécanisme réactionnel détaillé de la formation des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine selon la procédure de O.Meth-Cohn and Coll. est représenté ci-dessous : (Schéma II.4)

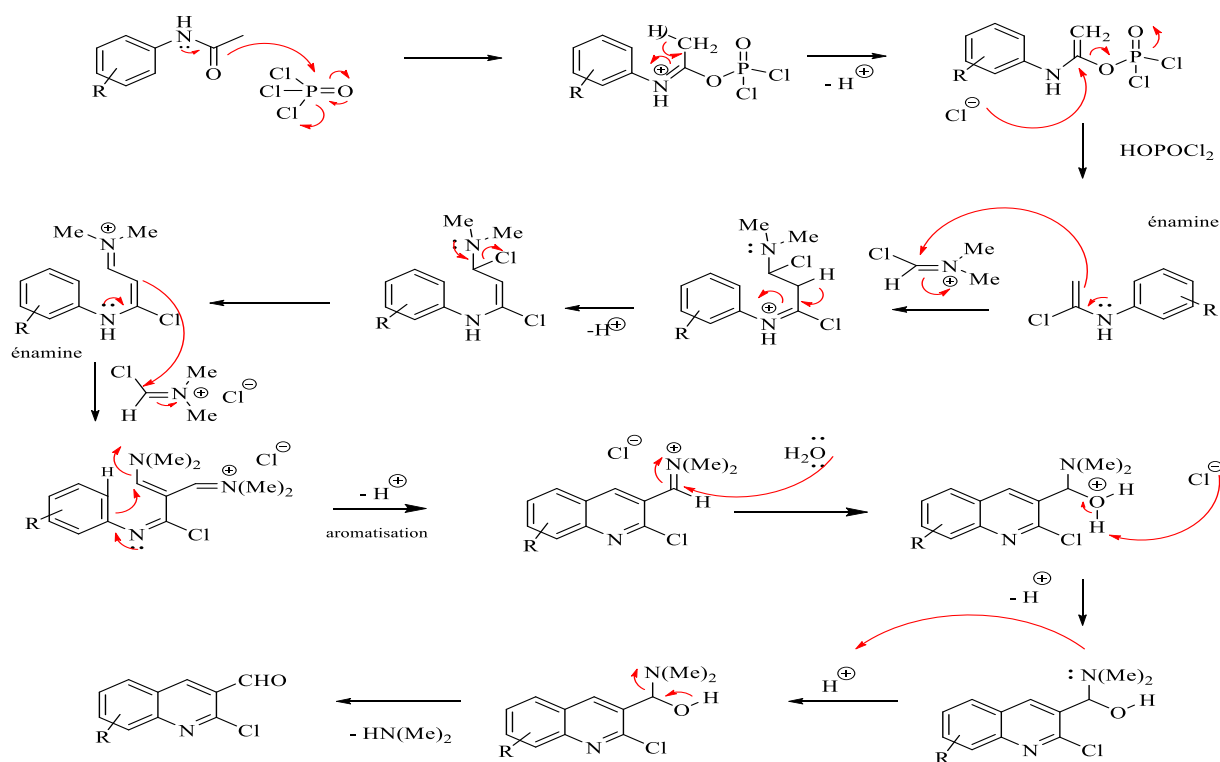
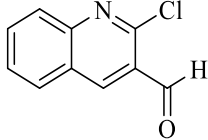
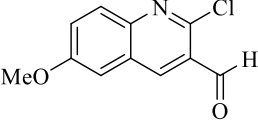
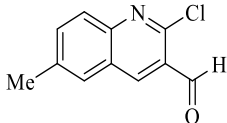
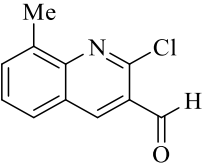


Schéma II.4 : Mécanisme proposé pour la synthèse de de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde.

Les dérivés des quinoléines **6a-a** synthétisés au laboratoire ainsi que les rendements sont regroupés dans le **tableau II.2**.

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et également conformes à ceux décrits dans la littérature<sup>191</sup>.

**Tableau II.2** : Dérivés des quinoléines synthétisés.

Dérivé	Structure	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	structure	Rdt (%) <sup>a</sup>
<b>6a</b>		<b>84</b>	<b>6c</b>		<b>86</b>
<b>6b</b>		<b>78</b>	<b>6a</b>		<b>70</b>

<sup>a</sup> Les rendements sont calculés après purification.

- **Etude spectrale :**

Les structures des composés synthétisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC.

Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H: les composés quinoléiques sont caractérisés en RMN du proton et confirmés par l'existence d'un singulet résonnant dans la zone des champs faibles entre 10,20 et 10,40 ppm correspondant au proton de la fonction aldéhyde.

Les protons liés au carbone C<sub>4</sub> des différentes formyl-quinoléines résonnent dans un intervalle de 8,70 à 8,85 ppm et ceci est dû à son environnement chimique, en l'occurrence la proximité du groupement carbonyle, qui le rend plus déblindé.

Les protons aromatiques apparaissent entre 8,08 et 7,26 ppm dans l'échelle des déplacements chimiques.

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

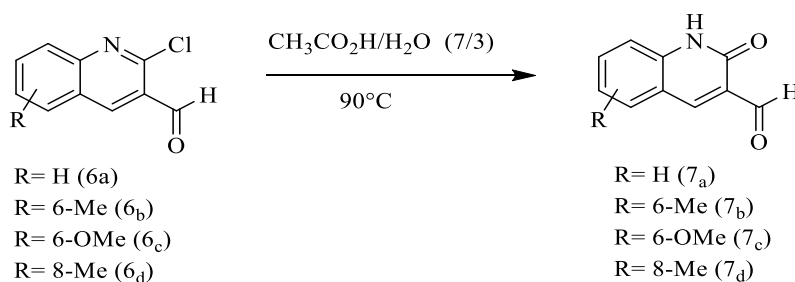
Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  : les spectres nous ont permis de distinguer un pic à 189,09 – 189,97 ppm, qui ne peut correspondre qu'au groupement formyle qui sort habituellement dans cette zone de champ faible.

Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 106,43 ppm et 164,21 ppm. Le pic lié au carbone porter l'atome du Chlore apparait à 147,65 ppm.

Les pics qui correspondent aux carbones des groupements méthyles et méthoxy- (hybridés en  $\text{sp}^3$ ), sortent vers le champ fort respectivement à 21,65-17,81 et à 55,79-55,92 ppm.

### II.1.1.3. Préparation des dérivés de 3-formyl-2-quinolones:

Nous rapportons dans ce qui suit, la préparation d'une autre série de quinolones, par la réaction représentée dans le **schéma II.5**. Les dérivés de la 3-formyl-2-quinolone s'obtiennent par hydrolyse du chlore en position 2 en utilisant l'acide acétique aqueux (7/3) à  $90^\circ\text{C}$  <sup>192</sup> (**Schéma II.5**).



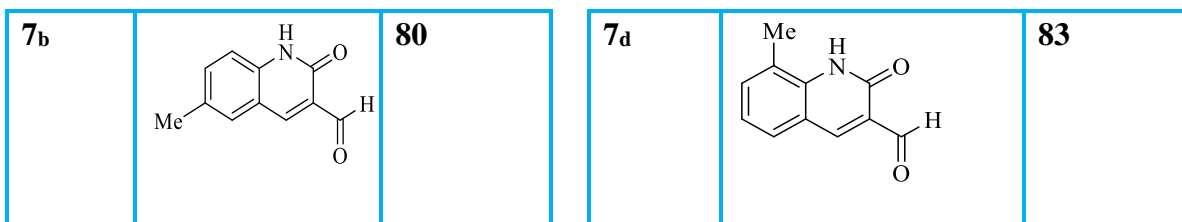
**Schéma II.5** : Synthèse des 3-formyl-2-quinolones.

Les dérivés des 3-formyl-2-quinolones ont été obtenus avec des très bons rendements entre 72-83%.

**Tableau II.3** : Dérivés des 3-formyl-2-quinolones synthétisés.

Dérivé	Structure	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	structure	Rdt (%) <sup>a</sup>
7 <sub>a</sub>		72	7 <sub>c</sub>		76





<sup>a</sup> Les rendements sont calculés après purification.

Les résultats spectroscopiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et également conformes à ceux décrits dans la littérature<sup>193</sup>.

- **Etude spectrale :**

Les structures de nos composés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques tels que RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, RMN 2D HSQC et HMBC.

Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H: l'existence d'un signal apparaissant entre 12,00 et 12,15 ppm sous la forme d'un singulet large, correspondant au proton de l'amide aromatique (N-H), confirme bien les structures des quinolones.

Un singulet qui apparaît dans la zone des champs faibles entre 10,25 et 10,10 ppm est caractéristique du pic du proton de la fonction aldéhyde. Nous soulignons également que le proton sur le carbone-4 est le pic le plus déblindé de la molécule quinolone.

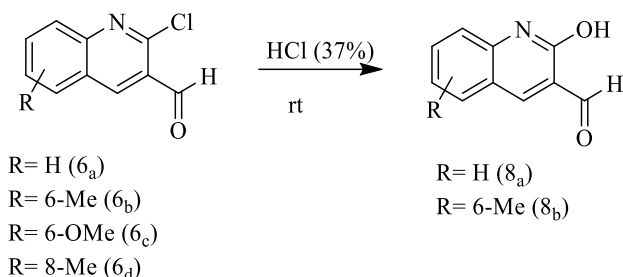
Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C: dans les spectres de la RMN du <sup>13</sup>C nous distinguons un pic à 190,1 – 190,2 ppm qui correspond au carbone du groupement aldéhydique.

Le carbone de la fonction amide cyclique apparaît à 160,12 – 161,8 ppm. Les carbones des groupements méthyles et le groupement méthoxy- (hybridés en sp<sup>3</sup>), sortent respectivement vers le champ fort à 21,65-17,81ppm et à 56,05 ppm.

#### II.1.1.4. Préparation des dérivés de 2-hydroxyquinoléine-3-carbaldehyde :

À n'en pas douter, les dérivés 2-hydroxyquinoléines sont présents dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques à intérêt biologique. L'accès à ces structures est donc primordial. Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique s'est attelée à développer de nouvelles voies d'accès vers ces composés<sup>194</sup>. Il en résulte une large variété d'approches et il nous est impossible d'essayer d'établir une liste détaillée et exhaustive des différentes stratégies développées dans le cadre de leur préparation. C'est pourquoi nous avons préféré utiliser ci-dessous la méthode la plus générale et pertinente à la fois de préparation des dérivés 2-hydroxy-quinoléine-3-carbaldehyde.

Les 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes (**6a-d**) qui sont portés à reflux dans l'HCl à 37% donnent les 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehydes (**8a-b**)<sup>195</sup>, dont le temps de réaction est de 8h puis 12h à température ambiante. (**Schéma II.6**)



**Schéma II.6** : Synthèse du 2-Hydroxy-quinoline-3-carbaldehyde.

Les produits **8a-b** sont recueillis directement après l'ajout d'eau froide et une filtration sous vide, sous la forme d'un solide jaune.

Les dérivés des 3-formyl-2-quinolones ont été obtenus avec des très bons rendements avoisinant les 86%.

**Tableau II.4** : Dérivés des 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehydes synthétisés.

Dérivé	Structure	Rdt (%) <sup>a</sup>	Entrée	structure	Rdt (%) <sup>a</sup>
<b>8a</b>		<b>86</b>	<b>8b</b>		<b>82</b>

<sup>a</sup> Les rendements sont calculés après purification.

- **Etude spectrale :**

Les structures des composés synthétisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D, HSQC et HMBC.

Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H: les structures des 2-Hydroxy-quinoline-3-carbaldehyde synthétisés sont bien confirmées surtout par l'existence d'un signal apparaissant vers 12,15 ppm sous la forme d'un singulet large correspondant au proton de l'hydroxyle (O-H). Un singulet qui apparaît dans la zone des champs faibles entre 10,25 et 10,10 ppm, et qui est caractéristique du proton de la fonction aldéhyde.

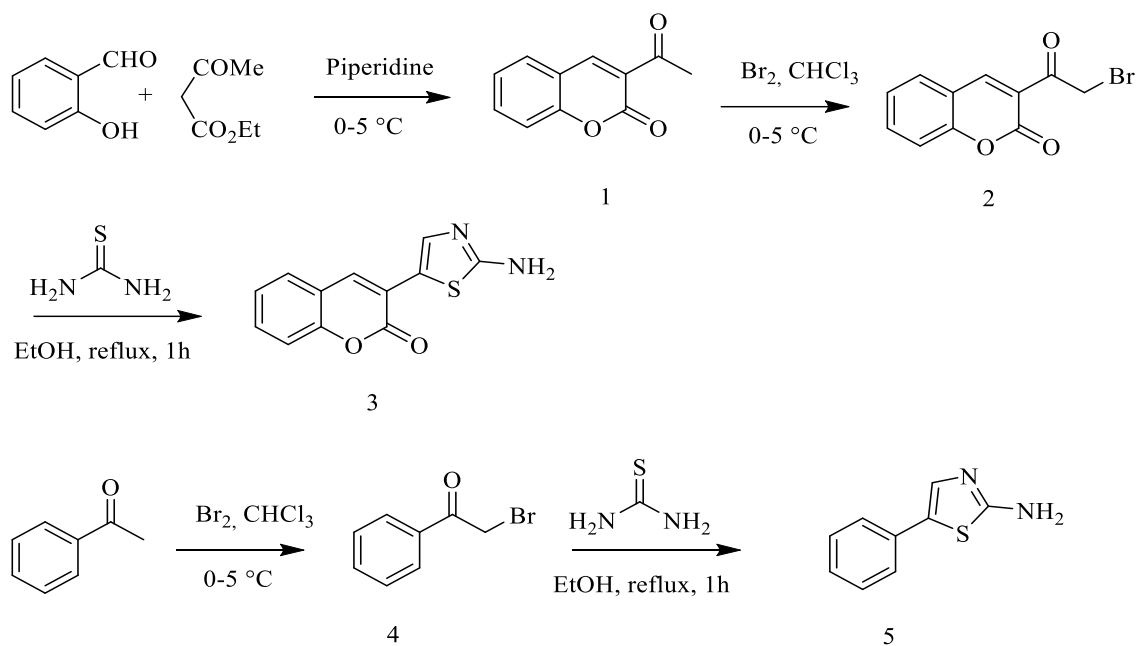
Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  : les spectres nous ont permis de distinguer un pic à 190,20 ppm qui s'apparente au carbone du carbonyle de l'aldéhyde.

Le carbone qui porte l'hydroxyle (OH) apparaît à 161,80 ppm. Le pic qui correspond au carbone de groupement méthyle (hybridé en  $\text{sp}^3$ ), sort vers le champ fort à 20,74 ppm. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent comme d'habitude entre 118,54 et 142,50 ppm.

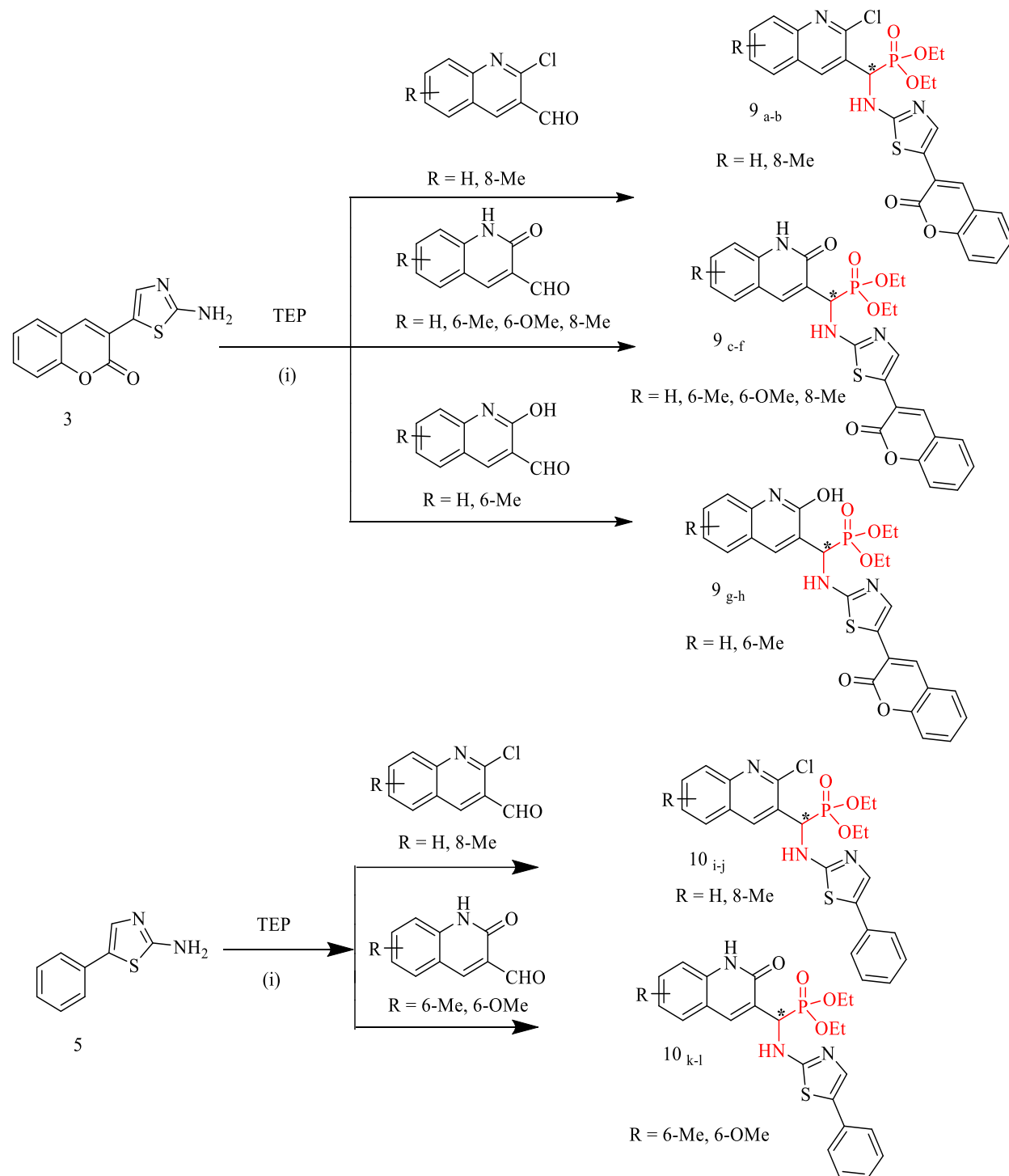
## II.2. Synthèse des $\alpha$ -amino-phosphonates quinoléiques **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** :

Vu les résultats satisfaisants obtenus et la grande efficacité de notre méthode de synthèse utilisée dans la première partie de cette thèse, nous avons alors pu mettre en évidence une méthode (one pot) simple pour préparer une autre série de dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>**, avec de très bons rendements, en mettant en jeu les coumarylthiazole et 5-phénylthiazol-2-amines avec des quinoléines et des quinolones substitués. Deux séries de douze nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonate **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** qui incorporent les deux molécules hétérocycliques citées précédemment, ont été conçues par condensation de trois composants *via* la réaction de Kabachnik- Fields sous irradiation ultrasonique. Notre stratégie est la synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates contenant un nouveau pharmacophore (quinoléine/quinolone) pour améliorer et découvrir de nouvelles molécules bioactives.

La synthèse des produits de départ a été réalisée selon les réactions décrites dans le schéma 1, 2 et 3. Dans une première étape, nous avons commencé notre étude par la synthèse de dérivés aldéhydiques (quinoléine et quinolone) et fonctionnalisés 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one (**3**) et 5-phénylthiazol-2-amine (**5**). La réaction pour arriver aux composés cibles (**9<sub>a-h</sub>**) et (**10<sub>i-l</sub>**) a démarré à partir de 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one (**3**) ou de 5-phénylthiazol-2-amine (**5**) respectivement, et le triéthylphosphite sous irradiation ultrasonore en utilisant le liquide ionique [TEAA] à la fois comme solvant et catalyseur à température ambiante (**Schéma II.8**).



