

Impact sur l'activité antiplasmodiale, de quelques variations structurales au niveau du site de chélation des molécules à structure 1,10-phénanthroline à visée antipaludique

A. D. YAPI^{1*}, M. OUATTARA¹, A. VALENTIN³, L. OUATTARA¹, Y. BLACHE²

Résumé

Le traitement du paludisme constitue une préoccupation majeure pour de nombreuses équipes de chercheurs dans le monde entier. Dans ce contexte, nous avons développé dans le cadre de nos activités de recherche un programme de préparation de nouveaux pharmacophores potentiels d'activité antiplasmodiale. La présente étude a eu pour objectif de rechercher l'impact de quelques variations structurales du chef de file précédemment obtenu et possédant la structure de type 4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-méthyl-1,10-phénanthroline. Notre méthodologie a été constituée d'une part de synthèse organique et d'autre part d'une évaluation des activités antiplasmodiales *in vitro* des produits synthétisés. C'est ainsi qu'un procédé d'hétérocyclisation des énaminones à cycle furanone ainsi que des réactions de N-alkylation d'atome d'azote pyridinique ont constitué les principales réactions mises en œuvre pour accéder aux produits de pharmacomodulation. L'évaluation de l'activité antiplasmodiale et de la cytotoxicité ont été réalisées selon la microméthode radioactive. Les résultats obtenus montrent que la substitution de l'atome d'azote de position 10 par un atome de carbone est très défavorable à l'activité antiplasmodiale et exalte la cytotoxicité. L'iodure de 4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-10-éthyl-2-méthyl-1,10-phénanthroline résultant de la N-10-éthylation du chef de file représente le meilleur compromis entre l'activité antiplasmodiale (CI50 = 0.0 4µM à 0.54µM) et la cytotoxicité (CI50 = 32.65 µM à 62.33 µM).

Mots-clés : 1,10-phénanthroline, pharmacomodulation, activité antiplasmodiale, cytotoxicité.

Impact on the antiplasmodial activity, of some structural modifications at the chelation site of molecules with 1,10-phenanthroline structure design for antimalarial activity

Abstract

The treatment of malaria constitutes a major concern of many teams of researchers in the whole world. In this context, we developed within the framework of our research activities, a program concerning the synthesis new potential pharmacophores of antiplasmodial activity. The present study aimed to investigate the impact of some structural variations of the lead of file previously obtained and having the following structure: 4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-methyl-1,10-phenanthroline. Our methodology was made up on the one hand of organic synthesis and on the other hand of the *in vitro* evaluation of the antiplasmodial activities of

¹ Département de Chimie Thérapeutique UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Cocody

² Laboratoire Matériaux Polymères Interfaces Environnement Marin MAPIEM - EA 4323

³ UMR 152 IRD-UPS, Pharmacochimie des Substances Naturelles et Pharmacophores redox, Faculté de Pharmacie, Toulouse, France

* yapi_adsir@yahoo.fr, 06BP 556 Abidjan 06

the synthesized products. Thus a process of heterocyclisation of furanon cycle enamions and that of N-alkylation of pyridinic nitrogen atom constituted the principal reactions implemented to reach the products of pharmacomodulation. The evaluation of the antiplasmodial activity and the cytotoxicity were carried out according to the radioactive microméthode. The results obtained show that the substitution of the nitrogen atom of position 10 by a carbon atom is very unfavourable with the antiplasmodiale activity and enhance the cytotoxicity. The f 4-chloro-3-(1'-chloroethyl)-10-ethyl-2-methyl-1,10-phénanthroline iodide resulting from the N-10-ethylation of the lead compound represents the best compromise between the antiplasmodiale activity ($IC_{50} = 0.04 \mu M$ with $0.54 \mu M$) and the cytotoxicity ($IC_{50} = 32.65 \mu M$ with $62.33 \mu M$).

Keywords: 1,10-phenanthroline, pharmacomodulation, antiplasmodial activity, cytotoxicity.

