



UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
BÉNI MELLAL



N° d'ordre

Centre d'Etudes Doctorales «Sciences et Techniques»
Formation Doctorale « Ressources Naturelles, Environnement et Santé »
Laboratoire de chimie Organique et analytique
Béni Mellal

THESE

Présentée par

Yassine HAKMAOUI

Pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Sultan Moulay Slimane

Discipline : **Chimie Organique et Analytique**

Synthèse et Réactivité de Nouveaux Systèmes Hétérocycliques à Base d'Imidazole, Coumarine et Indole

Soutenue publiquement le 16/02/2019 devant le Jury :

Pr. F. OUZZANI	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Président
Pr. M. KHOULI	Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. Y. KANDRI RODI	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Rapporteur
Pr. M. CHIGR	Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. A. HAFID	Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal	Examineur
Pr. L. BOUISSANE	Faculté Polydisciplinaire, Béni-Mellal	Invité
Pr. A. HANNIOUI	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Co-directeur de thèse
Pr. E.M. RAKIB	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Directeur de thèse

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal sous la direction du Professeur El Mostapha RAKIB.

Le présent travail a fait l'objet de trois publications et cinq communications.

A- Liste des publications:

Y. Elkhoutfi, M. El Ghozlan, Y. **Hakmaoui**, I. Forsal, E.M Rakib, B. Mernari. Optimization of the Inhibitor Efficiency of a 1-allyl-5-nitro-2,7a-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-2-thiol on Corrosion of Ordinary Steel in 0.5M H_2SO_4 *American Journal of Engineering Research (AJER)*, pp-247-252 (2017)

Y. Hakmaoui, E.M Rakib, S. Mojahidi, M. Saadib, L. El Ammari Ethyl 2-(2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl) acetate. *Acta Crystallographica Section E*, **2016**, 1, x160588.

Y. Hakmaoui, E.M Rakib, A. Gamouh, M. Saadi and L. El Ammari. N-(1-acetyl-3-chloro-1H-indazol-6-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide. *Acta Crystallographica Section E*, **2014**, E71, o914–o915.

B- Liste des communications

M. El Idrissi, **Y. Hakmaoui**, Z. Lakbaibi, A. Zeroual, S. Abouricha. Comparative study between the cycloaddition reaction of diazomethane with alkenes and Aromatic electrophilic substitution of pyrrole: DFT *STUDY 4 ème Workshop de Chimie << Chimie Bio-Moléculaire et Santé >> (LCOA), FST Béni-Mellal le, 21 Juillet 2018*

A. Kouakou, **Y. Hakmaoui**, L. El Ammari, M. Saadi, H. Chicha, N. Abbassi, E. M. Rakib. Synthesis of Novel Substituted Indazoles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen (S N H). Communication-Orale au *Symposium Espagne-Maroc sur la Chimie Organique (SMSOC5), 10-12 Mars 2016, Casablanca, Maroc*.

Y. Hakmaoui, E.M. Rakib, A. Hannioui. A Novel and Efficient Synthesis of N-(1-acetyl-3-chloro-1H-indazol-6-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide. *La Première Edition Du congrès International des Sciences Pharmaceutiques (CISPharm 2016), 25 et 26 février 2016 fst béni Mellal*

A. Kouakou, **Y. Hakmaoui**, L. E. Ammari, H. Chicha, N. Abbassi, E. M. Rakib. Synthesis of Novel Substituted Indazoles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen (S N H). Communication-Poster au *Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VIII), 11-15 Novembre 2015, Antalya, Turquie*

Y. Hakmaoui, E.M. Rakib, A. Hanniou. Reduction of 2-Methyl-5-nitroimidazol by SnCl₂ in different alcohols. *1st Edition The Days Doctoriales (Scientific Research: Innovation and Development 10 and 11 June 2014, Beni Mellal Morocco.*

A la mémoire de mon papa

Avec tout l'amour que je te porte

A ma chère Maman

A mes frères et sœur

A mon épouse

A Mon fils et ma fille

Merci !