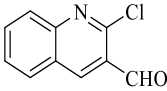
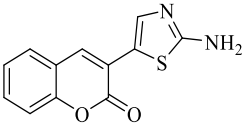
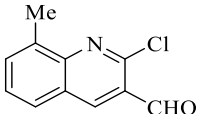
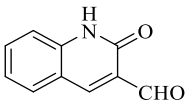
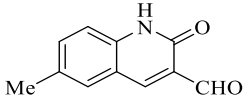
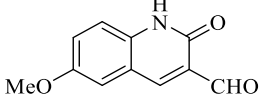
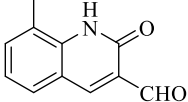
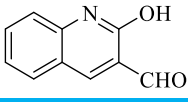
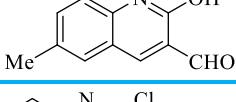
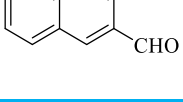
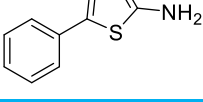
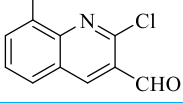
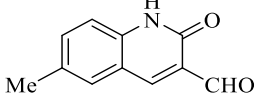
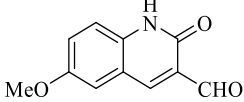
**Schéma II.7 :** Synthèse de 3-(2-aminothiazol-5-yl)-2H-chromen-2-one (**3**) et 5-phenylthiazol-2-amine (**5**).



**Schéma II.8 :** Synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques, (i):  
aldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (TEP) (1 mmol), LI (TEAA) (1 mL), US (40 kHz), rt.

Ces produits ont été recueillis quantitativement sous la forme d'une poudre après recristallisation dans l'éthanol.

**Tableau II.5 :** Synthèse de nouveau  $\alpha$ -aminophosphonates  $9_{a-h}$  et  $10_{i-l}$  sous irradiation ultrasonique dans le liquide ionique TEAA :

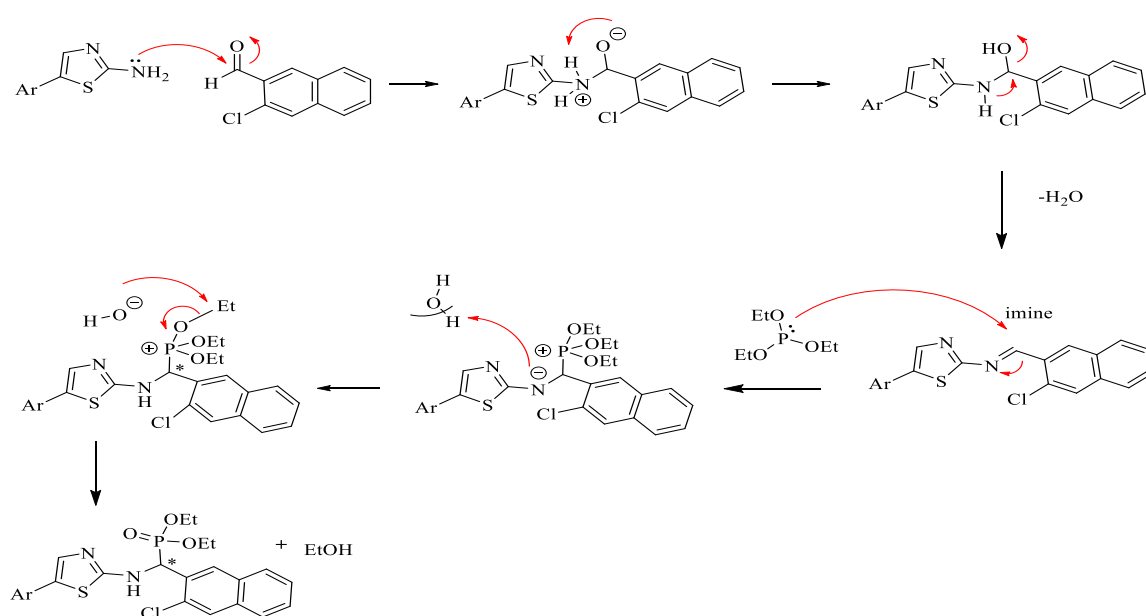
Entrée	Aldéhyde (quinoléine / quinolone)	Thiazole substitué	Temps (min)	Rendement (%) <sup>a</sup>	M.p. (°C)
9 <sub>a</sub>			17	73	237-238
9 <sub>b</sub>			22	70	130-132
9 <sub>c</sub>			15	86	204-205
9 <sub>d</sub>			13	84	275-276
9 <sub>e</sub>			10	83	242-244
9 <sub>f</sub>			16	85	152-154
9 <sub>g</sub>			23	78	173-177
9 <sub>h</sub>			19	71	209-210
10 <sub>i</sub>			14	88	201-203
10 <sub>j</sub>			16	84	131-132
10 <sub>k</sub>			14	90	272-274
10 <sub>l</sub>			18	89	138-139

Note: Conditions: quinoléine / quinolone-3-carbaldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (1 mmol), LI (triéthyl-ammonium acétate) (1 mL), 40 kHz.

<sup>a</sup>Rendement (%): le rendement de produit isolé.

### II.2.1. Mécanisme réactionnel général proposé

Pour la synthèse des molécules  $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques que nous nous sommes proposé d'étudier, nous avons appliqué la réaction (one-pot) à trois composants selon Kabachnik-Fields. Le mécanisme possible pour cette réaction est proposé dans le **schéma II. 9**. Les effets sonores de l'ultrason favorisent la formation des imines et les étapes suivantes. De ce fait, l'addition de l'amino-thiazole sur les quinoléines et quinolones 3-carbaldéhyde donne après déshydratation l'imine (très réactive), qui va réagir avec le triéthylphosphite par une deuxième réaction d'addition pour fournir les  $\alpha$ -aminophosphonates. Le liquide ionique (TEAA), qui joue le rôle aussi bien d'un solvant que d'un catalyseur dans cette synthèse, active le carbonyle et rend les quinoléines et les quinolones plus aptes à l'attaque nucléophile par la fonction amine.



Ar: coumarine, phenyl

**Schéma II.9** : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des  $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques.

### II.2.2. Caractérisation spectroscopique:

L'identification des structures des nouveaux composés  $\alpha$ -aminophosphonates **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** a été réalisée par les techniques d'analyses spectroscopiques usuelles : RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , 2D : HSQC et HMBC et les analyses élémentaires.

A partir de l'analyse spectroscopique de la RMN du  $^1\text{H}$ , il a été possible d'observer la présence des principaux signaux de protons dans chaque produit.

L'introduction du groupement phosphonate est confirmée par la présence de deux triplets qui résonnent vers  $\delta = 1 - 1,30$  ppm et un massif vers  $\delta = 3,90 - 4,20$  ppm correspondant respectivement aux protons du groupement méthyle de l'éthoxy ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ) et à ceux du groupement méthylène ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ),

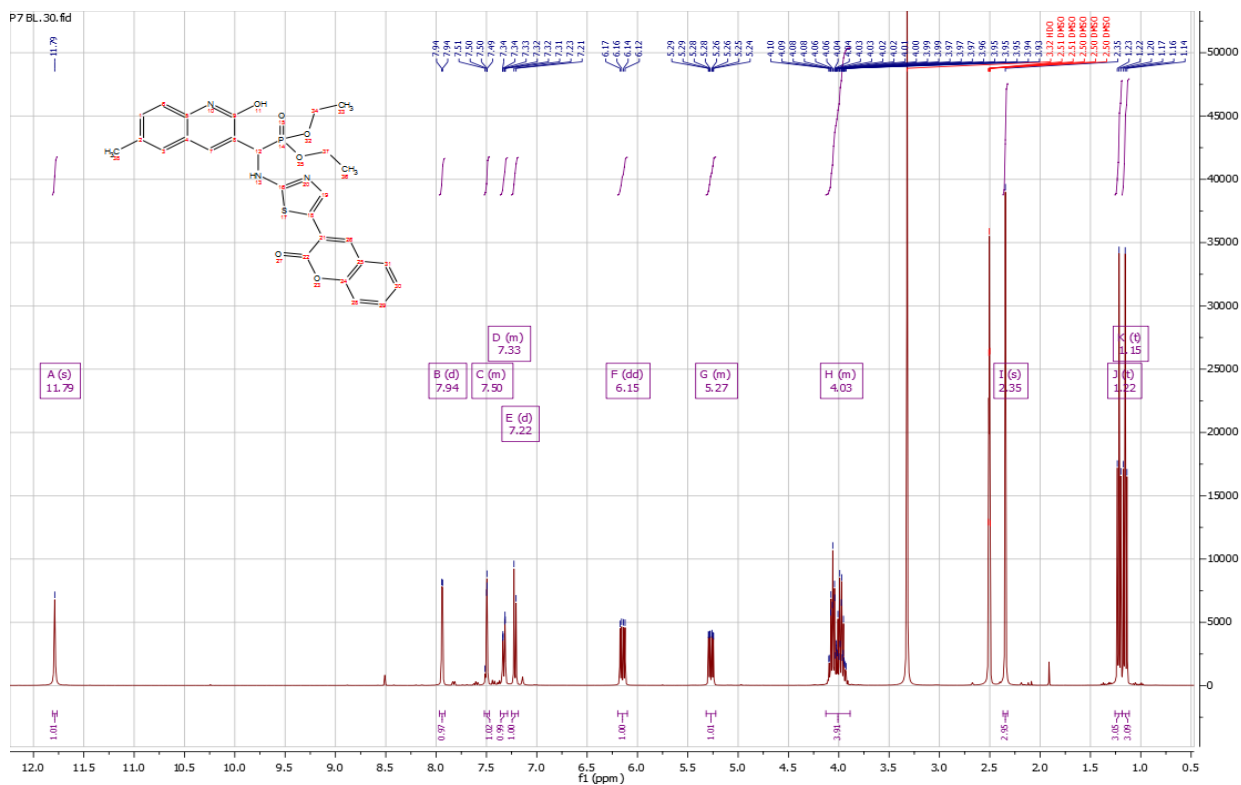
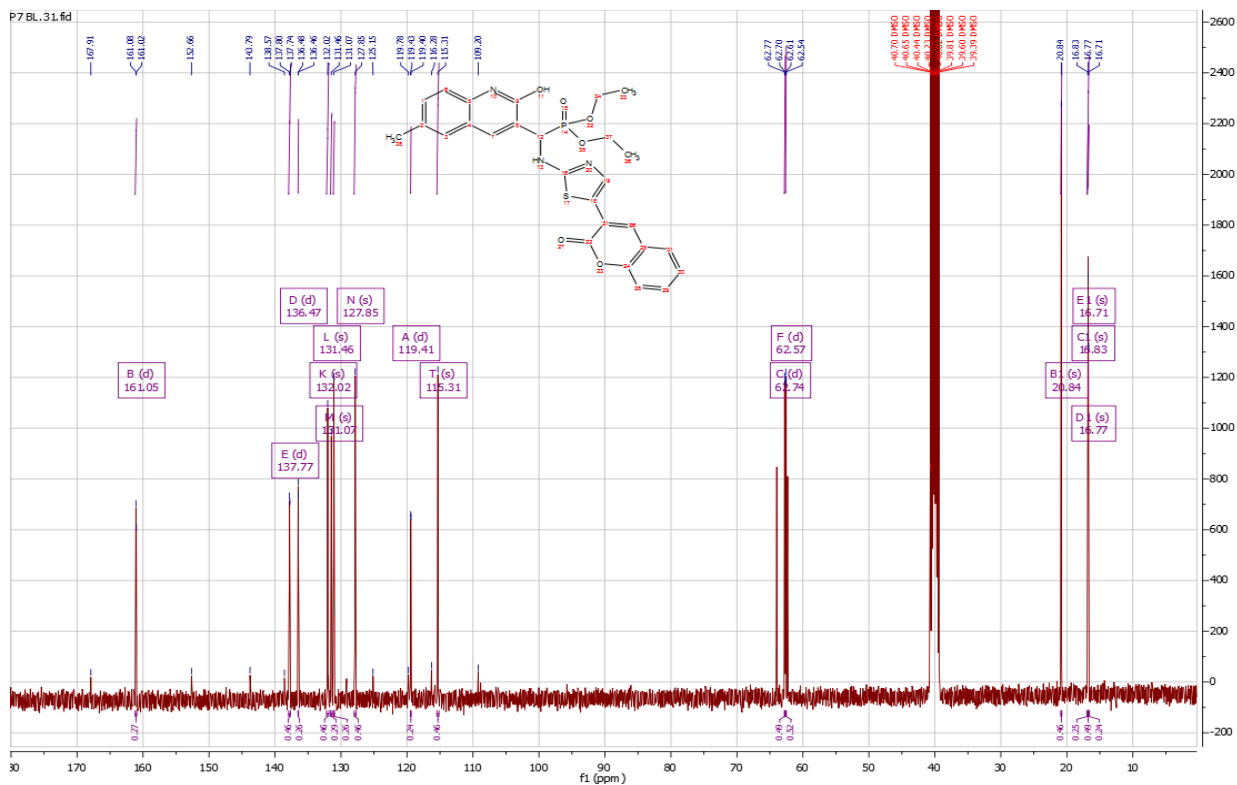
Le proton lié au carbone asymétrique ( $*\text{CH-NH}$ ) donne un doublet de doublet (dd) vers  $\delta = 5,40 - 6,20$  ppm avec une constante de couplage  $J = 8,60$  Hz et  $J_{\text{H-P}} = 22,00$  Hz, suite au couplage de ce proton avec le proton du groupement voisin  $\text{N-H}$  et avec l'atome de phosphore.

Le proton ( $\text{N-H}$ ) des groupements  $\alpha$ -amino-phosphonates apparaît dans l'intervalle  $\delta = 6,10 - 9,10$  ppm, car les différents déplacements chimiques dépendent des substituants sur le cycle. Il se forme un doublet de doublet (dd) avec une constante de couplage  $J = 8,60$  Hz et  $J_{\text{H-P}} = 5,40$  Hz, suite au couplage de ce proton avec celui du carbone asymétrique voisin ( $*\text{CH-NH}$ ) et avec l'atome de phosphore.

Le signal vers  $\delta = 7,50$  ppm sous la forme d'un singulet correspond au proton voisin à l'atome d'azote du cycle thiazole. Pour les composés **9a-h** le proton en position-4 du cycle coumarine est un singulet qui résonne vers  $\delta = 8,50$  ppm.

Les composés contenant la quinolone et les dérivés de la 2-hydroxy-quinoléine ont présenté des signaux vers  $\delta = 11,90$  ppm et  $11,80$  ppm correspondant aux groupes ( $\text{N-H}$ ) et ( $\text{O-H}$ ) de la quinolone et des dérivés de 2-hydroxy-quinoléine. Cependant, pour tous les composés synthétisés, les protons des cycles aromatiques se situent entre  $7,4 - 8,45$  ppm (**Figure II.1**).



Figure II.1 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit  $9_h$ .Figure II.2 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit  $9_h$ .

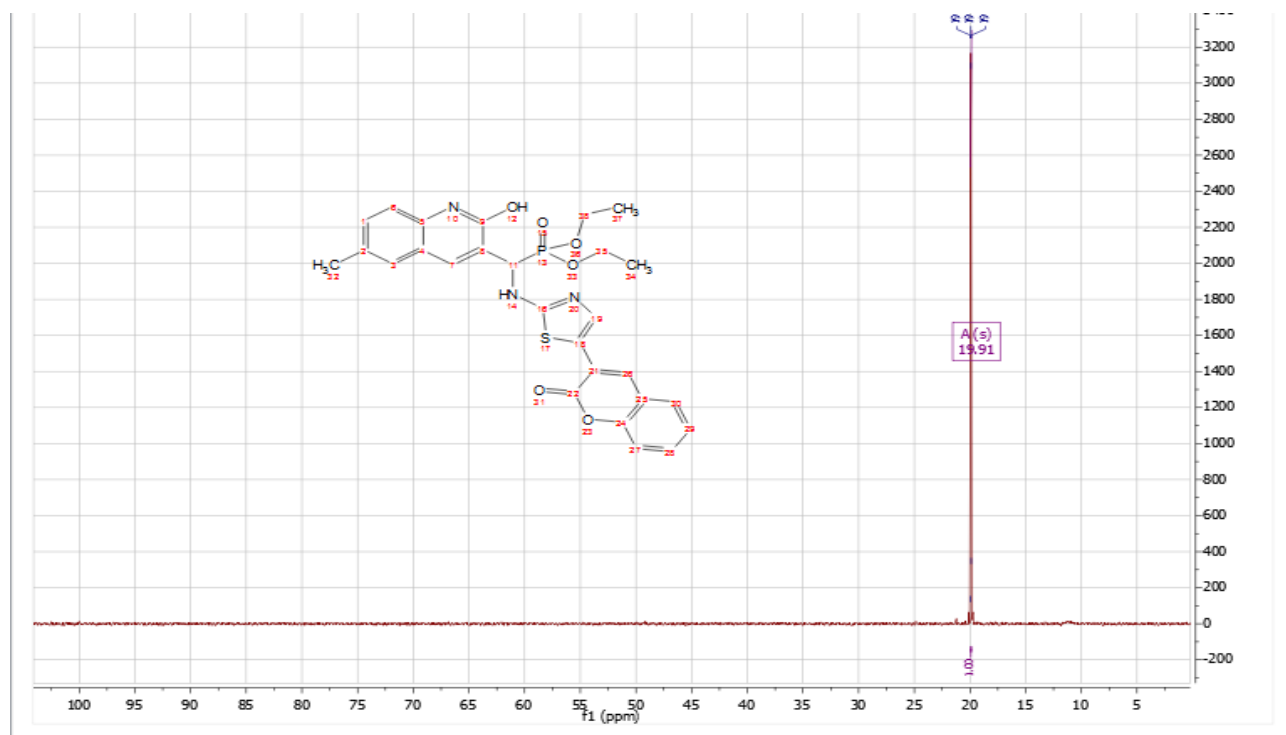


Figure II.3 : Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du produit  $9_h$ .

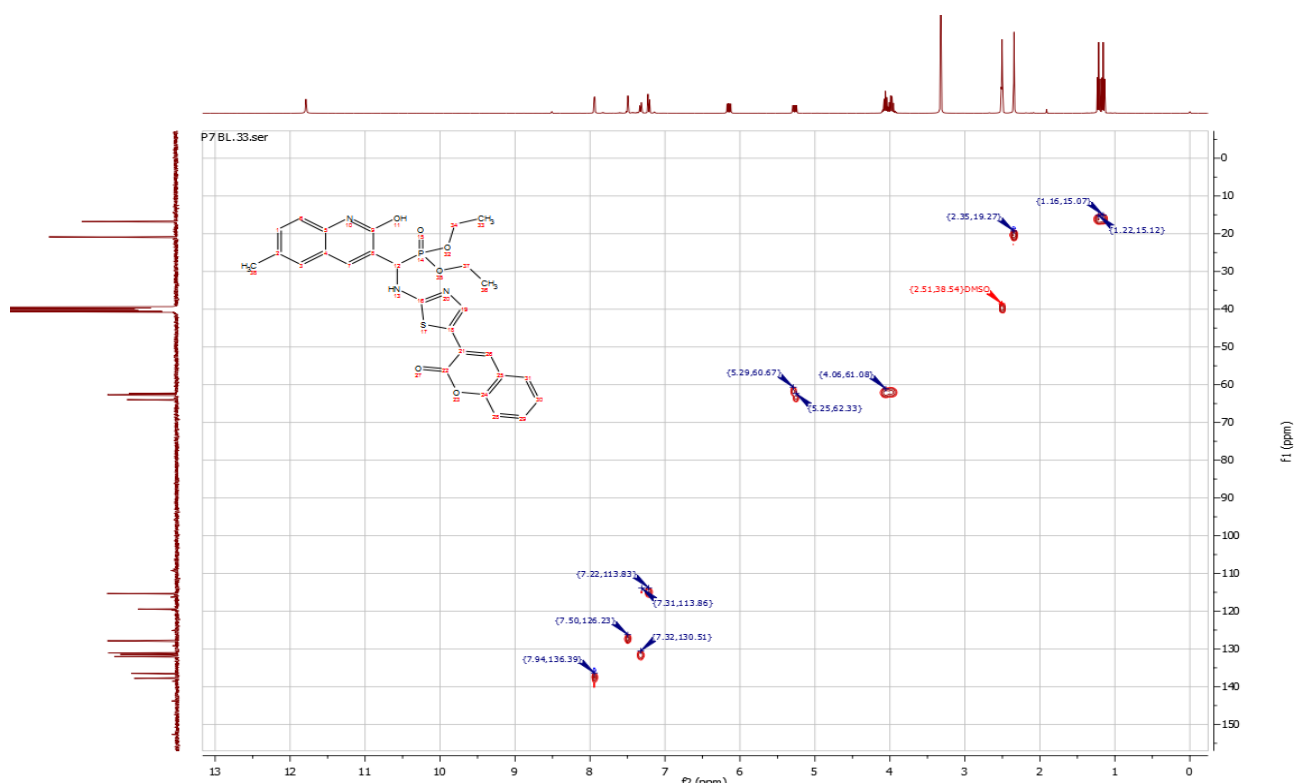


Figure II.4 : Spectre RMN HSQC du produit  $9_h$ .