Introduction

Avec environ 300 à 500 millions de cas de paludisme à l'origine de 1,5 à 2,7 millions de décès chaque année, le paludisme est la plus importante parasitose humaine parmi celles qui sévissent dans les régions tropicales et subtropicales du globe terrestre [1, 2]. Dans ce contexte, nous avons développé dans le cadre de nos activités de recherche de nouveaux pharmacophores d'activité antiplasmodiale, un programme relatif aux diaza-analogues du phénanthrène qui nous a permis d'identifier un chef de file dont la structure 4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-méthyl-1,10-phénanthroline **1** présente un site chélateur d'ion divalent de métaux. C'est pourquoi, en première approche, l'hypothèse d'une activité d'inhibition de métalloprotéases a été émise pour rendre compte de l'activité antiplasmodiale de cette molécule ($CI_{50} = 1,3$ à $2,4 \mu M$) [3]. Toutefois, l'évaluation de l'activité antiplasmodiale du dérivé de la 4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2,10-diméthyl-1,10-phénanthroline a montré que l'intégrité de ce site chélateur d'ions divalents de métaux n'était pas indispensable à l'activité antiplasmodiale qui, dès lors, pourrait être indépendante d'une inhibition de métalloprotéases [3]. Dans la présente étude, nous décrivons diverses pharmacomodulations de l'activité antiplasmodiale et de la cytotoxicité résultant d'une part du remplacement de l'atome d'azote en position 10 au niveau du site chélateur par un atome isostère de même valence et de même gabarit en application du concept de bioisostérie des atomes [4] et d'autre part, de la modification de la taille et de la polarité du groupe alkylant le site chélateur du chef de file **1** précédemment décrit.

Matériel et méthode

Notre méthodologie a été constituée d'une part de synthèse organique (schéma 1 et 2) et d'autre part d'une évaluation des activités antiplasmodiales *in vitro* des produits synthétisés.

Synthèses organiques

Considérations générales

L'évaluation de l'impact du remplacement sur un noyau 1,10-phénanthroline, de l'atome d'azote en position 10 au niveau du site chélateur par un groupe d'atomes de carbone en application du concept de bioisostérie de cycle [4], a nécessité la préparation du 4-Chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-méthylbenzo[h]quinoléine. L'accès à ce composé a été réalisé en deux étapes à partir de l'aminonaphtalène selon une méthode basée sur la réactivité des énaminones [5]. La première de ces étapes a consisté en la préparation de l'énaminone selon le protocole A ci-après décrit, tandis que la seconde était une cyclisation intramoléculaire de l'énaminone obtenue par son traitement au moyen de l'oxychlorure de phosphore (protocole B). Ces deux étapes réactionnelles ont

été résumées par le schéma 1. Les réactions de N-alkylation (schéma 2) appliquées au composé 1 préalablement obtenu au cours d'un premier travail [3] ont été réalisées selon le protocole C ci-après décrit, dans le but de rechercher l'influence de la modification de la taille et de la polarité du groupe alkylant l'atome d'azote en position 10 sur l'activité antiplasmodiale des molécules à structure 1,10-phénanthroline.

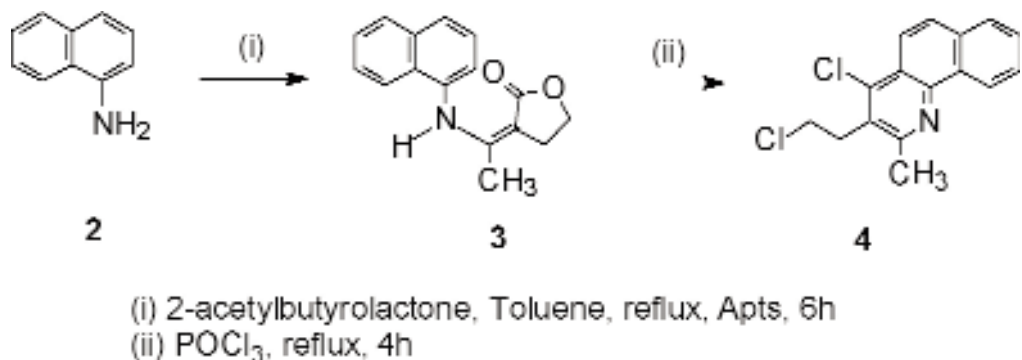


Schéma 1.

