

Synthèse, caractérisation et évaluation du potentiel anticancéreux des hybrides allylamine/ferrocène

BOUCHENE Rafika^{1*}, MANOURY Eric^{2,3}, BOUACIDA Sofiane^{1,4}

¹Département des Sciences de la Matière, Faculté des Sciences Exactes, Université Oum El Bouaghi, 04200, Algérie.

²CNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), 205 route de Narbonne, BP 44099, F-31077 Toulouse Cedex 4, France

³Université de Toulouse, UPS, INPT, F-31077 Toulouse Cedex 4, France

⁴Unité de Recherche de Chimie Moléculaire et Structurale CHEMS, Université Constantine 1, 25000 Algérie.

Code CCO2

Email* : rafika.bouchene@univ-oeb.dz

Introduction & Objectifs:

Les allylamines sont une classe importante de composés qui possèdent une large gamme d'activité biologique. Ils ont également servi de blocs de construction utiles dans la synthèse de molécules complexes. En conséquence, leurs constructions constituent un défi synthétique très important [1-3].

D'autre part, depuis sa découverte, la chimie du ferrocène a eu un impact énorme dans de nombreux domaines de la chimie et la biologie. D'un point de vue pharmaceutique, il est prouvé que l'insertion du ferrocène dans le squelette organique de différentes molécules bioactives s'est traduite par une augmentation de l'activité et/ou un élargissement du spectre thérapeutique [4-7]. Ainsi, la combinaison du ferrocène et des allyamines semble être une voie prometteuse pour l'obtention de molécules plus réactives. Cependant, seulement un très peu d'allylamine contenant du ferrocène ont été décrits dans la littérature. Dans ce travail on a développé une voie de synthèse efficace pour obtenir des hybrides allylamine-ferrocène.

Méthodologie (Matériel et méthodes):

Toutes les réactions ont été réalisées sous argon en utilisant les techniques des Schlenk standard. Les solvants ont été soigneusement séchés par des méthodes conventionnelles et distillés sous argon avant utilisation. Tous les produits chimiques commerciaux ont été utilisés tels que reçus. Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker Avance 400 FT-NMR. Pour tous les composés caractérisés, les attributions des pics dans les spectres RMN ¹H et ¹³C étaient basées sur les expériences COSY, HSQC et HMBC 2D. Les HRMS ont été obtenus à partir des solutions de dichlorométhane avec un spectromètre Xevo G2 Q TOF par la méthode electrospray.

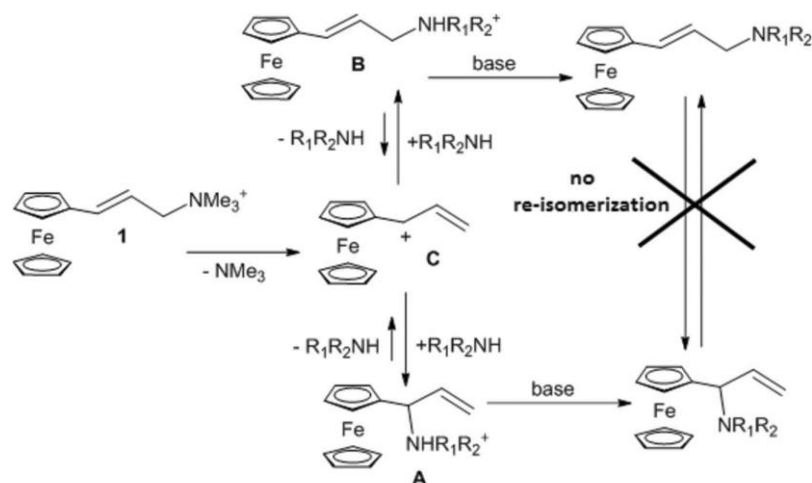
Résultats et Discussion :

Notre travail nous a permis de développer une nouvelle approche générale et efficace, directe et non catalysée, de synthèse de dérivés allyliques ferrocéniques par une réaction de substitution nucléophile de différents amines sur un nouveau sel d'allylammonium ferrocénique : l'iodure de [3-(triméthylazaniumyl)prop-1-en-1-yl]ferrocène]. Le produit principal est l'isomère linéaire, alors que le dérivé branché est le produit principal si la réaction est effectuée en présence d'un excès de base. Ces observations ont été rationalisées par le mécanisme présenté dans le schéma ci-dessous. L'isomère branché est le produit



cinétique, tandis que le produit thermodynamique est l'isomère linéaire. L'équilibre entre les deux isomères s'effectue à travers les cations ammonium A et B, qui sont à la fois équilibrés avec le carbocation C.

Le potentiel anticancéreux des dérivés allyliques ferrocéniques isolés a été évalué.



Conclusion

Les principes actifs combinant différents pharmacophores dans une seule molécule peuvent montrer une efficacité globale plus élevée qu'une molécule dirigée uniquement sur une seule cible. Dans ce travail, nous avons présenté une nouvelle voie de synthèse directe et régiosélective de nouveaux composés hybrides combinant les motifs structuraux allylamine-ferrocène.

Les résultats préliminaires d'une étude menée sur le potentiel anticancéreux de cette famille des composés allyliques ferrocéniques isolés ont montré qu'ils ont un très intéressant niveau de sélectivité.

Mots clés: Allylamine, ferrocène, hybridation, potentiel anticancéreux

Références bibliographiques

1. Q.-A. Chen, Z. Chen, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8392–8395.
2. A. A. Simenel, E. A. Morozova, L. V. Snegur, S. I. Zykova, V. K. Kachala, L. A. Ostrovskaya, N. V. Blutcherova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 219–224.
3. S. C. Ensign, E. P. Vanable, G. D. Kortman, L. J. Weir, K. L. Hull, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13748–13751.
4. T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101–3118; b) S. Toma, J. Csizmadiova, M. Mečiarova, R. Sebesta, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 16557–16579.
5. a) D. R. van Sraveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931–5985; b) C. Ornelas, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1973–1985
6. V. N. Babin, Y. A. Belousov, V. I. Borisov, V. V. Gemenyuk, Y. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, K. Sviridova, N. S. Sergeeva, A. A. Simenel, L. V. Snegur, *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2405–2422.
7. a) M. A. Sierra, M. Rodriguez-Fernandez, L. Casarrubios, M. Gomez-Gallego, C. P. Allen, M. J. Mancheno, *Dalton Trans.* **2009**, 8399–8405; b) S. Chen, Q. Yan, H. Zhao, B. Li, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5085–5089.