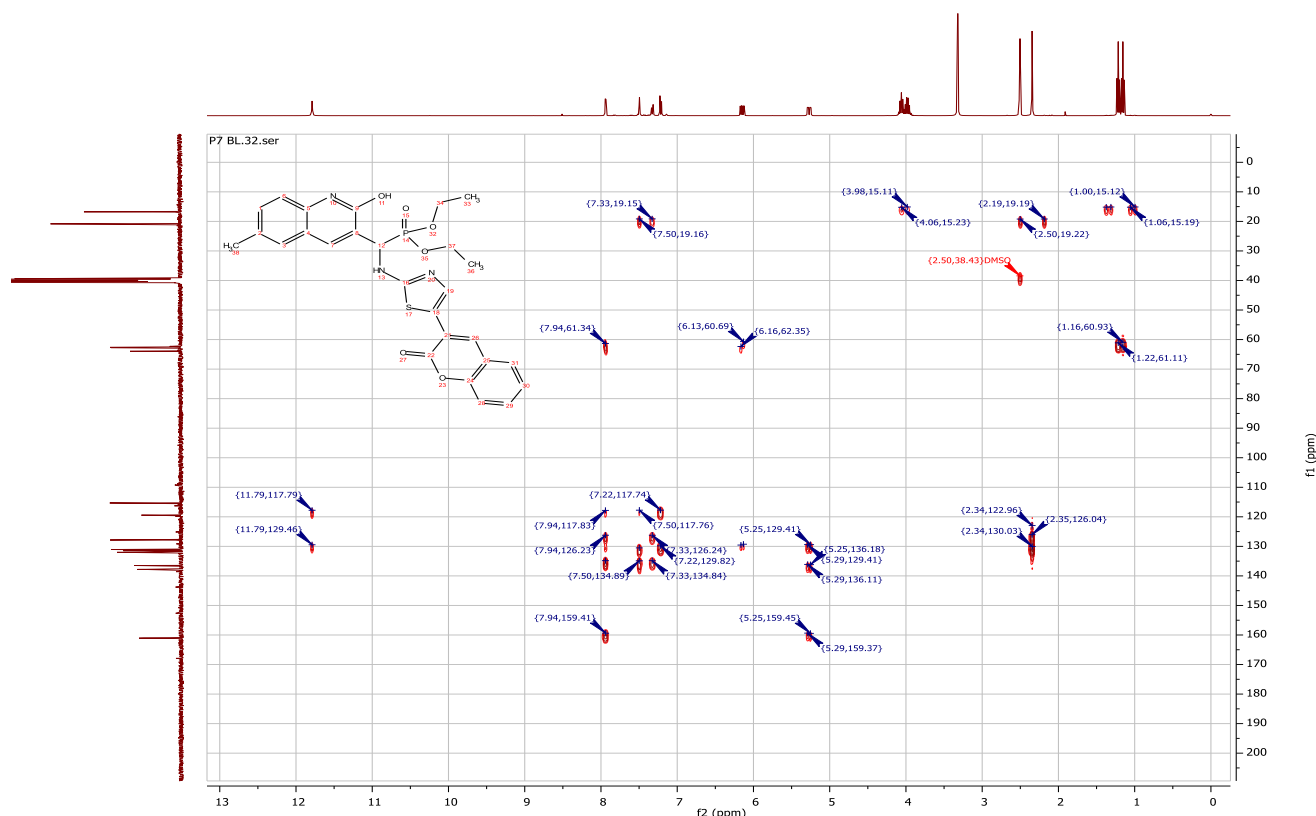


Figure II.5 : Spectre RMN HMBC du produit 9<sub>h</sub>.

L'analyse spectroscopique pour la RMN du  $^{13}\text{C}$  de tous les nouveaux composés a également confirmé l'identité structurale en observant la présence de nouveaux signaux caractéristiques des atomes de carbone du groupement phosphonate vers  $\delta = 16,50$  ppm et  $\delta = 63$  liée respectivement aux groupements éthoxy ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) et méthylène ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ).

Le pic du proton lié au carbone asymétrique (P-\*CH) voit son signal apparaître vers  $\delta = 46$  ppm, quant aux pics relatifs au carbonyle de la lactone dans le motif coumarine les déplacements chimiques sont autour de 159 ppm. Cependant, les composés synthétisés contenant le motif quinolone ont montré un pic relatif au groupe carbonyle du groupe amide cyclique ( $\text{HN-C=O}$ ) vers 160 ppm.

Dans le spectre RMN  $^{31}\text{P}$ , l'atome de phosphore engendre un seul signal dans l'intervalle 19,00 à 21,20 ppm dans tous les composés synthétisés.

Spectroscopie RMN 2D HSQC : Selon le spectre HSQC du composé 9<sub>h</sub> (voir tableau II. 5), les groupements éthoxy ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) montrent deux corrélations (1,16 ; 15,07) et (1,22 ; 15,12) qui sont attribuées à 1-2, ainsi que, l'existence d'une corrélation 1-2 (4,06 ; 61,05) liée au groupement méthylène ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ ) du motif phosphonate.

Le méthyle porté par le carbone C<sub>6</sub> quinoléique présente une corrélation 1-2 à (2,33 ; 19,27).

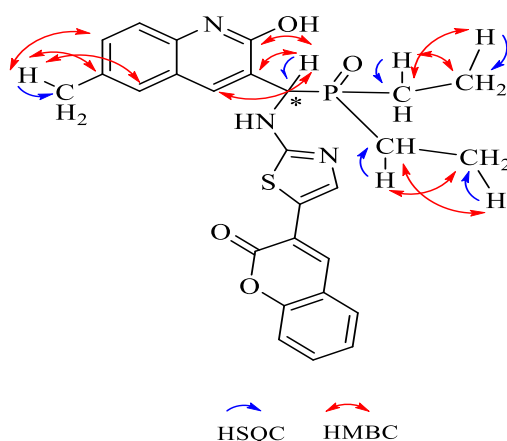
Les deux corrélations (5,29 ; 60,57), (5,25 ; 62,33) correspondent à celle du 1-2 du carbone asymétrique (\*CH-NH).

L'absence d'une corrélation liée respectivement au proton de la fonction amine (-NH-) et à celui de l'hydroxyle (-OH) vers 8.20 ppm et 11,80 ppm, atteste que ces protons sont porté par des hétéroatomes.

Selon le spectre HMBC, nous notons les corrélations (1,16 ; 60,93) et (1,22 ; 61,11) attribuées à celle du 1-3, des protons éthoxy du méthyle (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O) avec les atomes du carbone du groupement méthylène (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O) du motif phosphonate. Les protons du groupement méthylène (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O) présentent les corrélations (3,93 ; 15,11) et (4,05 ; 15,23) correspondant à celle du 1-3 avec les atomes des carbones éthoxy (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O).

Les protons de méthyle du cycle quinoléine montrent une corrélation 1-3 (2,33 ; 125,04) avec deux corrélations 1-4 (2,34 ; 122,95) et (2,34 ; 130,03) aux carbones du cycle quinoléique.

Le proton du carbone asymétrique (\*CH-NH) présente une corrélation 1-3 (5,25, 136,15) avec deux autres carbones quinoléiques qui sont de 1-4 (5,25 ; 129,41) et (5,25 ; 159,45) (**Figure II.6**).

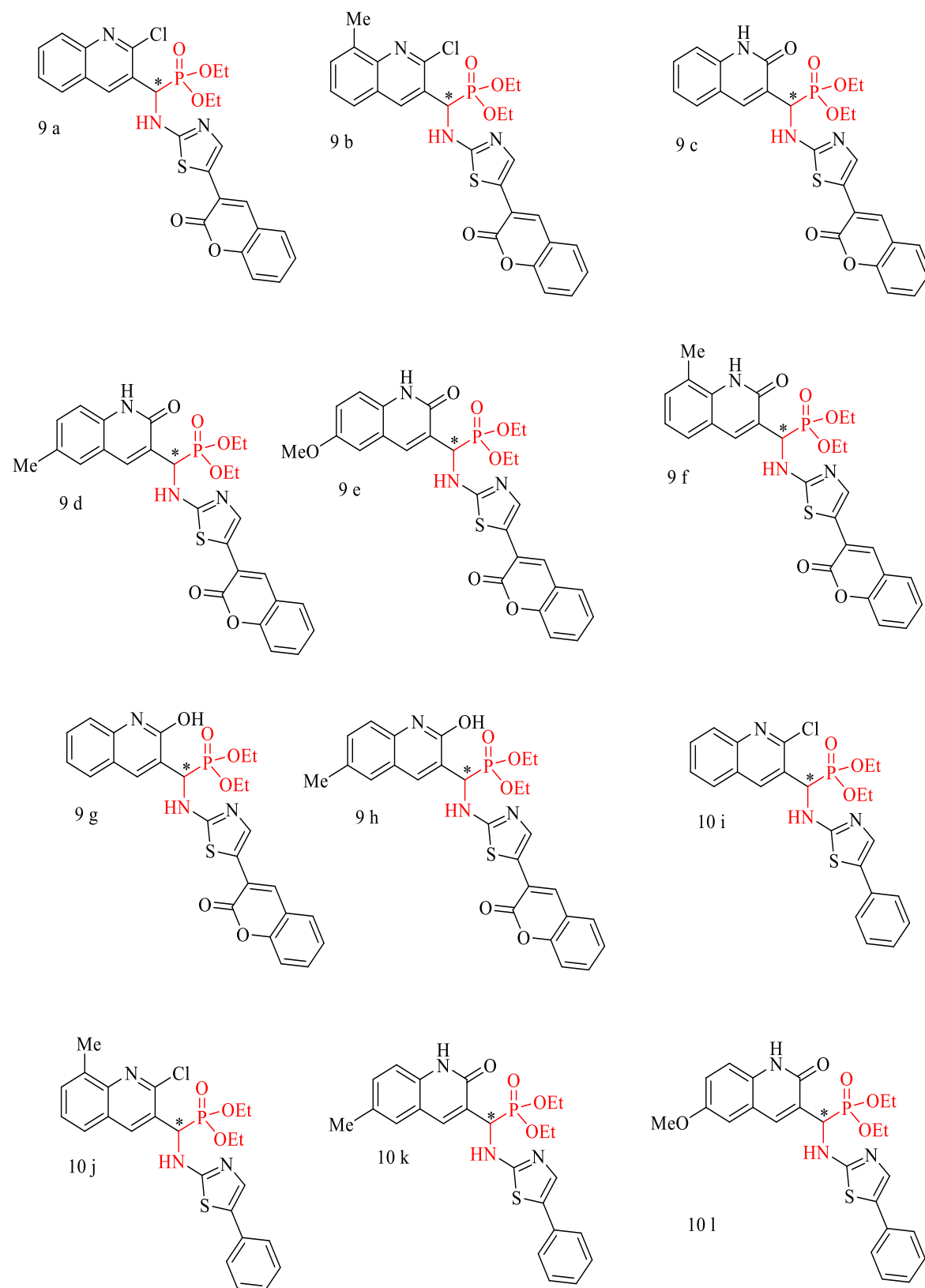


**Figure II.6** : Les corrélations HSQC et HMBC du composé 9<sub>h</sub>.

Les analyses élémentaires confirment les structures de tous les composés synthétisés. Toutes ces analyses spectroscopiques confirment l'obtention des dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub> visés dans cette étude.

## II.3. Etude expérimentale :

Structure des  $\alpha$ -aminophosphonates **9**<sub>a-h</sub> et **10**<sub>i-l</sub> synthétisés.



### II.3.1. Mode opératoire des acétanilides :

#### ▪ Mode opératoire général

Dans un ballon de 500 mL on place 34 mmoles du dérivé de l'aniline avec 52 mmoles d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) à  $0^\circ\text{C}$  pendant 10 minutes. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 1h. Après l'ajout de l'eau distillée, on maintient le mélange sous agitation pendant 20 minutes. Le solide ainsi formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20).

### II.3.2. Mode opératoire des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines :

#### ▪ Mode opératoire général

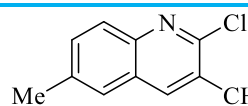
Dans un bicol de 100 mL on introduit 10 mL (3 éq) de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre à  $0^\circ\text{C}$  et sous une forte agitation, puis on ajoute lentement 374 mmoles (7 éq) d'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ). On laisse le mélange à la température ambiante durant 30 minutes, ensuite on additionne 54 mmoles (1 éq) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange entre  $80\text{-}90^\circ\text{C}$  pendant une période de 16 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur de la glace/eau (200 mL), et on agite pendant 30 minutes à température ambiante. Le précipité qui se forme est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

**Tableau II.6** : Caractéristiques physico-chimique de 2-Chloro-3-formyl-6-méthylquinoline (6b):

---

*Le 2-Chloro-3-formyl-6-méthylquinoline 6b*

---



Masse molaire = 173.17g/mol ; Formule brute :  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f = 0.6$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 92 % ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.00 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  189.88, 148.54, 147.66, 141.03, 138.56, 136.44, 129.13, 127.96, 126.77, 21.51.

---

### II.3.3. Mode opératoire des dérivés de 3-formylquinolone :

#### ▪ Mode opératoire général

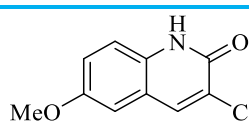
Les dérivés de la 2-chloro-3-formyl quinoléine (6a-d) ont été traités avec une solution aqueuse d'acide acétique à 70% (200 ml) entre 70-95 ° C durant 12 h, puis la solution a été refroidie à température ambiante pour donner des cristaux des composés (7a-d).

**Tableau II.7** : Caractéristiques physico-chimiques de 6-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldéhyde (7c) :

---

*Le 6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde 7c*

---



Masse molaire = 203.06g/mol ; Formule brute : C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> ;

Aspect : poudre orange ; R<sub>f</sub> = 0.3, dichloromethane/methanol (9:1) ; Rdt = 85 % ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.12 (s, 1H), 10.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 190.31, 161.51, 154.97, 142.15, 136.49, 126.20, 124.07, 119.13, 117.25, 111.58, 56.01.

---

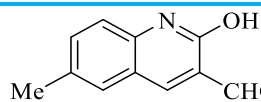
### II.3.4. Mode opératoire des dérivés de 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde :

#### ▪ Mode opératoire général

Les dérivés du 2-hydroxy-1, 2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde ont été préparés par action de 5 mmoles des dérivés du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec 20mL de acide chlorhydrique (37%) à reflux pendant 16h. Une fois la réaction terminée, on ajoute une quantité d'eau distillée sur le mélange réactionnel. On laisse le mélange à la température ambiante durant 45 minutes, un précipité jaune se forme que l'on filtre pour obtenir une poudre jaunâtre.

**Tableau II.8** : Caractéristiques physico-chimiques de 2-hydroxy-6-méthyl-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde (8b) :

*Le 2-hydroxy-6-méthyl-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde 8b*



Masse molaire = 189.08g/mol ; Formule brute : C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> ;  
Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.33 , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 85 % ;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.14 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 190.28, 161.81, 142.52, 139.75, 135.59, 132.22, 130.49, 126.02, 118.55, 115.82, 20.74.

### II.3.5. Préparation des α-aminophosphonates 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub>:

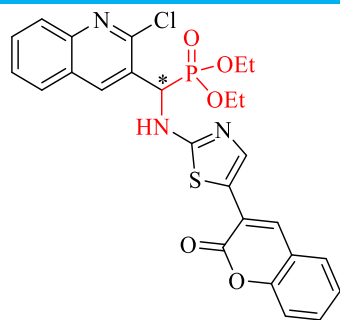
#### ▪ Mode opératoire général :

Dans un ballon de 10 mL, on introduit un mélange équimolaire d'aldéhyde, d'amine et de tri-éthyle phosphite en présence de 1mL de liquide ionique [TEAA] comme catalyseur sous irradiation ultrasonique, selon un temps approprié. L'évolution de la réaction est suivie par ccm. A la fin de la réaction, on ajoute 10 mL d'eau distillée. Le produit est isolé par filtration sous vide et bien lavé avec l'éthanol. Les composés 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub> sont obtenus avec d'excellents rendements entre 70-88 %. Toutes les molécules sont déterminées par les méthodes spectroscopiques de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P, HSQC, HMBC. Les principaux paramètres physico-chimiques et les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupés dans les tableaux suivants :

#### • Caractéristiques physico-chimique des α-aminophosphonates 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub>:

Le diéthyl((2-chloroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 9<sub>a</sub>

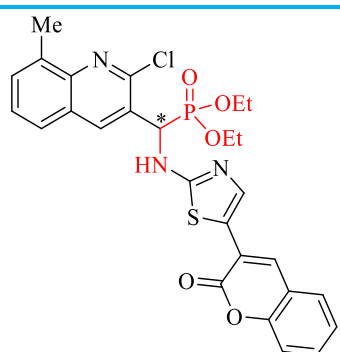




Masse molaire = 555.08g/mol ; Formule brute :

$C_{26}H_{23}ClN_3O_5PS$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.2$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 73 % ; mp : : 237-238 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 2H), 7.93 – 7.70 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.62 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (dt,  $J = 7.3, 3.1$  Hz, 2H), 6.14 (dd,  $J = 22.0, 8.6$  Hz, 1H), 4.20 (dq,  $J = 8.5, 7.1$  Hz, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.36 (d,  $J_{C-P} = 13.8$  Hz), 159.04, 152.70, 150.56 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 146.69, 142.98, 138.77, 138.42 (d,  $J_{C-P} = 4.9$  Hz), 132.10, 131.67, 130.32, 128.92, 128.34, 128.19 (d,  $J_{C-P} = 12.1$  Hz), 127.20 (d,  $J_{C-P} = 2.7$  Hz), 125.30, 120.82, 119.64, 116.38, 111.01, 63.77 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 63.33 (d,  $J_{C-P} = 7.0$  Hz), 53.09, 51.53, 46.11, 16.77 (d,  $J_{C-P} = 5.3$  Hz), 16.50 (d,  $J_{C-P} = 5.4$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.74. Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{23}ClN_3O_5PS$  (%): C, 57.17; H, 4.17; N, 7.56. Found: C, 55.69; H, 4.38; N, 7.43.

Le diéthyl((2-chloro-8-méthylquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate  $9_b$

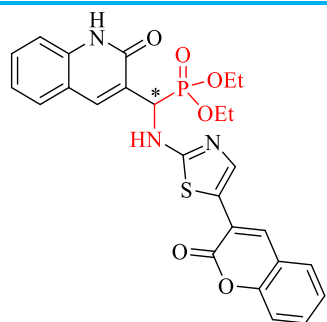


Masse molaire = 569.09g/mol ; Formule brute :

$C_{27}H_{25}ClN_3O_5PS$  ; Aspect : poudre orange ;  $R_f = 0.23$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 70 % ; mp : : 130-132 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (dd,  $J = 8.7, 5.3$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.75

(dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 3H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 6.12 (dd,  $J = 22.0, 8.7$  Hz, 1H), 4.19 (dq,  $J = 8.6, 7.0$  Hz, 2H), 4.05 – 3.77 (m, 2H), 3.02 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.36 (d,  $J_{C-P} = 13.8$  Hz), 159.05, 152.70, 150.48 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 147.00, 142.99, 141.97, 138.78, 138.13 (d,  $J_{C-P} = 4.9$  Hz), 132.08, 130.31, 129.20, 128.91, 127.96, 127.03, 125.30, 120.83, 119.64, 116.37, 110.93, 79.76, 79.43, 79.10, 63.71 (d,  $J_{C-P} = 7.0$  Hz), 63.30 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 53.02, 51.46, 46.04, 21.85, 16.76 (d,  $J_{C-P} = 5.4$  Hz), 16.48 (d,  $J_{C-P} = 5.3$  Hz), 9.00. RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.91. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{PS}$  (%): C, 56.89; H, 4.42; N, 7.37. Found: C, 56.37; H, 4.82; N, 7.54.