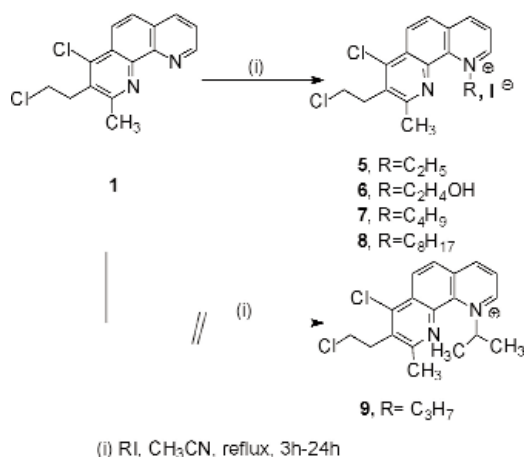


Schéma 2.

Pour toutes les réactions effectuées, les solvants et réactifs ont été fournis par les laboratoires Acros Organics (Noisy le Grand, France). L'ensemble des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince de silice (Macherey-Nagel G/UV254) ou d'alumine neutre (Macherey-Nagel ALOX N/UV254). Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sur gel de silice (Matrex : granulométrie 35-70 μ m, 200-400 mesh) ou sur gel d'alumine neutre standardisé (merck, degré d'activité II-III, granulométrie 0,063-0,200, 70-230 mesh). Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil à capillaire Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN 1H ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC 100 et EM 400 WB. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au chloroforme résiduel à 7,27 ppm. Les constantes de couplage sont exprimées en

Hertz. Les spectres RMN ^{13}C ont été réalisés sur des appareils Bruker AC 100 et EM 400. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm par rapport à la raie centrale du chloroforme à 77,1 ppm. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil LKB 2091 en impact électronique ou en ionisation electrospray sur un appareil QSTARTMAPPLERA LA JOLLA. Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil FTIR Perkin-Elmer Spectrum One.

Protocoles A : Accès au 4,5-Dihydro-3-[(1'-naphtylamino)éthylidène]furan-2-one

Un mélange constitué d'aminonaphtalène (1 éq.; 6,9 mmol), de 2-acétylbutyro-lactone (1,2 éq.; 8,9 mmol) et d'acide para-toluène sulfonique (0,01 éq. ; 0,06 mmol) dans du toluène (25 ml) est porté à reflux pendant 6 heures dans un bicol surmonté d'un séparateur d'eau de type Dean-Stark. Le solvant est alors évaporé sous vide. Le résidu obtenu est basifié par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (10 %) et saturé en chlorure de sodium. Après une extraction au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont lavées au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchées au sulfate de sodium anhydre et concentrées à sec sous vide. Le produit huileux obtenu est traité avec de l'éther et refroidi. Le précipité résultant est filtré et recristallisé dans de l'éthanol.

Protocole B : Accès au 4-Chloro-3-(2-chloroéthyl)-2-méthylbenzo[h]quinoléine

Dans un bicol de 50 cm³, 1 g d'énaminone (3,9 mmol ; 1 éq) est porté sous agitation à reflux d'oxychlorure de phosphore (10 ml ; 0,1 mol ; 25 éq) pendant 3 heures. La solution résultante est jetée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution saturée de carbonate de sodium et extraite plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées, concentrées à sec sous vide et une purification du brut résiduel par chromatographie sur colonne de silice avec le mélange éluant dichlorométhane/éther (50/50) permet d'isoler les produits cyclisés.

Protocole C : Alkylation des 4-chloro-3-(2'-chloroéthyl)-2-méthyl-1,10-phenanthroline

Une solution de 4-chloro-3-(2'-chloroéthyl)-2-méthyl-1,10-phénanthroline (1mmol-1 éq.) et d'iodure d'alkyle (5 éq) dans l'acétonitrile (15 ml) est portée à reflux pendant 12 h puis refroidie à 0 °C. Le produit attendu qui, généralement précipite, est lavé avec de l'acétone distillée. Il est ensuite recristallisé au moyen d'un mélange dichlorométhane-éther à 50 %.

Evaluations de parasitologie

Les souches de *P. falciparum*

Trois souches dont deux chloroquinorésistantes (FcB1-Columbia et FcM29-Cameroun) de *P. falciparum* et une chloroquinosensible (Nigerian) ont été utilisées pour l'évaluation *in vitro* des produits synthétisés. Le seuil de résistance à la chloroquine correspond à une CI50 supérieure à 50 ng/mol [6, 7]. La souche FcB1-Columbia a été obtenue auprès du Pr. J. Schrevel (Museum National d'Histoire Naturelle, Paris). La valeur de CI50 de la chloroquine testée sur cette souche est de 150 ± 30 ng/mol [8]. La souche FcM29-cameroun a été isolée chez un malade provenant du Cameroun, à l'Hôpital Claude Bernard, Paris. La valeur de CI50 de la chloroquine est de 210 ± 15 ng/mol [8]. La souche Nigerian chloroquinosensible a été isolée par Richards et Maples, en 1977 (272). La valeur de CI50 de la chloroquine est de 41 ± 5 ng/ml.[9]

La culture et synchronisation des parasites

Les parasites ont été cultivés selon la méthode décrite par Trager et Jensen [10] avec les modifications [11]. Les lignées de fibroblaste ont été cultivées dans les mêmes conditions que le *P. falciparum*, excepté le sérum 5 % humain qui a été remplacé de le sérum foetal de veau de 5 %. Les cultures ont été synchronisées par traitement au D-sorbitol de 5 % (Merck, Darmstadt, Allemagne) [11].

Evaluation de l'activité antiplasmodiale

L'activité antiplasmodiale de chaque préparation est estimée selon une méthode dérivée de celle de DESJARDINS et ses collaborateurs [12]. La cytotoxicité des différentes préparations est évaluée sur des fibroblastes humains (HeLa) selon le même principe que celui de la mesure de l'activité antiplasmodiale. Après l'addition des drogues à de diverses concentrations, la croissance des cellules parasitaires a été estimée par l'évaluation de l'incorporation d'hypoxanthine tritiée (Amersham, France) après temps d'incubation de 24 et 72 h [13]. L'indice de sélectivité entre les souches plasmodiales et les souches de fibroblastes humains a été calculer par le rapport CI50 HeLa/ CI50 souche plasmodiale.

Résultats

Synthèses organiques

Tableau I. Rendements d'obtention et caractéristiques physicochimiques des produits obtenus

Produits	Rdt.(%)	Aspects	Fc. (°C)	Solvant de recristallisation
3	59,6	Poudre cristalline brune	125-127	C ₂ H ₅ OH
4	38	Poudre cristalline jaune	99-101	CH ₂ Cl ₂ /C ₆ H ₆ : 1/1
5	76	Poudre cristalline brune	182-184	CH ₂ Cl ₂ /(C ₂ H ₅) ₂ O : 1/1
6	67	Poudre cristalline jaune	167-169	CH ₂ Cl ₂ /(C ₂ H ₅) ₂ O : 1/1
7	79	Poudre cristalline brune	175-178	CH ₂ Cl ₂ /(C ₂ H ₅) ₂ O : 1/2
8	50	Poudre cristalline brune	151-153	(C ₂ H ₅) ₂ O

Rdt. = rendement ; Fc. = point de fusion

Tous les produits ont été obtenus avec un rendement supérieur ou égal à 50 %, à l'exception de la cyclisation de l'énaminone **3** qui semble la réaction la plus délicate au regard des rendements obtenus (38 %).