Le diethyl((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate **9c**

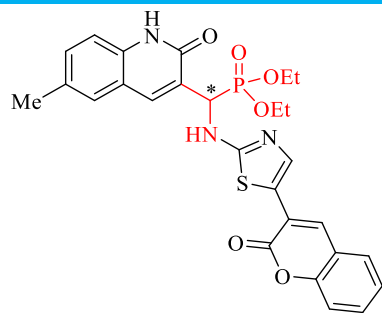


Masse molaire = 537.11g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.21$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 86 % ; mp : : 204-205 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.98 (s, 1H), 8.64 (dd,  $J = 9.2, 3.9$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (td,  $J = 7.9, 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 8.1, 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 20.9, 9.2$  Hz, 1H), 4.14 (dddd,  $J = 10.6, 8.1, 5.7, 3.4$  Hz, 2H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.59 (d,  $J_{C-P} = 10.8$  Hz), 161.27 (d,  $J_{C-P} = 5.4$  Hz), 159.16, 152.71, 143.21, 138.69 (d,  $J_{C-P} = 8.7$  Hz), 137.83 (d,  $J_{C-P} = 6.3$  Hz), 132.03, 130.95, 129.70, 128.98, 128.24, 125.24, 122.58, 121.00, 119.72, 119.25 (d,  $J_{C-P} = 3.0$  Hz), 116.40, 115.49, 110.34, 63.25 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 63.04 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 49.65, 16.73 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 16.59 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.40. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$  (%): C, 58.10; H, 4.50; N, 7.82. Found: C, 58.66; H, 4.11;

N, 7.44.

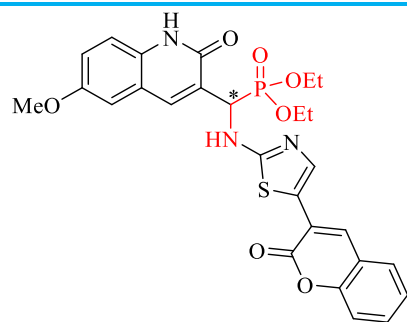
Le diéthyl((6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 9<sub>d</sub>



Masse molaire = 551.13g/mol ; Formule brute :

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>PS ; Aspect : poudre jaune ; R<sub>f</sub> = 0.25 , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 84 % ; mp : 275-276 °C ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 20.9, 9.2 Hz, 1H), 4.21 – 3.90 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.60 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 11.0 Hz), 161.19 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.3 Hz), 159.16, 152.70, 143.21, 138.72, 137.61 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.0 Hz), 136.65, 132.10 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 17.8 Hz), 131.61, 129.59, 128.97, 127.67, 125.23, 121.00, 119.71, 119.21 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.9 Hz), 116.39, 115.41, 110.31, 63.22 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.7 Hz), 63.03 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.9 Hz), 49.66, 48.11, 20.79, 16.74 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.5 Hz), 16.59 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.5 Hz). RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22.12. Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>PS (%): C, 58.80; H, 4.75; N, 7.62. Found: C, 58.30; H, 4.80; N, 7.88.

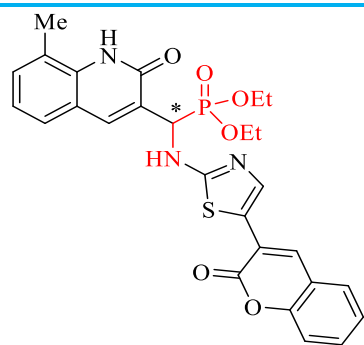
Le diéthyl((6-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 9<sub>e</sub>



Masse molaire = 567.23g/mol ; Formule brute :

$C_{27}H_{26}N_3O_7PS$  ; Aspect : poudre orange ;  $R_f = 0.30$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 83 % ; mp : 242-244 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.89 (s, 1H), 8.63 (dd,  $J = 9.1, 4.1$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.81 (ddd,  $J = 15.0, 7.8, 1.6$  Hz, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dt,  $J = 19.7, 7.7$  Hz, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 4H), 6.01 (dd,  $J = 21.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.89, 166.52 (d,  $J_{C-P} = 11.1$  Hz), 160.85 (d,  $J_{C-P} = 5.2$  Hz), 159.18 (d,  $J_{C-P} = 8.8$  Hz), 154.78, 152.66 (d,  $J_{C-P} = 4.6$  Hz), 143.77, 143.19, 138.64 (d,  $J_{C-P} = 18.2$  Hz), 137.39 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 133.14, 131.95 (d,  $J_{C-P} = 10.4$  Hz), 130.06, 129.03 (d,  $J_{C-P} = 18.7$  Hz), 125.12, 120.97 (d,  $J_{C-P} = 3.0$  Hz), 120.22, 119.73 (d,  $J_{C-P} = 5.8$  Hz), 116.81, 116.32 (d,  $J_{C-P} = 11.5$  Hz), 110.31, 109.50, 109.19, 63.23 (d,  $J_{C-P} = 6.6$  Hz), 63.05 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 55.96, 49.74, 48.19, 16.74 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz), 16.60 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.12. Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{26}N_3O_7PS$  (%): C, 57.14; H, 4.62; N, 7.40. Found: C, 56.96; H, 4.70; N, 7.20.

Le diéthyl((8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 9<sub>f</sub>

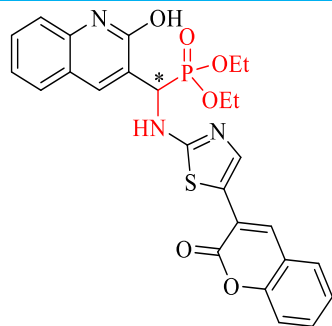


Masse molaire = 567.23g/mol ; Formule brute :

$C_{27}H_{26}N_3O_6PS$  ; Aspect : poudre orange ;  $R_f = 0.24$  , dichlorométhane/méthanol

(9:1) ; Rdt = 85 %; mp : 152-154 °C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 9.3, 3.8$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.81 (ddd,  $J = 10.9, 7.8, 1.6$  Hz, 2H), 7.61 (dddd,  $J = 8.7, 7.1, 5.3, 1.6$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.13 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.99 (dd,  $J = 20.8, 9.3$  Hz, 1H), 4.22 – 3.89 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (dt,  $J = 38.5, 7.0$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.89, 166.64, 161.41 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 159.19 (d,  $J_{C-P} = 8.4$  Hz), 152.67 (d,  $J_{C-P} = 4.7$  Hz), 143.76, 143.21, 141.14, 138.75 (d,  $J_{C-P} = 8.0$  Hz), 138.56, 131.96 (d,  $J_{C-P} = 10.2$  Hz), 129.05 (d,  $J_{C-P} = 16.0$  Hz), 128.38, 128.08, 125.18 (d,  $J_{C-P} = 9.7$  Hz), 124.01, 120.97 (d,  $J_{C-P} = 3.3$  Hz), 119.74 (d,  $J_{C-P} = 6.0$  Hz), 117.16, 116.33 (d,  $J_{C-P} = 11.0$  Hz), 115.21, 110.28, 109.19, 63.19 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 63.01 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 21.86, 16.73 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 16.58 (d,  $J_{C-P} = 5.7$  Hz). RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.22. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$  (%): C, 58.80; H, 4.75; N, 7.62. Found: C, 58.22; H, 4.17; N, 7.86.

Le diéthyl((2-hydroxy-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate  $9_g$

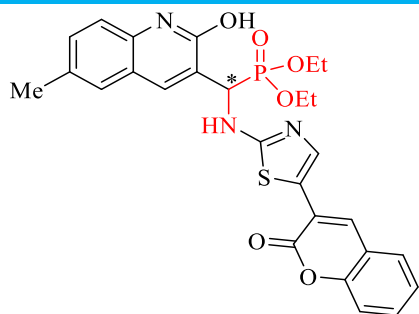


Masse molaire = 537.11g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.20$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 78 %; mp : 173-177 °C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 8.65 (dd,  $J = 9.2, 3.9$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 13.5, 7.3, 2.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.02 (dd,  $J = 20.9, 9.2$  Hz, 1H), 4.22 – 3.92 (m, 4H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.59 (d,  $J_{C-P} = 11.0$  Hz), 161.28 (d,  $J_{C-P} = 5.2$  Hz), 159.15, 152.70, 143.21, 138.69 (d,  $J_{C-P} = 7.6$  Hz), 137.83 (d,  $J_{C-P} = 6.0$  Hz), 132.02, 130.95, 129.71, 128.98, 128.24, 125.23,

122.57, 121.00, 119.71, 119.24, 116.39, 115.50, 110.34, 63.26 (d,  $J_{C-P} = 6.7$  Hz), 63.04 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 49.66, 48.11, 16.73 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 16.59 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.74. Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{26}N_3O_6PS$  (%): C, 57.88; H, 4.86; N, 7.79. Found: C, 57.72; H, 4.56; N, 7.68

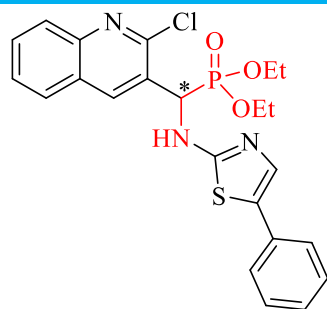
Le diéthyl((2-hydroxy-6-méthyl-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-(2-oxo-2H-chromèn-3-yl)thiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate  $9_h$



Masse molaire = 551.55g/mol ; Formule brute :

$C_{27}H_{28}N_3O_6PS$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.27$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 71 % ; mp : 209-210 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 13.9, 6.2$  Hz, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 4.13 – 3.89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  161.05 (d,  $J_{C-P} = 5.6$  Hz), 137.77 (d,  $J_{C-P} = 6.5$  Hz), 136.47 (d,  $J_{C-P} = 1.8$  Hz), 132.02, 131.46, 131.07, 127.85, 119.41 (d,  $J_{C-P} = 3.3$  Hz), 115.31, 62.74 (d,  $J_{C-P} = 6.7$  Hz), 62.57 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 20.84, 16.83, 16.77, 16.71. RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.90. Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{28}N_3O_6PS$  (%): C, 58.58; H, 5.10; N, 7.59. Found: C, 58.87; H, 4.79; N, 7.12.

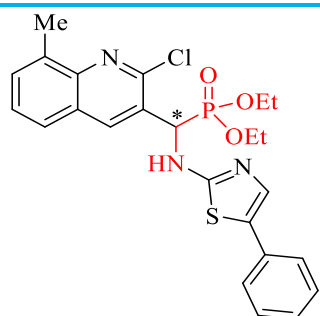
Le diéthyl ((2-chloroquinolin-3-yl)((5-phénylthiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate  $10_i$



Masse molaire = 487.09g/mol ; Formule brute :

$C_{23}H_{23}ClN_3O_3PS$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f = 0.28$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 88 % ; mp : 201-203 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.96 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 9.7, 3.5$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.33 – 7.12 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.05 (dd,  $J = 21.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.21 – 3.86 (m, 4H), 1.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.62, 167.27 (d,  $J_{C-P} = 10.0$  Hz), 161.15 (d,  $J_{C-P} = 5.1$  Hz), 149.72, 138.61, 137.69 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 135.09, 130.90, 129.82, 128.89, 128.18, 127.79, 126.00 (d,  $J_{C-P} = 2.7$  Hz), 122.54, 119.23 (d,  $J_{C-P} = 3.0$  Hz), 115.48, 103.02, 101.93, 63.20 (d,  $J_{C-P} = 6.7$  Hz), 62.95 (d,  $J_{C-P} = 7.1$  Hz), 49.44, 47.89, 16.70 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 16.57 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.14. Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{23}ClN_3O_3PS$  (%): C, 56.62; H, 4.75; N, 8.61. Found: C, 56.11; H, 4.23; N, 8.92.

Le diéthyl ((2-chloro-8-méthylquinolin-3-yl)((5-phénylthiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 10j

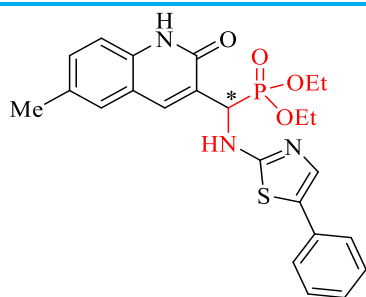


Masse molaire = 501.10g/mol ; Formule brute :

$C_{24}H_{25}ClN_3O_3PS$  ; Aspect : poudre jaune ;  $R_f = 0.32$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 84 % ; mp : 131-132 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 16.3, 5.7$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 13.6, 5.7$  Hz, 1H), 4.14 – 3.87

(m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  149.01 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.0$  Hz), 147.11 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.4$  Hz), 141.79, 138.89 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.1$  Hz), 130.57, 130.12, 128.27, 126.94, 125.40 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 67.19, 65.53, 63.12 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.0$  Hz), 62.81 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz), 21.89, 16.79 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.4$  Hz), 16.68 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.3$  Hz). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  20.65. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{PS}$  (%): C, 57.43; H, 5.02; N, 8.37. Found: C, 56.89; H, 5.34; N, 8.76.

Le diéthyl((6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-phénylthiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 10<sub>k</sub>

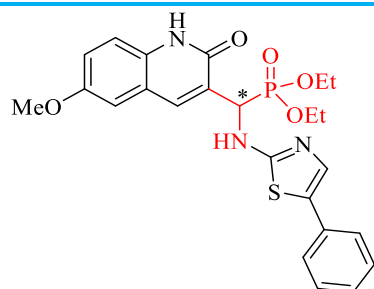


Masse molaire = 483.14g/mol ; Formule brute :

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.26$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 90 % ; mp : 272-274 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.64 (dd,  $J = 9.3, 3.8$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.27 (ddd,  $J = 41.4, 8.4, 2.1$  Hz, 3H), 6.01 (dd,  $J = 20.9, 9.3$  Hz, 1H), 4.23 – 3.90 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.60 (d,  $J_{\text{C-P}} = 10.8$  Hz), 161.16, 159.16, 152.70, 143.21, 138.73, 136.64, 132.21, 132.02, 131.63, 129.58, 128.97, 127.85, 127.67, 125.24, 120.99, 119.71, 119.23, 116.39, 116.28, 115.41, 115.31, 110.31, 63.23 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz), 63.04 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz), 62.78, 62.32, 49.66, 48.11, 46.26, 31.14, 20.84, 20.79, 16.74 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.6$  Hz), 16.59 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 9.10. RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19.79. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$  (%): C, 59.62; H, 5.42; N, 8.69. Found: C, 59.12; H, 5.31; N, 8.17.



Le diéthyl((6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((5-phénylthiazol-2-yl)amino)méthyl)phosphonate 10<sub>l</sub>



Masse molaire = 499.13g/mol ; Formule brute :

$C_{24}H_{26}N_3O_5PS$  ; Aspect : poudre blanche ;  $R_f = 0.28$  , dichlorométhane/méthanol (9:1) ; Rdt = 89 % ; mp : 138-139 °C ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 8.48 (dd,  $J = 9.5, 3.7$  Hz, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 2H), 7.94 – 7.76 (m, 3H), 7.67 (tdd,  $J = 9.9, 6.2, 4.2$  Hz, 1H), 7.48 – 7.18 (m, 7H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 21.2, 9.4$  Hz, 1H), 5.30 (dd,  $J = 13.4, 5.8$  Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.16 (dt,  $J = 32.3, 7.0$  Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.66, 167.27 (d,  $J_{C-P} = 10.3$  Hz), 160.76 (d,  $J_{C-P} = 5.3$  Hz), 154.79, 149.73, 137.30 (d,  $J_{C-P} = 6.1$  Hz), 135.11, 133.13, 130.19, 128.90, 128.62, 127.79, 127.62, 126.01 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 120.20, 120.05, 119.79, 116.83, 116.68, 109.81, 109.47, 103.01, 101.95, 63.20 (d,  $J_{C-P} = 6.6$  Hz), 62.98 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 55.96, 49.57, 48.02, 16.70 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 16.58 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz). RMN  $^{31}P$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.31. Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{26}N_3O_5PS$  (%): C, 57.71; H, 5.25; N, 8.41. Found: C, 57.11; H, 4.89; N, 7.98.

- **Conclusion :**

Dans ce chapitre, nous avons pu développer la synthèse d'une nouvelle famille d' $\alpha$ -aminophosphonates **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** possédant le motif quinoléine ou quinolone liés au thiazole différemment substitué (coumarine, phényle), qui ont une grande importance dans la chimie médicinale. Nous avons utilisé une méthode facile et performante pour la préparation des  $\alpha$ -aminophosphonates dans des conditions de la chimie verte, en appliquant la réaction (one-pot) de Kabachnik-Fields, sous irradiation ultrasonore et en présence du liquide ionique [TEAA].

Les méthodes spectroscopiques de RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ , RMN 2D HSQC, HMBC et les analyses élémentaires ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés.

### III. Evaluation biologique :

- **Introduction :**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les infections bactériennes figurent parmi les dix premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde<sup>196</sup>. Les données de l'Organisation Mondiale de la Santé ont révélé que plus de deux millions d'infections avec un nombre de morts de 29 000 qui se produisent aux États-Unis par an sont directement liées aux infections bactériennes et coûtent plus de 4,7 milliards de dollars<sup>197,198</sup>. Bien qu'il existe de nombreux médicaments antimicrobiens actuellement utilisés en médecine clinique, ils deviennent moins efficaces en peu de temps car les micro-organismes développent rapidement des mécanismes de résistance<sup>199</sup>. Sur la base de ces faits, la découverte de médicaments nouveaux et efficaces doit être développée pour surmonter la résistance bactérienne et développer des traitements efficaces<sup>200</sup>.

La quinoléine appartient à une classe de composés biologiquement actifs car elle présente des activités biologiques assez diverses<sup>201</sup>. De nombreux rapports scientifiques ont révélé que les quinoléines naturelles et synthétiques font l'objet d'une attention considérable en chimie médicinale<sup>202,203</sup>. Récemment, les  $\alpha$ -aminophosphonates ont reçu une énorme attention de la part des chercheurs scientifiques en chimie pharmaceutique et médicinale<sup>204</sup>, en raison d'analogies structurelles avec les acides aminés et présentent de nombreuses propriétés biologiques<sup>205</sup>.

Sur la base de ces faits et compte tenu du large éventail d'activités biologiques de la quinoléine, des fragments thiazole et des échafaudages aminophosphonates. Dans ce travail, nous nous attendons à ce que l'incorporation de tous ces fragments dans la même structure d'échafaudage puisse conduire à de bonnes activités et à de puissants agents antibactériens. Ainsi, nous avons conçu et synthétisé une série de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates portant des cycles quinoléiniques, et le fragment thiazole ont été évalués par rapport à des bactéries de référence et des bactéries multi-résistantes et des souches fongiques.

### III.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub>:

Les dérivés de la 3-formyl-2-quinoléine et 3-formyl-2-quinolone substitué, utilisés dans notre étude comme matières premières, ont été rapportés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques<sup>206</sup>. Les études de la littérature révèlent que les dérivés de la quinoléine ont montré une bonne activité antibactérienne contre les souches bactériennes à Gram-négatif et à Gram-positif.

L'activité antibactérienne ainsi que tous les examens bactériologiques ont été réalisés au niveau du Laboratoire de microbiologie du Département de pharmacie de la Faculté de médecine- Université Badji-Mokhtar- Annaba (UBMA).