Les données spectrales, en particulier celles de RMN du proton et de spectroscopie de masse, sont rapportées dans l'annexe 1.

Activités antiplasmodiale

Tableau II. Activités antiplasmodiales des produits testés

Souches	Nigerian		FcB1		FcM29	
	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
Produits	CI50 (μM)					
4	NT	NT	10.03 \pm 1.4	9.7 \pm 0.8	NT	NT
5	0,16 \pm 0,07	0,16 \pm 0,07	0,22 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02	0,54 \pm 0,16	0,13 \pm 0,07
6	1,06 \pm 0,24	0,43 \pm 0,17	0,69 \pm 0,22	0,24 \pm 0,15	1,36 \pm 0,54	0,30 \pm 0,10
7	0,15 \pm 0,07	0,15 \pm 0,09	0,22 \pm 0,02	0,43 \pm 0,02	0,33 \pm 0,09	0,13 \pm 0,07
8	0,37 \pm 0,04	0,25 \pm 0,02	0,52 \pm 0,29	0,52 \pm 0,39	0,72 \pm 0,31	0,56 \pm 0,39
CQ	0.076	0.076	0.145	0.145	0.210	0.210

Les activités antiplasmodiales obtenues après 72 h d'incubation sont d'une façon générale, meilleures que celles obtenues après 24 h d'incubation. Les activités des produits N-éthylés semblent être indépendantes de la chloro-sensibilité des souches testées. Le produit N-éthylé **5** présente les meilleures activités antiplasmodiales tandis que le produit **4** semble le moins actif.

Cytotoxicité et indice de sélectivité

Tableau III. Activités cytotoxiques et indices de sélectivité des produits testés

Produits	Cytotoxicité (CI50 (μM))		Indice de sélectivité (72 h)	
	24 h	72 h	(CI ₅₀ HeLa/CI ₅₀ FcB1)	(CI ₅₀ HeLa/CI ₅₀ FcM29)
4	0.034 \pm 0.01	0.029 \pm 0.01	0,01	-
5	62,33 \pm 31,21	32,65 \pm 14,80	816,2	242,7
6	19,05 \pm 5,15	17,88 \pm 3,75	74,5	59,6
7	60,43 \pm 30,26	31,65 \pm 14,35	73,6	104,0
8	1,43 \pm 0,21	1,56 \pm 0,25	3	2,8
CQ	68.61 \pm 7.85	75.15 \pm 9.13	518.27	258,1

Les activités cytotoxiques obtenues après 72 h d'incubation sont d'une façon générale, supérieures à celles obtenues après 24 h d'incubation. Les composés N-éthylés **5** et N-butylés **6** présentent les plus faibles activités cytotoxicités tandis que **4** présente la plus grande cytotoxicité.

Discussion

Concernant l'identification des produits obtenus

La formation de **4** est confirmée d'une part par son spectre de RMN ¹H, qui présente un multiplet (1H) à 9,19 ppm attribuable au proton en position 10 et d'autre part par la mise en évidence du pic moléculaire [MH⁺] = 290 sur le spectre de masse. Nous n'avons pas réussi à introduire le groupement isopropyle au niveau de l'atome d'azote en position 10 malgré de plusieurs essais variant la température et la nature des solvants de réaction (figure 2). L'identification structurale de ces produits a reposé sur la spectroscopie de masse et sur la RMN ¹H. La spectroscopie de masse ESI-SM a permis de retrouver à chaque fois le pic moléculaire des produits formés **5**, **6**, **7**, **8** respectivement à [MH]⁺ = 319, 335, 347, 403. Quant aux spectres RMN ¹H proton de ces produits (**5**, **6**, **7**, **8**), ils portent tous un triplet (2 H) signal apparaissant entre 6,10 ppm et

6,35 ppm attribuable au groupe méthylène jouxtant l'atome d'azote en position 10 devenu quaternaire (Schéma 2), confirmant la réussite de la réaction de N-alkylation.

Concernant l'activité antiplasmodiale et la cytotoxicité des produits synthétisés

Si en première approche [3], les résultats obtenus ont permis de conclure que l'intégrité du site chélateur n'était pas indispensable à l'activité antiplasmodiale des molécules dérivées du noyau 1,10-phénanthroline, la présente étude montre néanmoins que le remplacement de l'atome d'azote en position 10 par un atome de carbone est très défavorable à cette activité puisque le composé **4** présente une activité antiplasmodiale 4 à 7 fois inférieure (CI50 comprise entre 9.7 µM et 10.03 µM) à celle du chef de file **1** (CI50 comprise entre 1,3 µM à 2,4 µM). Par contre cet aménagement structural conduit à une augmentation de la cytotoxicité doublée d'une baisse de l'indice de sélectivité. En ce qui concerne les produits issus de N-alkylation et à l'exception du composé octylé **8**, leur activité antiplasmodiale est 3 à 15 fois supérieure à celle du composé **1** et leur cytotoxicité est plus faible que celle du composé **1** (CI50 comprise entre 14,0 µM et 17,4 µM). Parmi les produits résultant d'alkylation, ceux dont le groupe alkyle en position 10 est un groupe éthyle **5** ou un groupe butyle **7** ont une activité antiplasmodiale et une cytotoxicité équivalente. Cependant l'allongement de la taille du groupe alkyle en position 10 à 8 atomes de carbone ou l'augmentation de la polarité s'accompagne d'une réduction de l'activité antiplasmodiale et d'une augmentation de la cytotoxicité.

Le meilleur compromis de la série étudiée est incarné par le composé **5** dont le groupe alkyle en position 10 est un groupe éthyle. Il présente pour l'activité antiplasmodiale, une CI50 comprise entre 0.04 µM et 0.54 µM, pour l'activité cytotoxique une CI50 de 62.33 µM ou 32.65 µM et une bonne sélectivité (IS égale 242.7 ou 816.2) si l'on se réfère aux travaux de LONG ZE et ses collaborateurs [14] selon lesquels une molécule est sélective entre deux types cellulaires lorsque l'indice de sélectivité est supérieure à 100.

Conclusion

Nous avons étudié l'impact de quelques variations structurales au niveau du site chélateur du produit **4-chloro-3-(1'-chloroethyl)-2-methyl-1,10-phenanthroline 1** sur l'activité antiplasmodiale de ce type de composé. Les résultats de l'évaluation biologique des produits obtenus confirment que l'intégrité du site de chélation des composés à noyau 1,10-phénanthroline n'est pas indispensable à l'activité antiplasmodiale. Toutefois la substitution de l'atome d'azote de position 10 par un atome de carbone est très défavorable à cette activité et exalte la cytotoxicité. En outre, l'importance de la N10-alkylation est confirmée par la présente étude dont les résultats semblent montrer d'une part que l'activité antiplasmodiale des produits N-alkylés obtenus est indépendante de la chloro-quinosensibilité des souches testées et que d'autre part, dans la série étudiée, le groupe éthyle représente le meilleur compromis entre l'activité antiplasmodiale et la cytotoxicité.

Références bibliographiques

O.M.S., 1997. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 72, 269-292.

HOFFMAN L.S., SUBRAMANIAN M. G., COLLINS F. H., CRAIG V., 2002. *Nature*. 415, 702-709.

A. D. YAPI, M. MUSTOFA, A. VALENTIN, O. CHAVIGNON, J. C. TEULADE, *et al.*, 2000. *Chem. Pharm. Bull.* 2000, 48, 1886-1889

GRAHAM L. P., 2003. Conception d'un médicament par modélisation moléculaire. In : Chimie pharmaceutique. De Boeck. Paris : 2003. 220-257

For a general review concerning the reactivity of enamines, see : lue P., Greenhill J. V., *Adv. Het. Chem.*, 67, 207-343 (1996)

DELORON P., LE BRAS J., HARTMANN J. F., 1982. *Pathol. Biol.* Paris. 30, 585-588.