Tous les tests d'évaluation de l'activité antibactérienne des différents composés ont été réalisés par la méthode de dilution en milieu liquide, afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

#### III.1.1. Matériel biologique :

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

- *Bacillus cereus*
- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538
- *Staphylococcus aureus* ATCC25923
- *Staphylococcus aureus* résistant à la Ciprofloxacine
- *Enterococcus faecalis* résistant à la Vancomycine
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

Et seize souches pathogènes bacilles à Gram-négatif :

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *E.coli* ATCC 8739
- *Escherichia coli* BLSE ( $\beta$ -lactamases à spectre élargi)
- *Escherichia coli* producteur de BLSE
- *E.coli* mcr-1
- *Escherichia coli* résistant à la Ciprofloxacine
- *Klebsiella pneumoniae* résistant à la Carbapenem (Kpc +)
- *Klebsiella pneumoniae* sensible à la Carbapenem- (Kpc-)

- *Serratia marcescens* (résistant)
- *Salmonella typhi* 14028
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'Imipenème (VIM-2.2)
- *Acinetobacter baumannii* (NDM-1)
- *Acinetobacter baumannii* OXA-23
- *Enterobacter cloacae* résistant à la Fosfomycin
- *Citrobacter sp*

Avec deux espèces de champignon (fongique) : *Candida albicans* et *Saccharomyces cereviceae*.

Ces souches appartiennent au Laboratoire de microbiologie du Département de pharmacie de la Faculté de médecine- UBMA, et ont été isolées à partir de patients hébergés à l'hôpital dans les différents services des hôpitaux de la ville de Annaba-Algérie. Quatre médicaments standards (antibiotique de référence), l'Imipenème, Ciprofloxacine, Amikacine et le Fluconazole ont été utilisés comme contrôles positifs tandis que le DMSO a été utilisé comme contrôle négatif dans cette étude.

La concentration minimale d'inhibition (CMI) des composés a été déterminée par la méthode de micro-dilution utilisée le DMSO en  $\mu\text{g/mL}$ <sup>145</sup>. Et les suspensions microbiennes ont été préparées dans du bouillon Muller-Hinton à partir d'organismes d'essai repiqués sur gélose nutritive et incubés à 37 °C pendant 24 h.

### III.2. Résultats et discussion :

#### III.2.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne des nouveaux composés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** :

En chimie médicinale, les combinaisons de deux ou plusieurs pharmacophores dans un échafaudage sont une procédure courante pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments.

Récemment, les quinolones/quinolones et les dérivés de thiazole sont connus pour leur fort effet antimicrobien et ont montré une bonne activité antibactérienne<sup>207,208</sup>. En effet, les rapports de la littérature révèlent que les dérivés de  $\alpha$ -aminophosphonates ont montré une activité antimicrobienne bonne et prometteuse<sup>209</sup>.

Pour identifier de nouveaux agents antimicrobiens, notre stratégie de combinaison était basée sur la synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates contenant de la quinoléine ou des dérivés de quinolone substitués par du coumarylthiazole ou 5-phénylthiazole dans le même échafaudage. De plus, nous nous attendions à ce que la présence de la fraction  $\alpha$ -aminophosphonates contribue à améliorer l'activité antimicrobienne contre les références, les bactéries multirésistantes et les souches fongiques. Le profil antimicrobien des composés nouvellement synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** a été évalué in vitro pour leur activité antibactérienne contre les souches sélectionnées de bactéries Gram-négatives et Gram-positives et deux souches fongiques, en utilisant le bouillon micro-méthode de dilution. Le diméthylsulfoxyde (DMSO) a été utilisé comme témoin négatif. Pour le test de contrôle, nous avons utilisé l'Imipenème, la Ciprofloxacine, l'Amikacine et le Fluconazole comme contrôle positif pour comparer la concentration minimale inhibitrice (CMI), les valeurs de la CMI sont rapportées dans les **tableaux III.1 et III.2**.

**Table III.1** : Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** contre les bactéries à Gram-positif :

Composés	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Staph. aureus</i> cipro R	<i>Staph. aureus</i> ATCC25923	<i>Staph. aureus</i> ATCC 6538	<i>Entero. faecalis</i> VANCO R	<i>Entero. faecalis</i> ATCC 29212
<b>9a</b>	2	512	512	128	0,5	0,5
<b>9b</b>	256	256	256	128	0,5	2
<b>9c</b>	32	64	0,25	++	1	++
<b>9d</b>	++	64	64	++	0,25	++
<b>9e</b>	32	32	++	++	0,5	0,5
<b>9f</b>	++	++	++	++	0,25	0,5
<b>9g</b>	2	0,5	++	++	0,25	0,5
<b>9h</b>	4	32	128	++	0,5	0,5
<b>10i</b>	++	0,5	0,5	1	1	32
<b>10j</b>	128	8	++	++	++	1
<b>10k</b>	2	256	256	++	1	0,5
<b>10l</b>	16	++	++	++	0,5	2
<b>Imipenem<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-	-
<b>Ciprofloxacine<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-	-
<b>Amikacine<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-	-
<b>Fluconazole<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	-	-

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration  $>512 \mu\text{g/mL}$ ), - : Non déterminé.

<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, MIC : Concentration Minimale Inhibitrice.

**Table III.2** : Les valeurs de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub> contre les bactéries à Gram-négatif :

Composés	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>E.coli</i> BLSE	<i>E.coli</i> cipro R	<i>E.coli</i> mcr-1	<i>E.coli</i> producteur de BLSE	<i>E.coli</i> ATCC 8739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>P. aeruginosa</i> (VIM-2)	<i>A. baumannii</i> (NDM-1)	<i>A. baumannii.</i> OXA-23	<i>E. cloacae</i> fos R	KpC+	KpC-	<i>Serratia</i> <i>marcescens</i>	<i>Salmonella</i> <i>typhi</i> 14028	<i>Citrobacter</i> <i>sp</i>
9a	2/32	2	64	1	64	64	256	0,5	256	++	128	1	16	++	0,25//32	1
9b	1	256	64	256	1	64	1	32	++	1	0,5	1	65	1	1	256
9c	0,5	++	256	++	++	4	16	0,25	16	4	0,5	256	256	1/64	16	++
9d	2	4	8	32	256	++	1	0,25	256	++	4	2	++	0,5	++	8
9e	++	128	0,5	128	1	0,25	0,25	0,25	8	++	8	16	1	8	++	2
9f	++	2	128	++	0,25	++	++	1	0,25	++	0,25	++	128	0,25	0,25	0,25
9g	1	0,25	32	++	0,5/64	++	++	0,5	0,25	2	0,5	1	2	0,5	64	++
9h	8	32	32	32	32	++	32	0,25	0,25	32	64	32	++	32	32	64
10i	++	++	++	++	4	++	++	0,25	128	++	32	++	0,25	0,25	++	++
10j	++	++	++	++	0,25	++	1	0,5	0,5	++	0,25	++	1	32	++	++
10k	++	++	0,5	++	0,5	32	8	1	0,5	++	0,5	0,25	0,5	8	++	0,5
10l	32	16	0,5	0,5	++	0,5	8	0,5	0,5	16	0,5	1	1	0,25	++	32
Imipenem <sup>a</sup>	-	1	5	-	-	-	-	64	32	32	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxaïn <sup>a</sup>	-	2	4	-	-	-	-	64	16	64	-	-	-	-	-	-
Amikacine <sup>a</sup>	-	32	4	-	-	-	-	8	8	2	-	-	-	-	-	-

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration >512  $\mu\text{g/mL}$ ), - : Non déterminé.

<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, MIC : Concentration Minimale Inhibitrice.

Selon les résultats des tableaux **III.1** et **III.2**, on observe que tous les composés testés ont montré d'excellents effets antimicrobiens contre les souches bactériennes à Gram-négatif et à Gram-positif avec des concentrations plus faibles que les antibiotiques de référence (témoin positif).

On remarque que d'une manière générale, les dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates ont des comportements variables en fonction des souches et de la concentration testée, et présentent deux valeurs de CMI modale de 0,25  $\mu\text{g/mL}$  (10 %) et 0,50  $\mu\text{g/mL}$  (16 %) vis-à-vis de toutes les souches bactériennes étudiées.

Dans le cas de l'étude antibactérienne à Gram-positif, les valeurs de CMI répertoriées dans le **tableau III.1** ont révélé que les différents composés synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** avaient des profils antimicrobiens prometteurs contre les souches suivantes : *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine avec Valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 32  $\mu\text{g/mL}$ . Le composé **9<sub>g</sub>** s'est avéré le plus puissant contre *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* résistant à la Ciprofloxacine, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* résistant à la Vancomycine avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 2  $\mu\text{g/mL}$ , suivi des composés **9<sub>e</sub>**, **9<sub>h</sub>** et **10<sub>i</sub>** avec des valeurs de CMI entre 0,25-128  $\mu\text{g/mL}$  tandis que d'autres dérivés sont modérément actifs.

D'autre part, toutes les souches cocci à Gram positif testées ont des CMI relativement basses et s'avèrent sensibles à la plupart des dérivés évalués. Les souches *Staphylococcus aureus* présentent une petite résistance contre les composés synthétisés et aussi presque avec toutes les dilutions dans le cas de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, et les valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 512  $\mu\text{g/mL}$ . Les souches *Enterococcus faecalis* cliniques et de référence, présentent une grande sensibilité aux composés testés et les valeurs de CMI sont très prometteuses compris entre 0,25-32  $\mu\text{g/mL}$ . La souche *Bacillus cereus* a montré une faible sensibilité à la plupart des dérivés évalués et les valeurs de CMI allant de 0,25-256  $\mu\text{g/mL}$ .

Dans le cas d'étude bactérienne à Gram-négatif, les valeurs de CMI répertoriées dans le **tableau III.2** ont révélé que tous les nouveaux composés synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** présentaient une bonne activité à large spectre avec une inhibition élevée à excellente contre toutes les souches à Gram- négatif avec une CMI modale de 0,25  $\mu\text{g/mL}$ . La plupart des composés synthétisés ont présenté une inhibition modérée contre différentes bactéries de référence (ATCC) et surtout les multi-résistantes (MDR)

suivantes : *Escherichia coli* producteur de BLSE ( $\beta$ -lactamases à spectre élargi), *Escherichia coli* résistant à la Ciprofloxacine, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'Imipénème (VIM-2), *Acinetobacter baumannii* (NDM-1), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Enterobacter cloacae* résistant à la Fosfomycine, *Klebsiella pneumoniae* résistant aux Carbapénèmes (KpC+), *Klebsiella pneumoniae* sensible aux carbapénèmes (KpC-), *Serratia marcescens* et les valeurs de CMI comprises entre 0,25-128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Ces valeurs de CMI étaient comparables et encore plus efficaces par rapport aux antibiotiques standards, Imipénème, Ciprofloxacine, et Amikacine.

Particulièrement, les résultats révèlent que les composés possédant le motif coumarylthiazole pour **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>** et **9<sub>e</sub>**, et pour les dérivés **10<sub>k</sub>**, **10<sub>i</sub>** qui portent le substituant 5-phénylthiazole, ont montré une activité antibactérienne la plus élevée et une excellente inhibition contre les souches bactériennes multi-résistantes (MDR) suivantes : *Escherichia coli* résistant à la Ciprofloxacine, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème (VIM-2), *Acinetobacter baumannii* (NDM-1), *Enterobacter cloacae* résistant à la Fosfomycine, *Escherichia coli* producteur de ESBL, *Serratia marcescens* souches bactériennes avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25-64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  et encore plus efficace que les médicaments standards Imipénème, Ciprofloxacine, Amikacine. Ainsi, la plupart de ces composés peuvent être considérés comme des agents antibactériens potentiels à large spectre.

A partir des résultats du **tableau III.2**, nous avons trouvé deux valeurs de CMI (CMI= 0,25/32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pour le composé **9<sub>a</sub>** contre *Salmonella typhi* et deux valeurs de CMI (CMI= 0,5/64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pour le composé **9<sub>g</sub>** contre *E. Coli* producteur de BLSE. Ces résultats s'expliquent par la compatibilité entre la perméabilité de la membrane bactérienne et la concentration du composé.

Par ailleurs, et selon les résultats obtenus, on constate que les souches bacilles à Gram-négatif sont les plus sensibles, et la résistance de souches testées est relativement très importante, soit avec les souches de référence (ATCC) ou les souches cliniques (MDR). Les souches *Escherichia coli* et *Acinetobacter baumannii* ont présenté une modeste sensibilité aux produits testés, par contre, parmi elles les souches cliniques ont présenté une sensibilité modérée et les valeurs de CMI allant de 0,25 - 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Les souches *Pseudomonas aeruginosa* dont les valeurs de CMI comprises entre 0,25 - 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  sont les plus sensibles. Ces résultats de CMI sont considérés très prometteuses et comparables et plus puissant que les antibiotiques de



référence, Imipenème, Ciprofloxacine, et Amikacine. Les souches *Enterobacter cloacae* résistant à la Fosfomycine et *Serratia marcescens* sont très sensibles à la plupart des dérivés testés avec des valeurs de CMI plus faibles et comprises entre 0,25 - 128 µg/mL et 0,25 - 32 µg/mL, respectivement. Les souches *Klebsiella pneumoniae* et *Citrobacter* sont aussi peu sensibles aux produits évalués avec un large écart de CMI compris entre 0,25 - 256 µg/mL. La souche *Salmonella typhi* a présenté une résistance à quelques dérivés, par contre l'écart des valeurs de CMI reste étroit allant de 0,25 - 32 µg/mL.

L'activité antifongique *in vitro* de tous les composés synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** a été évaluée contre deux souches fongiques *Candida albicans* et *Saccharomyces cereviceae* en utilisant le médicament Fluconazole comme référence (contrôle positif), Les résultats du **tableau III.3** montrent clairement que tous les composés testés avaient d'excellents effets antifongiques contre les différentes souches fongiques allant de 0,25 à 32 µg/mL. L'activité la plus élevée a été observée avec les composés **9<sub>b</sub>**, **9<sub>c</sub>**, **9<sub>f</sub>**, **9<sub>g</sub>**, **9<sub>h</sub>** qui portent le motif coumarylthiazole (**9<sub>a-h</sub>**), et les dérivés **10<sub>k</sub>**, **10<sub>l</sub>**, ayant le motif 5-phénylthiazole (**10<sub>i-l</sub>**) dont les valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 32 µg/mL, qui sont inférieures et comparables avec le Fluconazole (2 µg/mL), et sur la base de ces résultats prometteuses on peut considérer que la plupart des composés synthétisés sont des candidats potentiels comme agents antifongiques.

**Tableau III.3:** Les valeurs de CMI (µg/ml) de l'activité antifongique des α-aminophosphonates synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** :

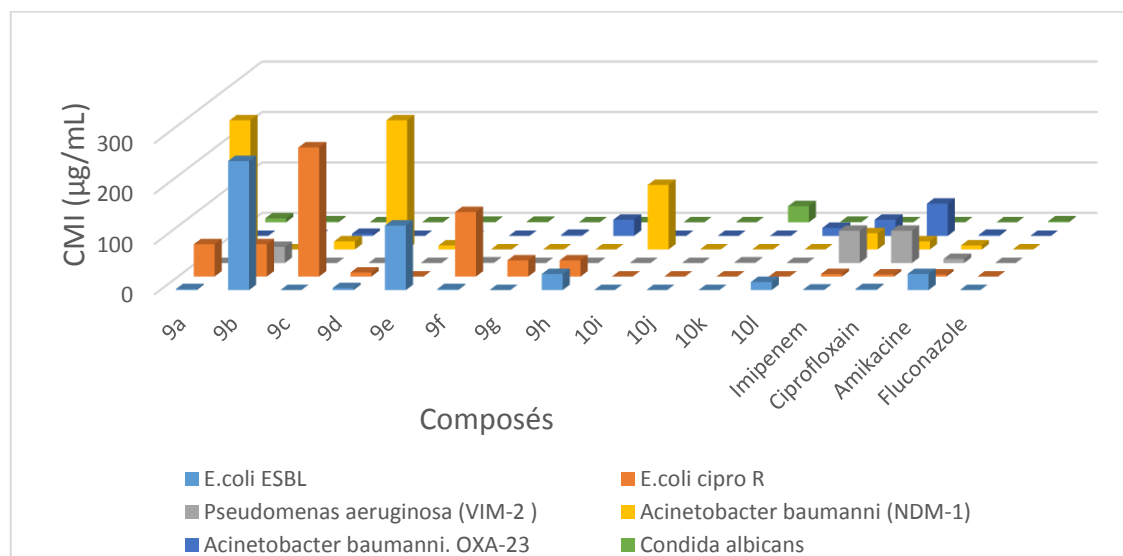
Compounds	<i>Condida albicans</i>	<i>Sacharomyces cereviceae</i>
<b>9a</b>	8	32
<b>9b</b>	2	1
<b>9c</b>	0.25	0.5
<b>9d</b>	0.25	32
<b>9e</b>	1	32
<b>9f</b>	1	0.5
<b>9g</b>	0.5	1
<b>9h</b>	0.5	1
<b>10i</b>	++	8
<b>10j</b>	0.5	32
<b>10k</b>	32	2

<b>10l</b>	1	0.5
<b>Fluconazole<sup>a</sup></b>	2	-

Abréviation: ++: Pas d'inhibition (ou concentration >512 µg/mL), - : Non déterminé.

<sup>a</sup> Témoin positif, R : Résistante, MIC : Concentration Minimale Inhibitrice.

Il est important de souligner que les nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** ont montré des effets antimicrobiens prometteurs vis-à-vis de toutes les souches pathogènes à Gram-positif et à Gram-négatif ainsi que les champignons. Les résultats de notre étude axée sur la base des **tableaux III.1 et III.2** prouvent que tous les dérivés des  $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques substitués par le coumarylthiazole ou le 5-phénylthiazole jouent un rôle important quant à l'augmentation de l'activité antimicrobienne.



**Figure III.1** : Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** avec les antibiotiques standards Imipenème, Ciprofloxacine, Amikacine, et Fluconazole comme références.

D'après ces résultats, nous considérons que les nouveaux aminophosphonates quinoléiques peuvent être des agents antibactériens potentiels et prometteurs.

### III.2.2. La relation structure-activité (SAR) :

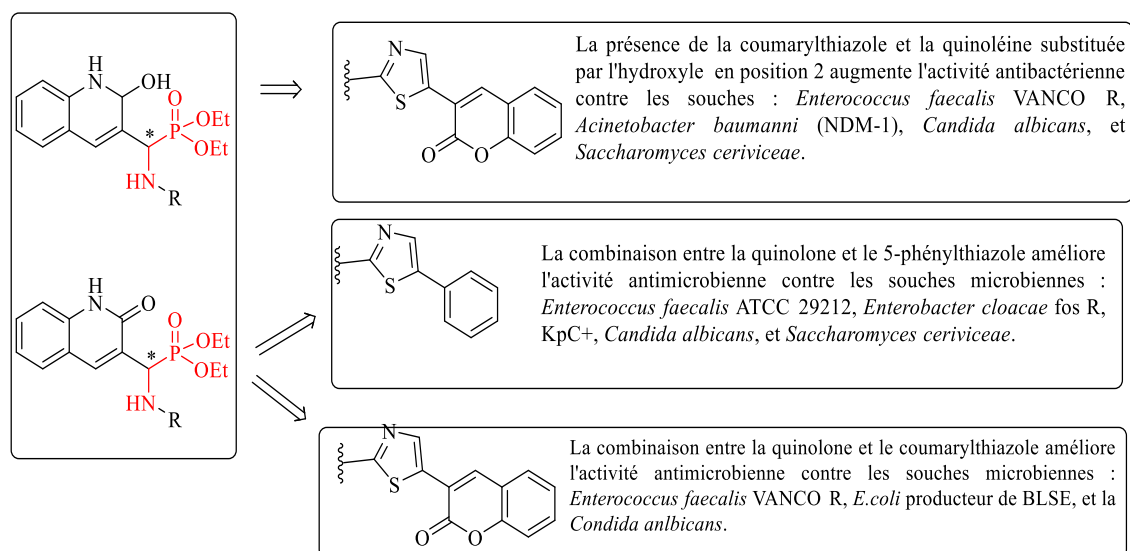
Sur la base des résultats de l'activité antimicrobienne, la relation structure-activité des  $\alpha$ -aminophosphonates quinoléiques synthétisés peuvent être résumée dans la **Figure III.1**.

Selon les données des **tableaux III.1 et III.2**, on constate que les composés portant le motif coumarylthiazole (**9<sub>a-h</sub>**) possèdent une activité plus élevée contre les souches pathogènes bacilles à Gram-négatif et cocci à Gram-positif que celles contenant le motif 5-phénylthiazole (**10<sub>i-l</sub>**) qui s'est montré moins actif contre les souches à Gram-positif. Cependant, les nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates portant le 2-hydroxyquinoléine ou la quinolone étaient les plus actifs, et ont montré une activité antibactérienne élevée par rapport à ceux qui portent le substituant 2-chloroquinoléine.

Les meilleurs inhibiteurs parmi tous les composés synthétisés et évalués, sont les dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates portant le 2-hydroxyquinoléine et le groupe coumarylthiazole **9<sub>g</sub>** et **9<sub>h</sub>** contre les souches pathogènes microbiennes. Ces résultats ont montré une relation qualitative entre la présence de 2-hydroxyquinoléine et du groupe coumarylthiazole dans la même structure avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25-128  $\mu\text{g/mL}$ .

Pour les dérivés de quinolone: les composés contenant la quinolone avec le coumarylthiazole ou le 5-phénylthiazole dans une même structure **9<sub>e</sub>**, **9<sub>f</sub>** et **10<sub>k</sub>**, **10<sub>l</sub>** ont montré des effets intéressants contre les souches bactériennes et fongiques avec des valeurs de CMI modérées comprises entre 0,25-128  $\mu\text{g/mL}$ , et plus actifs que les composés portant une fraction quinoléine qui ont montré moins d'activité antimicrobienne.

Selon l'étude SAR, il est clair que l'effet inhibiteur est directement lié au type de motif substitué sur le groupe  $\alpha$ -aminophosphonates. La présence de quinolone et de 2-hydroxyquinoléine peut augmenter l'effet inhibiteur contre les souches microbiennes. Ces résultats confirment que le pharmacophore coumarylthiazole substitué est plus actif et améliore l'activité antimicrobienne, soit contre les souches de références (ATCC) ou les souches cliniques (MDR) que le fragment 5-phénylthiazole.



**Figure III.2 :** Exigences structurales pour l'activité antimicrobienne des dérivés de quinoléine-aminophosphonate synthétisés 9<sub>a-h</sub> et 10<sub>i-l</sub>.

• **Conclusion :**

Dans cette étude, nous avons conçu, synthétisé et évalué une série de nouveaux échafaudages d' $\alpha$ -aminophosphonates dérivés de quinoléine / thiazole pour leur activité antimicrobienne. Parmi les composés testés, on trouve que les produits **9e**, **9g**, **9h**, **9i** et **9f**, **9g**, **9h**, **10k**, **10i** ont montré une meilleure activité inhibitrice antibactérienne contre les souches de bactéries Gram-positif et Gram-négatif par rapport aux médicaments standards Imipenem, Ciprofloxacin, Amikacine avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25-128  $\mu\text{g/mL}$ . Les composés **9b**, **9c**, **9f**, **9g**, **9h**, **10k** et **10i** sont les dérivés les plus puissants avec des valeurs de CMI allant de 0,25 à 32  $\mu\text{g/mL}$  contre les deux souches fongiques testées par rapport au médicament standard Fluconazole. Selon l'analyse SAR. L'activité inhibitrice des composés synthétisés pourrait également être affectée par le type de substituant. La présence de la fraction coumarylthiazole et l'hydroxyle dans le groupe quinoléine a augmenté l'activité inhibitrice contre toutes les souches microbiennes testées pathogènes. On peut conclure que la plupart des composés synthétisés ont montré de puissantes activités antimicrobiennes contre les souches pathogènes testées. Par la suite, ces résultats peuvent aider les chercheurs à rechercher de nouveaux agents antimicrobiens puissants à usage thérapeutique. Ces résultats pourraient susciter l'intérêt des chercheurs en médecine pour rechercher de nouveaux candidats antimicrobiens puissants à usage thérapeutique.

## Conclusion générale :

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la recherche et la synthèse des composés organiques hétérocycliques à base de coumarylthiazole et de dérivés quinoléiques susceptible de posséder une activité biologique.

Dans la première partie de ce manuscrit, notre objectif est la synthèse des nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates à base de coumarylthiazole. Dans la lignée des recherches effectuées au laboratoire sur la chimie verte et la réaction-multi-composante de Kabachnik-Fields;

- ✓ Dans un premier temps, une nouvelle série est composée de treize nouveaux dérivés de coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates **IV<sub>a-m</sub>** a été élaborée selon la réaction à trois composants de Kabachnik-Fields à partir de coumarylthiazole, en présence d'un aldéhyde et du triéthyl-phosphite sous irradiation ultrasonique et utilisant un liquide ionique, en l'occurrence l'acétate de tri-éthyle ammonium comme catalyseur. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation et obtenus avec de très bons rendements.

Le travail réalisé dans cette partie a montré que la réaction de Kabachnik-Fields est bien performante avec l'utilisation de la micro-onde (méthodes non conventionnelles) et ne nécessitant pas de solvant. Ce type de réaction peut assembler un large éventail de composés comme les aldéhydes et les amines hétérocycliques, ainsi que les alkylphosphites dans le but de préparer une structure polyfonctionnelle ayant une similitude avec les acides aminés.

- ✓ L'évaluation biologique des molécules synthétisées a été démontrée *via* l'étude *in vitro* des activités antibactérienne et antifongique vis-à-vis des dix-huit bactéries pathogènes à Gram-positif et à Gram-négatif avec une souche fongique. Quatre antibiotiques commerciaux : l'imipénème, la ciprofloxacine, l'amikacine et le fluconazole ont été utilisés comme contrôle positif pour comparer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les résultats obtenus révèlent que les produits synthétisés exercent un effet antibactérien considérable sur tous genres de bactéries de Gram positif et Gram négatif, et montrent que la plupart des molécules synthétisées possèdent des propriétés inhibitrices intéressantes contre la majorité des souches bactériennes et fongiques testées et que l'inhibition de la croissance dépend de l'espèce bactérienne, de la nature et de la concentration des molécules testées.

- ✓ Dans un second temps, nous avons également décrit la synthèse d'une autre nouvelle série de douze nouveaux dérivés d' $\alpha$ -amino-phosphonates quinoléiques à base de coumarylthiazole et de 5-phénylthiazole **9<sub>a-h</sub>** et **10<sub>i-l</sub>** en appliquant également la réaction de Kabachnik-Fields et sous les mêmes conditions qui ont été utilisées précédemment. Ces conditions respectent bien les principes de la chimie verte et montrent ainsi l'influence et l'importance des irradiations ultrasoniques et l'apport du liquide ionique dans la réaction multi-composante de Kabachnik-Fields.
- ✓ L'évaluation biologique de tous les composés synthétisés, a été testée pour l'activité antibactérienne *in vitro* des activités antibactérienne et antifongique vis-à-vis des vingt-deux bactéries pathogènes à Gram-positif et à Gram-négatif avec deux souches fongiques. Quatre antibiotiques commerciaux à savoir, l'imipénème, la ciprofloxacine, l'amikacine et le fluconazole ont été utilisés comme contrôle positif pour comparer la concentration minimale inhibitrice. Les résultats révèlent que tous les composés ont montré d'excellents effets antimicrobiens contre les souches de bactéries à Gram-négatif et à Gram-positif par rapport aux médicaments standards (témoin positif).
- ✓ Tous les résultats des activités antimicrobiennes des  $\alpha$ -amino-phosphonates synthétisés, signifient que ce sont des produits biologiquement actifs et qu'ils peuvent être désormais des agents antibactériens potentiels et prometteurs pour traiter des différentes maladies infectieuses.
- ✓ Toutes les molécules synthétisées ont été confirmées par la RMN du  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  et la RMN 2D COSY, HMBC et HSQC. Les résultats d'analyse élémentaire sont en très bon accord avec ceux de la spectroscopie.

## Perspectives :

En perspective d'éventuels travaux, et étant donné les résultats tout à fait excellents des tests biologiques obtenus, il serait intéressant de sélectionner quelques perspectives et parmi celles-ci nous avons envisagé:

- ✓ La synthèse de nouvelles molécules de même catégorie en incorporant des hétérocycles benzéniques.
- ✓ La préparation d'autres  $\alpha$ -aminophosphonates en changeant la position de la fonction aldéhydrique sur la partie hétérocyclique.
- ✓ L'optimisation et le développement d'une nouvelle approche de réaction de Kabachnik-Fields permettant la formation des  $\alpha$ -aminophosphonates en une seule étape dans les conditions de la chimie verte.
- ✓ L'évaluation de l'activité antimicrobienne *in vivo* sur un modèle biologique, après leur métabolisation par la cellule pour confirmer les résultats *in vitro* de ces activités réalisées dans cette thèse.
- ✓ L'étude de l'activité anticytotoxique sur des cellules cancéreuses de tous les nouveaux composés synthétisés.
- ✓ Des essais sur des champignons, ainsi que sur des virus et des parasites.
- ✓ Réalisation de tests toxicologiques complets afin de préciser le domaine d'application et les concentrations adéquates.

### Publications:

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur, a fait l'objet de deux publications dans des revues de renommée internationale:

1. "Synthesis and potent antimicrobial activity of novel coumarylthiazole  $\alpha$ -aminophosphonates derivatives".

**Bilal Litim, Zinelaabidine Cheraiet, Saida Meliani, Abdelghani Djahoudi, Abbas Boukhari.** *Molecular Diversity*. 2021, 1-14.

2. "Synthesis and potential antimicrobial activity of novel  $\alpha$ -aminophosphonates derivatives bearing substituted quinoline or quinolone and thiazole moieties".

**Bilal Litim, Abdelghani Djahoudi, Saida Meliani, Abbas Boukhari.** *Medicinal Chemistry Research*. 2021, 1-15.

 **Conferences:**

1. "La réaction de Biginelli dans des liquides ioniques [TEAA] et [TEAP]"

**Bilal Litim, Zinelaabidine Cheraiet, Abbas Boukhari.**

2ème Colloque Maghrébin sur la Chimie Hétérocyclique (CMCH 3- 2019), 28-29 Juin 2019. Monastir. Tunisie.

2. " Synthesis and characterisation of dihydropyrimidin-2(1H)-ones thiones using a green and efficient catalyst [TEAA]/ [TEAP]"

**Bilal Litim, Zinelaabidine Cheraiet, Abbas Boukhari.**

Third International Symposium in Medicinal Plants and Materials (MPM-2020). 25-27 February 2020. Tebessa. Algérie.

3. "Ionic liquids catalyzed DHPMs reaction under solvent free conditions"

**Bilal Litim, Amir Lebcir, Imad Edine Benmebarek, Zinelaabidine Cheraiet, Abbas Boukhari.**

1<sup>st</sup> Scientific Day on the Biology of Medicinal Plants (BMP-2020). 22 January 2020. Tebessa. Algérie.



• **Références bibliographiques:**

- (1) Carle, S. La Résistance Aux Antibiotiques: Un Enjeu de Santé Publique Important! *Pharmactuel* **2009**, 42.
- (2) Avorn, J. L.; Barrett, J. F.; Davey, P. G.; McEwen, S. A.; O'Brien, T. F.; Levy, S. B. Organisation Mondiale de La Santé (OMS). Antibiotic Resistance: Synthesis of Recommendations by Expert Policy Groups: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, 2001.
- (3) Strachan, C. R.; Davies, J. The Whys and Wherefores of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2017**, 7 (2), a025171.
- (4) Klein, E. Y.; Van Boeckel, T. P.; Martinez, E. M.; Pant, S.; Gandra, S.; Levin, S. A.; Goossens, H.; Laxminarayan, R. Global Increase and Geographic Convergence in Antibiotic Consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, 115 (15), E3463–E3470.
- (5) Batard, E.; Montassier, E.; Ballereau, F.; Potel, G. De La Consommation d'antibiotiques Aux Résistances Bactériennes: L'exemple de La Résistance d'Escherichia Coli Aux Quinolones. *Médecine thérapeutique* **2012**, 17 (4), 294–301.
- (6) Bevilacqua, S. Evaluation de l'impact d'une Équipe Opérationnelle En Infectiologie Sur La Consommation et Le Coût Des Antibiotiques Au CHU de Nancy: Essai d'intervention Contrôlé. Université Henri Poincaré-Nancy 1 2011.
- (7) Herzog, K.; Krause, M. Résistance Bactérienne: Début de l'ère Post-Antibiotique. In *Forum Médical Suisse*; EMH Media, 2015; Vol. 15, pp 266–270.
- (8) Goossens, H.; Ferech, M.; Vander Stichele, R.; Elseviers, M.; Group, E. P. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study. *Lancet* **2005**, 365 (9459), 579–587.
- (9) Akbaş, H.; Okumuş, A.; Kılıç, Z.; Hökelek, T.; Süzen, Y.; Koç, L. Y.; Açıık, L.; Çelik, Z. B. Phosphorus–Nitrogen Compounds Part 27. Syntheses, Structural Characterizations, Antimicrobial and Cytotoxic Activities, and DNA Interactions of New Phosphazenes Bearing Secondary Amino and Pendant (4-Fluorobenzyl) Spiro Groups. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 294–307.

- (10) Streja, E.; Lau, W. L.; Goldstein, L.; Sim, J. J.; Molnar, M. Z.; Nissenson, A. R.; Kovesdy, C. P.; Kalantar-Zadeh, K. Hyperphosphatemia Is a Combined Function of High Serum PTH and High Dietary Protein Intake in Dialysis Patients. *Kidney Int. Suppl.* **2013**, *3* (5), 462–468.
- (11) Eddleston, M.; Buckley, N. A.; Eyer, P.; Dawson, A. H. Management of Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning. *Lancet* **2008**, *371* (9612), 597–607.
- (12) Yuan, J.; Ruan, X.; Yang, Y.; Huang, X. Study on the Electrophilic Telluro-lactonization of 1, 2-Allenic Phosphonates: A Facile and Efficient Synthesis of 4-(Phenyltelluro)-1, 2-Oxaphosphol-3-Ene 2-Oxides. *Synlett* **2007**, *2007* (18), 2871–2874.
- (13) Huang, X.-C.; Wang, M.; Pan, Y.-M.; Tian, X.-Y.; Wang, H.-S.; Zhang, Y. Synthesis and Antitumor Activities of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonates Dehydroabietic Acid Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (19), 5283–5289.
- (14) Reddy, M. V. N.; Kumar, B. S.; Balakrishna, A.; Reddy, C. S.; Nayak, S. K.; Reddy, C. D. One-Pot Synthesis of Novel  $\alpha$ -Amino Phosphonates Using Tetramethylguanidine as a Catalyst. *Arkivoc* **2007**, *15*, 46–254.
- (15) Stowasser, B.; Budt, K.-H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. New Hybrid Transition State Analog Inhibitors of HIV Protease with Peripheral C2-Symmetry. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (44), 6625–6628.
- (16) Bodor, N.; Buchwald, P. *Retrometabolic Drug Design and Targeting*; John Wiley & Sons, 2012.
- (17) Volle, J.-N.; Kaloyanov, N.; Saada, M. C.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. Phosphinyl Analogues of Hydroxybupropion:( $\pm$ )-2-Aryl-3, 3, 5, 5-Tetramethyl-[1, 4, 2]-Oxazaphosphinanes. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (27), 4695–4697.
- (18) Kurt, B. Z.; Sonmez, F.; Gokce, B.; Ergun, A.; Gencer, N.; Demir, T.; Arslan, O.; Kucukislamoglu, M. In Vitro Inhibition Effects on Erythrocyte Carbonic Anhydrase I and II and Structure-Activity Relationships of Cumarylthiazole Derivatives. *Russ. J. bioorganic Chem.* **2016**, *42* (5), 506–511.
- (19) Arshad, A.; Osman, H.; Bagley, M. C.; Lam, C. K.; Mohamad, S.; Zahariluddin, A. S. M. Synthesis and Antimicrobial Properties of Some New Thiazolyl Coumarin Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (9), 3788–3794.
- (20) Kurt, B. Z.; Gazioglu, I.; Sonmez, F.; Kucukislamoglu, M. Synthesis, Antioxidant and Anticholinesterase Activities of Novel Coumarylthiazole

- Derivatives. *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 80–90.
- (21) Wang, Y.-X.; Liu, S.-H.; Shao, Z.-B.; Cao, L.-G.; Jiang, K.-J.; Lu, X.; Wang, L.; Liu, W.-W.; Shi, D.-H.; Cao, Z.-L. Synthesis and Anti-Acetylcholinesterase Activities of Novel Glycosyl Coumarylthiazole Derivatives. *J. Chem. Res.* **2020**, 1747519820948358.
- (22) Guenfoud, F.; Direm, A.; Laabassi, M.; Benali-Cherif, N. Synthesis of New Cyano-Quinoline Derivatives by the Baylis–Hillman Reaction. *J. Chem. Crystallogr.* **2012**, *42* (10), 989–996.
- (23) Agrawal, A. K.; Jenekhe, S. A. New Conjugated Polyanthrazolines Containing Thiophene Moieties in the Main Chain. *Macromolecules* **1991**, *24* (25), 6806–6808.
- (24) Boa, A. N.; Canavan, S. P.; Hirst, P. R.; Ramsey, C.; Stead, A. M. W.; McConkey, G. A. Synthesis of Brequinar Analogue Inhibitors of Malaria Parasite Dihydroorotate Dehydrogenase. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13* (6), 1945–1967.
- (25) Sabatini, S.; Gosetto, F.; Iraci, N.; Barreca, M. L.; Massari, S.; Sancineto, L.; Manfroni, G.; Tabarrini, O.; Dimovska, M.; Kaatz, G. W. Re-Evolution of the 2-Phenylquinolines: Ligand-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Potent New Class of Staphylococcus Aureus NorA Efflux Pump Inhibitors to Combat Antimicrobial Resistance. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (12), 4975–4989.
- (26) Chapitre, I. Partie Expérimentale. *PRÉSENTE POUR OBTENIR LE DIPLÔME MAGISTER EN Chim. Org. OPTION SYNTHÈSE Org.* **2007**, 21.
- (27) Challa, C.; Ravindran, J.; Konai, M. M.; Varughese, S.; Jacob, J.; Kumar, B. S. D.; Haldar, J.; Lankalapalli, R. S. Expedient Synthesis of Indolo [2, 3-b] Quinolines, Chromeno [2, 3-b] Indoles, and 3-Alkenyl-Oxindoles from 3, 3'-Diindolylmethanes and Evaluation of Their Antibiotic Activity against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *ACS omega* **2017**, *2* (8), 5187–5195.
- (28) Zarghi, A.; Ghodsi, R. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Ketoprofen Analogs as Potent Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (16), 5855–5860.
- (29) Khunt, R.; Datta, N.; Bharmal, F.; Parikh, A. R. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-2-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)-4-thiazolidinones.

- ChemInform* **2001**, 32 (43), no-no.
- (30) Brauch, S.; van Berkel, S. S.; Westermann, B. Higher-Order Multicomponent Reactions: Beyond Four Reactants. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (12), 4948–4962.
- (31) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chem. Rev.* **2012**, 112 (6), 3083–3135.
- (32) Richter, H. G. F.; Benson, G. M.; Bleicher, K. H.; Blum, D.; Chaput, E.; Clemann, N.; Feng, S.; Gardes, C.; Grether, U.; Hartman, P. Optimization of a Novel Class of Benzimidazole-Based Farnesoid X Receptor (FXR) Agonists to Improve Physicochemical and ADME Properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (4), 1134–1140.
- (33) Sheehan, S. M.; Masters, J. J.; Wiley, M. R.; Young, S. C.; Liebeschuetz, J. W.; Jones, S. D.; Murray, C. W.; Franciskovich, J. B.; Engel, D. B.; Weber II, W. W. A Four Component Coupling Strategy for the Synthesis of D-Phenylglycinamide-Derived Non-Covalent Factor Xa Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (14), 2255–2259.
- (34) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. High-yielding Synthesis of the Anti-influenza Neuramidase Inhibitor (–)-oseltamivir by Three “One-pot” Operations. *Angew. Chemie* **2009**, 121 (7), 1330–1333.
- (35) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312.
- (36) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. Towards the Optimal Screening Collection: A Synthesis Strategy. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, 47 (1), 48–56.
- (37) Elumalai, D.; Gnanasekaran, R.; Leelakrishnan, S.; Nachimuthu, G.; Kannan, T.; Paramasivam, T. P.; Jayabal, K. InCl<sub>3</sub>-Assisted Eco-Friendly Approach for N-Fused 1, 4-Dihydropyridine Scaffolds via Ring Opening Michael Addition of Cyclic Nitroketene and Iminocoumarin: Synthesis and DFT Studies. *ChemistrySelect* **2018**, 3 (7), 2070–2079.
- (38) Trost, B. M. The Atom Economy--a Search for Synthetic Efficiency. *Science* (80-. ). **1991**, 254 (5037), 1471–1477.
- (39) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (1), 115–136.
- (40) Dömling, A.; Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, 39 (18), 3168–3210.