PARZY D., KEUNDJIAN A., PRADINES B., FUSAI T., DOURY J. C., 1995. *Méd. Trop.* 55, 211-215.

A. VALENTIN, F. BENOIT-VICAL, C. MOULIS, E. STANISLAS, M. MALLIÉ, *et al.*, 1997. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 2305-2307

RICHARDS W. H., and MAPLES B. K., 1977. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 73, 99-108.

W. Trager, J. Jensen, *Science* 1976, 193, 673-675

D. PARZY, B. PRADINES, A. KEUNDJIAN, T. FUSA, J. C. DOURY, 1976. *Med. Trop.*, 55, 211-215

DESJARDINS, R. E., CANFIELD, C. J., HAYNES, J. D., CHULAY, J. D., 1979. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16, 710-718.

A. VALENTIN, F. BENOIT-VICAL, C. MOULIS, E. STANISLAS, M. MALLIÉ, *et al.* *antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 2305-2307.

LONG-ZE L., HUI-LING S., ANGERHOFER C. K., PEZZUTO J. M., CORDELL G. A., *J. Nat. Prod.*, 56, 22-31 (1993).

Annexe 1

3-[1-(3-naphtylamino)ethylidene]-4,5-dihydrofuran-2-one (3)

[MH]⁺=270. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.85 (s, 3H); 2.90 (t, 2H, J=7.5); 4.36 (t, 2H, J=7.5); 7.53 (m, 7H); 10.20 (s, 1H).

4-Chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-méthylbenzo[h]quinoléine (4)

[MH]⁺=290. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.83 (s, 3H); 3.41 (t, 2H, J=7Hz); 3.73 (t, 2H, J=7Hz); 7.63 (m, 3H); 7.66 (d, 1H, J=9Hz); 7.89 (d, 1H, J=9Hz); 9.19 (m).

4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-10-éthyl-2-méthyl-1,10-phénanthroline iodide (5)

[MH]⁺=319. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.77(t, 3H, J=4Hz); 2.92(s, 3H); 3.54(t, 2H, J=4Hz); 3.77(t, J=4Hz'); 6.09(m, 2H); 8.35(m, 3H); 9.39(d, 1H, J=7Hz); 10.16(d, s, J=6Hz).

4-chloro-3-(2'-chloroéthyl)-10-hydroxyéthyl-2-méthyl-1,10-phénanthroline iodide (6)

[MH]⁺=403. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.94(s, 3H); 3.52(t, 2H, J=6Hz'); 3.81(t, 2H, J=6Hz); 4.41(m, 2H); 6.37(m, 2H); 8.15(d, 1H, J=9Hz); 8.55(d, 1H, J=9Hz); 9.08(d, 1H, J=8Hz); 9.88(d, 1H, J=5Hz)

10-butyl-4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-2-méthyl-1,10-phénanthroline iodide (7)

[MH]⁺=335. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.92(t, 3H, J=7Hz); 1.50(m, 2H); 2.14(m, 2H); 2.97(s, 3H); 3.60(t, 2H, J=6Hz); 3.92(t, 2H, J=6Hz); 6.12(t, 2H, J=7Hz); 8.29(d, 1H, J=9Hz); 8.51(m, 1H); 8.55(d, 1H, J=9Hz); 9.34(d, 1H, J=6Hz).

4-chloro-3-(1'-chloroéthyl)-10-octyl-2-méthyl-1,10-phénanthroline iodide (8)

[MH]⁺=347. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.76(m, 3H), 1.25(m, 12H); 2.94(s, 3H); 3.40(m, 4H); 6.02(t, 2H, J=8Hz); 8.25(m, 3H) ; 9.27(d, 1H, J=8Hz); 10.23(d, 1H; J=5Hz).