- (41) Strecker, A. Ueber Die Künstliche Bildung Der Milchsäure Und Einen Neuen, Dem Glycocoll Homologen Körper. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75 (1), 27–45.
- (42) Hantzsch, A. Condensationsprodukte Aus Aldehydammoniak Und Ketonartigen Verbindungen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, 14 (2), 1637–1638.
- (43) Biginelli, P. Ueber Aldehyduramide Des Acetessigäthers. II. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1891**, 24 (2), 2962–2967.
- (44) Mannich, C.; Krösche, W. Ueber Ein Kondensationsprodukt Aus Formaldehyd, Ammoniak Und Antipyrin. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1912**, 250 (1), 647–667.
- (45) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. New Synthesis of Aminophosphonic Acids. In *Dokl. Akad. Nauk SSSR*; 1952; Vol. 83, pp 689–692.
- (46) Fields, E. K. The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids<sup>1a</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (6), 1528–1531.
- (47) Ugi, I. The A-addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, 1 (1), 8–21.
- (48) Ugi, I. Versuche Mit Isonitrilen. In *Angewandte Chemie-International Edition*; WILEY-VCH VERLAG GMBH MUHLENSTRASSE 33-34, D-13187 BERLIN, GERMANY, 1959; Vol. 71, p 386.
- (49) Skropeta, D.; Schwörer, R.; Schmidt, R. R. Stereoselective Synthesis of Phosphoramidate  $\alpha$  (2-6) Sialyltransferase Transition-State Analogue Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (19), 3351–3354.
- (50) Jayashree, P.; Shanthi, G.; Perumal, P. T. Indium Trichloride Catalyzed One-Pot Synthesis of New (2-Amino-3-Cyano-4H-Chromen-4-Yl) Phosphonic Acid Diethyl Ester. *Synlett* **2009**, 2009 (06), 917–920.
- (51) Kukhar, V. P.; Solodenko, V. A. The Phosphorus Analogues of Aminocarboxylic Acids. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56 (9), 859.
- (52) Khusainova, N. G.; Mostovaya, O. A.; Litvinov, I. A.; Krivolapov, D. B.; Berdnikov, E. A.; Cherkasov, R. A. Reactions of Diethyl 3-Methylbuta-1, 2-Dienylphosphonate with 2-Aminobenzothiazole. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54 (11), 2695–2697.
- (53) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*; Wiley, 2000.

- (54) Syamala Kiran, M.; Itoh, T.; Yoshida, K.; Kawashima, N.; Biju, V.; Ishikawa, M. Selective Detection of HbA1c Using Surface Enhanced Resonance Raman Spectroscopy. *Anal. Chem.* **2010**, *82* (4), 1342–1348.
- (55) Azizi, N.; Saidi, M. R. Lithium Perchlorate-catalyzed Three-component Coupling: A Facile and General Method for the Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates under Solvent-free Conditions. *European J. Org. Chem.* **2003**, *2003* (23), 4630–4633.
- (56) Rafael’A, C.; Galkin, V. I. The Kabachnik–Fields Reaction: Synthetic Potential and the Problem of the Mechanism. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67* (10), 857–882.
- (57) Gancarz, R. Nucleophilic Addition to Carbonyl Compounds. Competition between Hard (Amine) and Soft (Phosphite) Nucleophile. *Tetrahedron* **1995**, *51* (38), 10627–10632.
- (58) Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. Catalytic Kabachnik-Fields Reaction: New Horizons for Old Reaction. *Arkivoc* **2008**, *1* (11), 1–17.
- (59) Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Menyhárd, D. K.; Fehérvári, A.; Csontos, I. A Study on the Kabachnik--fields Reaction of Benzaldehyde, Cyclohexylamine, and Dialkyl Phosphites. *Heteroat. Chem.* **2012**, *23* (2), 171–178.
- (60) Wasserscheid, P.; Keim, W. Ionic Liquids—New “Solutions” for Transition Metal Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, *39* (21), 3772–3789.
- (61) Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Jagadeshwar, V.; Narsihmulu, C. Three Component Coupling Catalyzed by TaCl<sub>5</sub>–SiO<sub>2</sub>: Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (32), 5561–5563.
- (62) Heydari, A.; Javidan, A.; Schaffie, M. Lithium Perchlorate/Diethyl Ether Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Hydrazinophosphonates from Aldehydes by a Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (45), 8071–8073.
- (63) Heydari, A.; Hamadi, H.; Pourayoubi, M. A New One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates Catalyzed by H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>. *Catal. Commun.* **2007**, *8* (8), 1224–1226.
- (64) Heydari, A.; Arefi, A. One-Pot Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonate Derivatives. *Catal. Commun.* **2007**, *8* (7), 1023–1026.
- (65) Reddy, C. B.; Kumar, K. S.; Kumar, M. A.; Reddy, M. V. N.; Krishna, B. S.; Naveen, M.; Arunasree, M. K.; Reddy, C. S.; Raju, C. N.; Reddy, C. D. PEG-SO<sub>3</sub>H Catalyzed Synthesis and Cytotoxicity of  $\alpha$ -Aminophosphonates. *Eur. J.*

- Med. Chem.* **2012**, *47*, 553–559.
- (66) Maddila, S.; Avula, S. K.; Avula, A. K.; Lavanya, P. Efficient Organocatalytic Multicomponent Synthesis of ( $\alpha$ -Aminoalkyl) Phosphonates. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9* (6), 787–791.
- (67) Xia, M.; Lu, Y. Ultrasound-Assisted One-Pot Approach to  $\alpha$ -Amino Phosphonates under Solvent-Free and Catalyst-Free Conditions. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14* (2), 235–240.
- (68) Niralwad, K. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. Solvent-Free Sonochemical Preparation of  $\alpha$ -Aminophosphonates Catalyzed by 1-Hexanesulphonic Acid Sodium Salt. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17* (5), 760–763. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.02.002>.
- (69) Li, Z.-M.; Chen, J.-J.; Li, Y.; Gao, K.; Chang, J.; Yao, X.-J. Two Novel Iridoids with an Unusual  $\delta$ -Lactone-Containing Skeleton from *Triosteum Himalayanum*. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (28), 4132–4134.
- (70) Kabachnik, M. M.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. Catalyst-Free Microwave-Assisted Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates in a Three-Component System: R1C(O)R2-(EtO)2P(O)H-RNH2. *Synlett* **2005**, *2005* (09), 1393–1396.
- (71) Varalakshmi, M.; Srinivasulu, D.; Rajasekhar, D.; Raju, C. N.; Sreevani, S. CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O Catalyzed, Microwave-Assisted High-Yield Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates and Their Biological Studies. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189* (1), 106–112.
- (72) Reddy, G. S.; Rao, K. U. M.; Sundar, C. S.; Sudha, S. S.; Haritha, B.; Swapna, S.; Reddy, C. S. Neat Synthesis and Antioxidant Activity of  $\alpha$ -Aminophosphonates. *Arab. J. Chem.* **2014**, *7* (5), 833–838.
- (73) Picquet, M.; Tkatchenko, I.; Tommasi, I.; Wasserscheid, P.; Zimmermann, J. Ionic Liquids, 3. Synthesis and Utilisation of Protic Imidazolium Salts in Homogeneous Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (8), 959–962.
- (74) Dake, S. A.; Raut, D. S.; Kharat, K. R.; Mhaske, R. S.; Deshmukh, S. U.; Pawar, R. P. Ionic Liquid Promoted Synthesis, Antibacterial and in Vitro Antiproliferative Activity of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonate Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (8), 2527–2532.
- (75) Reddy, M. V.; Dindulkar, S. D.; Jeong, Y. T. BF<sub>3</sub>·SiO<sub>2</sub>-Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates in Ionic Liquid and Neat Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (37), 4764–4767.



- (76) Jin, L.; Song, B.; Zhang, G.; Xu, R.; Zhang, S.; Gao, X.; Hu, D.; Yang, S. Synthesis, X-Ray Crystallographic Analysis, and Antitumor Activity of N-(Benzothiazole-2-Yl)-1-(Fluorophenyl)-O, O-Dialkyl- $\alpha$ -Aminophosphonates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (6), 1537–1543.
- (77) Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mastalerz, P. Antibacterial Activity of Phosphono Dipeptides Related to Alafosfalin. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (11), 2212–2217.
- (78) Grembecka, J.; Mucha, A.; Cierpicki, T.; Kafarski, P. The Most Potent Organophosphorus Inhibitors of Leucine Aminopeptidase. Structure-Based Design, Chemistry, and Activity. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (13), 2641–2655.
- (79) Moore, J. D.; Sprott, K. T.; Hanson, P. R. Conformationally Constrained  $\alpha$ -Boc-Aminophosphonates via Transition Metal-Catalyzed/Curtius Rearrangement Strategies. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (23), 8123–8129.
- (80) ABB, U. F. " Synt Méla.
- (81) Huang, J.; Chen, H.; Chen, R. An Efficient Synthesis and Crystal Structure of Novel 1-oxo-2-propyl-4-(Substituted) Phenylimino-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro [1, 4, 3] Thiazaphosphorino [4, 3-a][1, 3, 2] Benzodiazaphosphorine 3-oxides. *Heteroat. Chem. An Int. J. Main Gr. Elem.* **2002**, *13* (7), 599–610.
- (82) Chen, T.; Shen, P.; Li, Y.; He, H. Synthesis and Herbicidal Activity of O, O-Dialkyl Phenoxyacetoxyalkylphosphonates Containing Fluorine. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127* (2), 291–295.
- (83) Ye, M.-Y.; Yao, G.-Y.; Pan, Y.-M.; Liao, Z.-X.; Zhang, Y.; Wang, H.-S. Synthesis and Antitumor Activities of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonate Derivatives Containing an Alizarin Moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 116–128.
- (84) Su, Y.; Xue, T.; Liu, Y.; Qi, J.; Jin, R.; Lin, Z. Luminescent Metal Nanoclusters for Biomedical Applications. *Nano Res.* **2019**, *12* (6), 1251–1265.
- (85) Egan, D.; O’kennedy, R.; Moran, E.; Cox, D.; Prosser, E.; Thornes, R. D. The Pharmacology, Metabolism, Analysis, and Applications of Coumarin and Coumarin-Related Compounds. *Drug Metab. Rev.* **1990**, *22* (5), 503–529.
- (86) Vazquez-Rodriguez, S.; López, R. L.; Matos, M. J.; Armesto-Quintas, G.; Serra, S.; Uriarte, E.; Santana, L.; Borges, F.; Crego, A. M.; Santos, Y. Design, Synthesis and Antibacterial Study of New Potent and Selective Coumarin-



- Chalcone Derivatives for the Treatment of Tenacibaculosis. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (21), 7045–7052.
- (87) Karataş, M. O.; Olgundeniz, B.; Günal, S.; Özdemir, İ.; Alıcı, B.; Çetinkaya, E. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activities of Novel Silver (I) Complexes with Coumarin Substituted N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (4), 643–650.
- (88) Abdelgadir, H. A.; Van Staden, J. Ethnobotany, Ethnopharmacology and Toxicity of *Jatropha Curcas* L.(Euphorbiaceae): A Review. *South African J. Bot.* **2013**, *88*, 204–218.
- (89) Abd Elhalim, S. M.; Ibrahim, I. T. Radioiodination of 2, 3-Dimethyl-4H-Furo [3, 2-c] Coumarin and Biological Evaluation in Solid Tumor Bearing Mice. *Appl. Radiat. Isot.* **2015**, *95*, 153–158.
- (90) Matsuda, K.; Hattori, S.; Kariya, R.; Komizu, Y.; Kudo, E.; Goto, H.; Taura, M.; Ueoka, R.; Kimura, S.; Okada, S. Inhibition of HIV-1 Entry by the Tricyclic Coumarin GUT-70 through the Modification of Membrane Fluidity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, *457* (3), 288–294.
- (91) Rajeswar Rao, V.; Padmanabha Rao, T. V. Studies of Thiazolyl, Imidazolyl-2H-1-Benzopyran-2-Ones. *Indian J. Chem. B* **1986**, *25*, 413–415.
- (92) Şahin, Ö.; Özdemir, Ü. Ö.; Seferoğlu, N.; Aydın, B.; Sarı, M.; Tunc, T.; Seferoğlu, Z. A Highly Selective and Sensitive Chemosensor Derived Coumarin–Thiazole for Colorimetric and Fluorimetric Detection of CN<sup>-</sup> Ion in DMSO and Aqueous Solution: Synthesis, Sensing Ability, Pd (II)/Pt (II) Complexes and Theoretical Studies. *Tetrahedron* **2016**, *72* (39), 5843–5852.
- (93) Razi, S. S.; Srivastava, P.; Ali, R.; Gupta, R. C.; Dwivedi, S. K.; Misra, A. A Coumarin-Derived Useful Scaffold Exhibiting Cu<sup>2+</sup> Induced Fluorescence Quenching and Fluoride Sensing (On–Off–On) via Copper Displacement Approach. *Sensors Actuators B Chem.* **2015**, *209*, 162–171.
- (94) Gürsoy, A.; Karali, N. L.; Ötük, G. Synthesis and Characterization of Some 3-Acetylcoumarin Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation. *Acta Pharm. Turc* **1992**, *34*, 9–15.
- (95) Siddiqui, N.; Arshad, M. F.; Khan, S. A. Synthesis of Some New Coumarin Incorporated Thiazolyl Semicarbazones as Anticonvulsants. *Acta Pol Pharm Drug Res* **2009**, *66*, 161–167.
- (96) Kalkhambkar, R. G.; Kulkarni, G. M.; Shivkumar, H.; Rao, R. N. Synthesis of

- Novel Triheterocyclic Thiazoles as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (10), 1272–1276.
- (97) Kamal, A.; Adil, S. F.; Tamboli, J. R.; Siddardha, B.; Murthy, U. S. N. Synthesis of Coumarin Linked Naphthalimide Conjugates as Potential Anticancer and Antimicrobial Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2009**, *6* (3), 201–209.
- (98) Shankar, B.; Jalapathi, P.; Nagamani, M.; Gandu, B.; Kudle, K. R. Synthesis, Anti-Microbial Activity, and Cytotoxicity of Novel 1-[5-[6-[(2-Benzoylbenzofuran-5-Yl) Methyl]-2-Oxo-2H-Chromen-3-Yl] Thiazol-2-Yl] Urea Derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Mon.* **2017**, *148* (6), 999–1009.
- (99) Inhibitors, D.; Pardo-jim, V.; Navarrete-encina, P.; Guillermo, D. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiazolyl-Coumarin Derivatives as Potent Histone. <https://doi.org/10.3390/molecules24040739>.
- (100) Kaboudin, B.; Nazari, R. Microwave-Assisted Synthesis of 1-Aminoalkyl Phosphonates under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (46), 8211–8213.
- (101) Akiyama, T.; Sanada, M.; Fuchibe, K. Brønsted Acid-Mediated Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates under Solvent-Free Conditions. *Synlett* **2003**, *2003* (10), 1463–1464.
- (102) Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. PEG-SO<sub>3</sub>H as Catalyst for 3, 4-Dihydropyrimidones via Biginelli Reaction Under Microwave and Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (4), 451–456.
- (103) Gallardo-Macias, R.; Nakayama, K. Tin (II) Compounds as Catalysts for the Kabachnik-Fields Reaction under Solvent-Free Conditions: Facile Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, *2010* (01), 57–62.
- (104) Hosseini-Sarvari, M. TiO<sub>2</sub> as a New and Reusable Catalyst for One-Pot Three-Component Syntheses of  $\alpha$ -Aminophosphonates in Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron* **2008**, *64* (23), 5459–5466.
- (105) Boroujeni, K. P.; Shirazi, A. N. Silica Gel and Polystyrene Supported Aluminum Chloride as Heterogeneous Catalysts for the Preparation of  $\alpha$ -aminophosphonates. *Heteroat. Chem.* **2010**, *21* (6), 418–422.
- (106) Ranu, B. C.; Hajra, A. A Simple and Green Procedure for the Synthesis of  $\alpha$ -

- Aminophosphonate by a One-Pot Three-Component Condensation of Carbonyl Compound, Amine and Diethyl Phosphite without Solvent and Catalyst. *Green Chem.* **2002**, *4* (6), 551–554.
- (107) Wang, C.; Guo, L.; Li, H.; Wang, Y.; Weng, J.; Wu, L. Preparation of Simple Ammonium Ionic Liquids and Their Application in the Cracking of Dialkoxypropanes. *Green Chem.* **2006**, *8* (7), 603–607.
- (108) Jiang, H.; Wang, C.; Li, H.; Wang, Y. Preparation of Dialkoxypropanes in Simple Ammonium Ionic Liquids. *Green Chem.* **2006**, *8* (12), 1076–1079.
- (109) Koelsch, C. F. Bromination of 3-Acetocoumarin. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (7), 2993–2995.
- (110) Zhuravel, I.; Kovalenko, S.; Vlasov, S.; Chernykh, V. Solution-Phase Synthesis of a Combinatorial Library of 3-[4-(Coumarin-3-Yl)-1, 3-Thiazol-2-Ylcarbamoyl] Propanoic Acid Amides. *Molecules* **2005**, *10* (2), 444–456.
- (111) Balaskar, R. S.; Gavade, S. N.; Mane, M. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S.; Mane, D. V. Greener Approach towards the Facile Synthesis of 1, 4-Dihydropyrano [2, 3-c] Pyrazol-5-Yl Cyanide Derivatives at Room Temperature. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21* (10), 1175–1179.
- (112) Conly, J. Antimicrobial Resistance in Canada. *Cmaj* **2002**, *167* (8), 885–891.
- (113) Dellit, T. H.; Owens, R. C.; McGowan, J. E.; Gerding, D. N.; Weinstein, R. A.; Burke, J. P.; Huskins, W. C.; Paterson, D. L.; Fishman, N. O.; Carpenter, C. F. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *44* (2), 159–177.
- (114) Yala, D.; Merad, A. S.; Mohamedi, D.; Ouar Korich, M. N. Classification et Mode d'action Des Antibiotiques. *Médecine du Maghreb* **2001**, *91* (1), 5–12.
- (115) Guinoiseau, E. Molécules Antibactériennes Issues d'huiles Essentielles: Séparation, Identification et Mode d'action. Université de Corse 2010.
- (116) Badelon, J. Piégeage Des Taons et Des Stomoxes: Efficacité Comparée Des Pièges h-Trap et Vavoua. 2016.
- (117) Muylaert, A.; Mainil, J. Résistance Bactériennes Aux Antibiotiques, Les Mécanismes et Leur "Contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire*; ULg-Université de Liège, 2013; Vol. 156, pp 109–123.
- (118) Jones, R. N. Resistance Patterns among Nosocomial Pathogens: Trends over

- the Past Few Years. *Chest* **2001**, *119* (2), 397S-404S.
- (119) Simonsen, G. S.; Tapsall, J. W.; Allegranzi, B.; Talbot, E. A.; Lazzari, S. The Antimicrobial Resistance Containment and Surveillance Approach-a Public Health Tool. *Bull. World Health Organ.* **2004**, *82*, 928–934.
- (120) Ahmad, M.; Urban, C.; Mariano, N.; Bradford, P. A.; Calcagni, E.; Projan, S. J.; Bush, K.; Rahal, J. J. Clinical Characteristics and Molecular Epidemiology Associated with Imipenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* **1999**, *29* (2), 352–355.
- (121) Rybak, M. J. Resistance to Antimicrobial Agents: An Update. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2004**, *24* (12P2), 203S-215S.
- (122) Morley, P. S.; Apley, M. D.; Besser, T. E.; Burney, D. P.; Fedorka-Cray, P. J.; Papich, M. G.; Traub-Dargatz, J. L.; Weese, J. S. Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine. *J. Vet. Intern. Med.* **2005**, *19* (4), 617–629.
- (123) Chevalier, P.; Dutil, L. L'usage Des Substances Antimicrobiennes En Production Animale: Position Des Experts et Des Gouvernements. *Quebec Inst. Natl. Santé Publique du Québec* **2012**.
- (124) Chardon, H.; Brugere, H. Usages Des Antibiotiques En Élevage et Filières Viandes. *Cah. Sécurité Sanit. Santé Anim. du Cent. d'Information des Viandes* **2014**.
- (125) Spika, J.; Rud, E. W. Immunisation et Résistance Aux Antimicrobiens. *RMTC* **2015**, *41*, 5–19.
- (126) Lozniewski, A.; Rabaud, C. Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques. Fiches Conseils Pour La Prévention Du Risque Infectieux-Infections Associées Aux Soins. *CCLIN Sud-Est* **2010**.
- (127) DE SARM, P. Surveillance de *Staphylococcus Aureus* Résistant à La Méthicilline Dans Les Hôpitaux Canadiens-Bilan Du Programme Canadien de Surveillance Des Infections Nosocomiales. *Enquête 71* (52), 39.
- (128) Van Elslande, H.; Choplin, J.; Etienne, M.; Cormier, Y.; Pestel-Caron, M.; Caron, F.; Rouen, I. C. H. U.; Rouen, B. C. H. U. Antibiothérapie Probabiliste Des Pyélonéphrites Aiguës Hospitalisées En Infectiologie: État Des Résistances et Facteurs Prédicatifs. *Poster, Journées Natl. d'infectiologie* **2013**.
- (129) CAS, D. E. T. Maladies Invasives à Pneumocoques 2013–2017.
- (130) Fournier, S. Maîtrise Des Bactéries Hautement Résistantes Aux Antibiotiques Émergentes (BHRe). *J. des Anti-infectieux* **2014**, *16* (2), 80–88.

- (131) Vaux, S.; aux Soins, U. I. A.; aux Antibiotiques, R. Epidémiologie Des EBLSE et Des EPC Dans Le Monde et En France. *Inst. Veill. Sanit.* **2011**.
- (132) Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A. A Functional Classification Scheme for Beta-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39* (6), 1211–1233.
- (133) Bois, S. K. Du; Marriott, M. S.; Amyes, S. G. B. TEM-and SHV-Derived Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Relationship between Selection, Structure and Function. *J. Antimicrob. Chemother.* **1995**, *35* (1), 7–22.
- (134) Arsalane, L.; Qamouss, Y.; Chafik, A.; Boughalem, M.; Louzi, L. Epidémiologie Des Bactéries Multi Résistantes Dans Un Service de Réanimation Polyvalente d'un Hôpital Universitaire de Marrakech Entre Octobre 2006 et Septembre 2009. *Les Technol. Lab.* **2010**, *5* (21).
- (135) Queenan, A. M.; Bush, K. Carbapenemases: The Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, *20* (3), 440–458.
- (136) Cornaglia, G.; Rossolini, G. M. The Emerging Threat of Acquired Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* **2010**, *16* (2), 99–101.
- (137) Watanabe, M.; Iyobe, S.; Inoue, M.; Mitsuhashi, S. Transferable Imipenem Resistance in Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35* (1), 147–151.
- (138) Scaife, W.; YOUNG, H.-K.; PATON, R. H.; AMYES, S. G. B. Transferable Imipenem-Resistance in Acinetobacter Species from a Clinical Source. *J. Antimicrob. Chemother.* **1995**, *36* (3), 585–586.
- (139) Yigit, H.; Queenan, A. M.; Anderson, G. J.; Domenech-Sanchez, A.; Biddle, J. W.; Steward, C. D.; Alberti, S.; Bush, K.; Tenover, F. C. Novel Carbapenem-Hydrolyzing  $\beta$ -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of Klebsiella Pneumoniae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45* (4), 1151–1161.
- (140) Grall, N.; Andremont, A.; Armand-Lefèvre, L. Résistance Aux Carbapénèmes: Vers Une Nouvelle Impasse? *J. des Anti-infectieux* **2011**, *13* (2), 87–102.
- (141) Nordmann, P.; Poirel, L. Résistances Aux Antibiotiques Émergentes et Importantes Chez Les Bactéries Gram Négatif: Épidémiologie, Aspects Théoriques et Détection. *Rev Med Suisse* **2014**, *10*, 902–907.
- (142) KhanYusufzai, S.; Osman, H.; Khan, M. S.; Mohamad, S.; Sulaiman, O.;

- Parumasivam, T.; Gansau, J. A.; Johansah, N.; Noviany, N. Design, Characterization, in Vitro Antibacterial, Antitubercular Evaluation and Structure–Activity Relationships of New Hydrazinyl Thiazolyl Coumarin Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2017**, *22* (12), 1–12.
- (143) Toumi, S.; Meliani, S.; Amoura, K.; Racherache, A.; Djebien, M.; Djahoudi, A. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Producing Oxacillinases and Metallo- $\beta$ -Lactamases Isolated from Patients in Intensive Care Unit-Annaba Hospital-Algeria (2014–2016). *J. Appl. Pharm. Sci.* **2018**, *8* (07), 107–113.
- (144) Meliani, S.; Toumi, S.; Djahoudi, H.; Deghdegh, K.; Amoura, K.; Djahoudi, A. Synergistic Combination of Colistin with Imipenem, Amikacine or Ciprofloxacin against *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas Aeruginosa* Carbapenem-Resistant Isolated in Annaba Hospital Algeria. *Biocell* **2020**, *44* (2), 175.
- (145) Guideline, A. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Document C38-A. NCCLS.
- (146) Wikler, M. A. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. *Perform. Stand. Antimicrob. Disk susceptibility tests Approv. Stand. 10th ed. Clin. Lab. Stand. Institute, Wayne, PA* **2009**, *29*, 1–53.
- (147) Bazine, I.; Bendjedid, S.; Boukhari, A. Potential Antibacterial and Antifungal Activities of Novel Sulfamidophosphonate Derivatives Bearing the Quinoline or Quinolone Moiety. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2021**, *354* (3). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000291>.
- (148) Cotereau, Y. L'«Officine» de Dorvault. *Rev. Hist. Pharm. (Paris)*. **1980**, *68* (245), 95–108.
- (149) Schneller, S. W. Thiochromanones and Related Compounds. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 1975; Vol. 18, pp 59–97.
- (150) Sun, Y.-M.; Zhang, H.-Y.; Chen, D.-Z.; Liu, C.-B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. *Org. Lett.* **2002**, *4* (17), 2909–2911.
- (151) Lyle, G. G.; Keefer, L. K. The Configurations at C-9 of the Cinchona Alkaloids: NMR Spectral Study of the Derived Oxiranes. *Tetrahedron* **1967**, *23* (8), 3253–3263.
- (152) Field, P. The Fluorochemical Industry. In *Organofluorine Chemistry*; Springer, 1994; pp 595–608.



- (153) Djaafri, T.; Mokhtari, M. Synthèse de La 2, 4, 8-Triméthylie Quinoléine. **2013**.
- (154) McGuirk, P. R.; Jefson, M. R.; Mann, D. D.; Elliott, N. C.; Chang, P.; Cisek, E. P.; Cornell, C. P.; Gootz, T. D.; Haskell, S. L. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 7-Diazabicycloalkylquinolones, Including Danofloxacin, a New Quinolone Antibacterial Agent for Veterinary Medicine. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (4), 611–620.
- (155) Lalaouli, K.; Bendjaddou, D.; Hayat, M.; Ali, B.; Rhouati, S.; Satta, D. Quinoline Hydroxyl Free Radicals Scavenger Activity, Structure Activity Relationship. *JOURNAL-EGYPTIAN Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41 (A), 255–264.
- (156) Baba, Y. F.; Misbahi, K.; Chahdi, F. O.; Kerbal, A. SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX SYSTEMES HETEROCYLIQUES DERIVES DE LA QUINOLEINE. *Moroccan J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 13 (1).
- (157) Belloula, N.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Rhouati, S. PhytoChem & BioSub Journal. **2015**.
- (158) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. A Versatile New Synthesis of Quinolines and Related Fused Pyridines, Part 5. The Synthesis of 2-Chloroquinoline-3-Carbaldehydes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1520–1530.
- (159) Baba, Y. F.; Sert, Y.; Rodi, Y. K.; Hayani, S.; Mague, J. T.; Prim, D.; Marrot, J.; Chahdi, F. O.; Sebbar, N. K.; Essassi, E. M. Synthesis, Crystal Structure, Spectroscopic Characterization, Hirshfeld Surface Analysis, Molecular Docking Studies and DFT Calculations, and Antioxidant Activity of 2-Oxo-1, 2-Dihydroquinoline-4-Carboxylate Derivatives. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1188, 255–268.
- (160) El-Feky, S. A. H.; Abd El-Samii, Z. K.; Osman, N. A.; Lashine, J.; Kamel, M. A.; Thabet, H. K. Synthesis, Molecular Docking and Anti-Inflammatory Screening of Novel Quinoline Incorporated Pyrazole Derivatives Using the Pfitzinger Reaction II. *Bioorg. Chem.* **2015**, 58, 104–116.
- (161) D'alessio, D. J.; Olexy, V. M.; Jackson, G. G. Oxolinic Acid Treatment of Urinary-Tract Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, 7, 490–496.
- (162) Johnson, D. S.; Li, J. J. *The Art of Drug Synthesis*; John Wiley & Sons, 2013.
- (163) Mugnaini, C.; Pasquini, S.; Corelli, F. The 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif as a Multivalent Scaffold in Medicinal Chemistry. *Curr. Med. Chem.*

- 2009, *16* (14), 1746–1767.
- (164) Reddy, G. V.; Kanth, S. R.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rao, P. S.; Kishore, K. H.; Murthy, U. S. N.; Ravi, B.; Kumar, B. A.; Parthasarathy, T. Design, Synthesis, Structure–Activity Relationship and Antibacterial Activity Series of Novel Imidazo Fused Quinolone Carboxamides. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (4), 1570–1578.
- (165) El-Feky, S. A.; Thabet, H. K.; Ubeid, M. T. Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Inflammatory Screening of Novel Fluorinated Quinoline Incorporated Benzimidazole Derivatives Using the Pfitzinger Reaction. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *161*, 87–94.
- (166) Calhoun, W.; Carlson, R. P.; Crossley, R.; Datko, L. J.; Dietrich, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A.; Shepherd, R. G. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5, 6, 7, 8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (9), 1473–1481.
- (167) Bekhit, A. A.; El-Sayed, O. A.; Aboumagd, E.; Park, J. Y. Tetrazolo [1, 5-a] Quinoline as a Potential Promising New Scaffold for the Synthesis of Novel Anti-Inflammatory and Antibacterial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39* (3), 249–255.
- (168) Kitambi, S. S.; Toledo, E. M.; Usoskin, D.; Wee, S.; Harisankar, A.; Svensson, R.; Sigmundsson, K.; Kalderén, C.; Niklasson, M.; Kundu, S. RETRACTED: Vulnerability of Glioblastoma Cells to Catastrophic Vacuolization and Death Induced by a Small Molecule. Elsevier 2014.
- (169) Burris, H. A.; Raymond, E.; Awada, A.; Kuhn, J. G.; O'Rourke, T. J.; Brentzel, J.; Lynch, W.; King, S.-Y. P.; Brown, T. D.; Von Hoff, D. D. Pharmacokinetic and Phase I Studies of Brequinar (DUP 785; NSC 368390) in Combination with Cisplatin in Patients with Advanced Malignancies. *Invest. New Drugs* **1998**, *16* (1), 19–27.
- (170) Chen, S.-F.; Ruben, R. L.; Dexter, D. L. Mechanism of Action of the Novel Anticancer Agent 6-Fluoro-2-(2'-Fluoro-1, 1'-Biphenyl-4-Yl)-3-Methyl-4-Quinolincarboxylic Acid Sodium Salt (NSC 368390): Inhibition of de Novo Pyrimidine Nucleotide Biosynthesis. *Cancer Res.* **1986**, *46* (10), 5014–5019.
- (171) Peters, G. J.; Sharma, S. L.; Laurensse, E.; Pinedo, H. M. Inhibition of Pyrimidine de Novo Synthesis by DUP-785 (NSC 368390). *Invest. New Drugs*



- 1987**, 5 (3), 235–244.
- (172) Chen, H.; Yang, Z.; Ding, C.; Chu, L.; Zhang, Y.; Terry, K.; Liu, H.; Shen, Q.; Zhou, J. Fragment-Based Drug Design and Identification of HJC0123, a Novel Orally Bioavailable STAT3 Inhibitor for Cancer Therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 498–507.
- (173) Baron, S. A.; Devaux, C.; Colson, P.; Raoult, D.; Rolain, J.-M. Teicoplanin: An Alternative Drug for the Treatment of COVID-19? *International journal of antimicrobial agents*. Elsevier 2020, p 105944.
- (174) Gautret, P.; Lagier, J. C.; Parola, P.; Hoang, V. T.; Meddeb, L.; Mailhe, M.; Doudier, B.; Courjon, J.; Giordanengo, V.; Vieira, V. E. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Potentially Immunoprophylactic COVID-19 in High-Risk Domestically Clinical Trial. *Int J Antimicrob Agents* **2020**, 105949.
- (175) Molina, J. M.; Delaugerre, C.; Goff, J.L.; Mela-Lima, B.; Ponscarne, D.; Goldwirt, L. and de Castro, N.: No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect* **2020**, 50, 384.
- (176) Combes, A. Sur Les Synthèses Dans La Série Quinolénique Au Moyen de l'acétylacétone et de Ses Dérivés. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1888**, 49, 89–92.
- (177) Conrad, M.; Limpach, L. Synthesen von Chinolinderivaten Mittelster Acetessigester. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1887**, 20 (1), 944–948.
- (178) Li, J. J. Skraup Quinoline Synthesis. *Name React. A Collect. Detail. React. Mech.* **2006**, 545–548.
- (179) Povarov, L. S. A Silver-Catalyzed Domino Route toward 1, 2-Dihydroquinoline Derivatives from Simple Anilines and Alkynes. *Russ. Chem Rev* **1967**, 36, 656–670.
- (180) Doebner, O.; v. Miller, W. Ueber Phenylchinolin. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, 16 (2), 1664–1667.
- (181) Gould, R. G.; Jacobs, W. A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5, 6-Benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61 (10), 2890–2895.
- (182) Friedländer, P.; Gohring, C. F. Ueber Eine Darstellungsmethode Im Pyridinkern Substituierter Chinolinderivate. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, 16 (2), 1833–1839.

- (183) Pfitzinger, W. Chinolinderivate Aus Isatinsäure. *J. fuer Prakt. Chemie* **1885**, 33 (1), 100.
- (184) Camps, R. Synthese von A-und  $\Gamma$ -Oxychinolinen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1899**, 32 (3), 3228–3234.
- (185) Camps, R. Synthese von A-und  $\Gamma$ -Oxychinolinen. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1901**, 239 (8), 591–610.
- (186) Knorr, L. Synthetic Experiments with Acetoacetic Ester. *Justus Liebigs Ann Chem* **1886**, 236, 69–115.
- (187) Sekgota, K. C.; Majumder, S.; Isaacs, M.; Mnkandhla, D.; Hoppe, H. C.; Khanye, S. D.; Kriel, F. H.; Coates, J.; Kaye, P. T. Application of the Morita-Baylis-Hillman Reaction in the Synthesis of 3-[(N-Cycloalkylbenzamido) Methyl]-2-Quinolones as Potential HIV-1 Integrase Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2017**, 75, 310–316.
- (188) Mohammed, S. T.; Dina, A. B.; Reda, M. Highly Efficient Synthesis of Novel Fluorine Bearing Quinoline-4-Carboxylic Acid and the Related Compounds as Amyolytic Agents. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, 2012.
- (189) Raghavendra, M.; Bhojya Naik, H. S.; Sherigara, B. S. Microwave Induced One-Pot Synthesis of Some New Thiopyrano [2, 3-b] Quinolin-2-Ones under Solvent-Free Conditions. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183 (5), 1229–1235.
- (190) Bouraiou, A. Synthèse d'hétérocycles Quinoléiques à Visée Thérapeutique et d'analogues Structuraux de Produits Naturels. **2009**.
- (191) Bouraiou, A.; Menasra, H.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. Synthesis of Some Functionalized Quinolyl Aziridine Derivatives. *JOURNAL-SOCIETE Alger. Chim.* **2006**, 16 (2), 171.
- (192) Hopkins, A. L.; Ren, J.; Milton, J.; Hazen, R. J.; Chan, J. H.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K. Design of Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase with Improved Drug Resistance Properties. 1. *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (24), 5912–5922.
- (193) Abdel-Wahab, B. F.; Khidre, R. E. 2-Chloroquinoline-3-Carbaldehyde II: Synthesis, Reactions, and Applications. *J. Chem.* **2013**, 2013.
- (194) Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D.; Romstedt, K. J.; Shams, G.; Shin, Y.; Fraundorfer, P. F.; Doyle, K.; Feller, D. R. Synthesis of Halogenated Trimetoquinol Derivatives and Evaluation of Their.

- Beta.-Agonist and Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) Antagonist Activities. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (3), 466–479.
- (195) Belferdi, F.; Merabet, N.; Belkhiri, L.; Douara, B. Regioselective Demethylation of Quinoline Derivatives. A DFT Rationalization. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1118*, 10–17.
- (196) Organization, W. H. *Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance: 2014 Summary*; World Health Organization, 2014.
- (197) Prevention, C. for D. C. and. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. 2019.
- (198) Akova, M. Epidemiology of Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections. *Virulence* **2016**, *7* (3), 252–266.
- (199) Blair, J. M. A.; Webber, M. A.; Baylay, A. J.; Ogbolu, D. O.; Piddock, L. J. V. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13* (1), 42–51.
- (200) Parvaiz, N.; Ahmad, F.; Yu, W.; MacKerell Jr, A. D.; Azam, S. S. Discovery of Beta-Lactamase CMY-10 Inhibitors for Combination Therapy against Multi-Drug Resistant Enterobacteriaceae. *PLoS One* **2021**, *16* (1), e0244967.
- (201) Reddy, B. R. P.; Reddy, M. V. K.; Reddy, P. V. G.; Kumar, D. P.; Shankar, M. V. Protonated Trititanate Nanotubes: An Efficient Catalyst for One-Pot Three-Component Coupling of Benzothiazole Amines, Heterocyclic Aldehydes, and Dialkyl/Diaryl Phosphites with a Greener Perspective. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (6), 696–702.
- (202) El-Shershaby, M. H.; El-Gamal, K. M.; Bayoumi, A. H.; El-Adl, K.; Ahmed, H. E. A.; Abulkhair, H. S. Synthesis, Antimicrobial Evaluation, DNA Gyrase Inhibition, and in Silico Pharmacokinetic Studies of Novel Quinoline Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2021**, *354* (2), 2000277.
- (203) Katariya, K. D.; Shah, S. R.; Reddy, D. Anticancer, Antimicrobial Activities of Quinoline Based Hydrazone Analogues: Synthesis, Characterization and Molecular Docking. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103406.
- (204) Azzam, M. A.; El-Boraey, H. A. L.; El-Sayed, I. E. T. Transition Metal Complexes of  $\alpha$ -Aminophosphonates Part II: Synthesis, Spectroscopic Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper (II) Complexes of  $\alpha$ -Aminophosphonates. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2020**, *195* (4),

- 339–347.
- (205) Maestro, A.; de Marigorta, E. M.; Palacios, F.; Vicario, J. A-Iminophosphonates: Useful Intermediates for Enantioselective Synthesis of A-Aminophosphonates. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (4), 538–548.
- (206) Kumar, P. A Review on Quinoline Derivatives as Anti-Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Agents. *BMC Chem.* **2020**, *14* (1), 1–14.
- (207) Eissa, S. I.; Farrag, A. M.; Abbas, S. Y.; El Shehry, M. F.; Ragab, A.; Fayed, E. A.; Ammar, Y. A. Novel Structural Hybrids of Quinoline and Thiazole Moieties: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities with Molecular Modeling Studies. *Bioorg. Chem.* **2021**, *110*, 104803.
- (208) Dorababu, A. Recent Update on Antibacterial and Antifungal Activity of Quinoline Scaffolds. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2021**, *354* (3), 2000232.
- (209) Litim, B.; Cheraiet, Z.; Meliani, S.; Djahoudi, A.; Boukhari, A. Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Novel Coumarylthiazole  $\alpha$ -Aminophosphonates Derivatives. *Mol. Divers.* **2021**, 1–14.