Pour tout le soutien que vous m'avez apporté !

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans la confiance, la patience, la grande disponibilité et le soutien de mon directeur de thèse, Professeur Monsieur **El Mostapha RAKIB**, je ne saurais pas trouver les mots pour le remercier comme il se doit pour sa rigueur scientifique, pour m'avoir inculqué une partie de ses qualités scientifiques et le temps des orientations qu'il m'a accordés tout au long de ces années de recherche jusqu'à la rédaction. Je voudrais le remercier aussi d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir fourni d'excellentes conditions de recherche.

J'adresse également mon remerciement au professeur Monsieur **A. HANNIOUI** pour son implication dès mon initiation à la recherche jusqu'à la correction de ce manuscrit, pour ses qualités humaines, son enthousiasme et son soutien moral permanent tout au long de cette thèse.

J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur **F. OUZZANI** professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir accepté de me faire l'honneur d'évaluer ce travail et présider le jury.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à Monsieur **Y. KANDRI RODI** professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, à Monsieur **M. KHOULI** et Monsieur **M. CHIGR** professeurs à la Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal, qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.

Je remercie Monsieur **A. HAFID** professeur à Faculté des Sciences et Techniques, de Béni-Mellal, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail de thèse et de participer au jury.

Je remercie Madame **L. BOUISSANE** professeur à la Faculté polydisciplinaire, de Béni-Mellal, pour m'avoir fait l'honneur participer au jury.

J'adresse mes remerciements au professeur **S. Meliani** Directeur du Centre des Etudes Doctorales à la FST, Béni Mellal, pour sa collaboration au bon déroulement de la procédure administrative aboutissant à la soutenance de ma thèse.

Je tiens également à exprimer tous mes sincères remerciements aux Professeurs **Maria do Amparo Ferreira Faustino** de l'Université Aveiro, Portugal, et Monsieur **Aziz Auhmani** professeur à Faculté des Sciences semlalia de Marrakech, qui m'ont permis d'analyser certains produits par RMN

Mes remerciements sont adressés au Centre National de la Recherche Scientifique et Technique à Rabat, pour la réalisation des analyses spectroscopiques RMN, RX, IR et Analyse élémentaire.

Mes remerciements vont également au Professeur **L. El Ammari** qui m'a permis de confirmer certaines structures par radiocristallographie.

Je remercie vivement tous mes collègues de CED et particulièrement mes collègues du laboratoire pour leur gentillesse infinie, leur collaboration, leur humour et la bonne ambiance qui a toujours régné à la paillasse.

Je voudrais adresser un remerciement particulier à tous mes amis, cette potion de vie contre l'ennui. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma sincère amitié.

Tous mes plus grands remerciements et ma profonde reconnaissance vont à ma très chère famille pour leur soutien inconditionnel, et pour leurs encouragements quotidiens.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

NOTE PRELIMINAIRE

Dans le but d'alléger la lecture de ce manuscrit, certains composés ou appareillage ne seront pas désignés par leurs noms chimiques systématiques ou complets mais uniquement par leurs formules ou abréviations

Principales abréviations :

A	ACN :	Acétonitrile
	AcOH :	Acide acétique
	Ar. :	Aromatique
B	Bn :	Benzyle
C	CCM :	Chromatographie sur couche mince
	CDCl ₃ :	Chloroforme deutérié
	Coll. :	Collaborateurs
D	d :	Doublet
	DAMNI	1-[2-(diarylméthoxy)éthyl]-2-méthyl-5-Nitroimidazole
	DCM :	Dichlorométhane
	dd :	Doublet de doublet
	DMF :	Diméthylformamide
	DMSO :	Diméthylsulfoxyde
	DMSO-d ₆ :	Diméthylsulfoxyde deutérié
E	Et :	Ethyle
F	FDOX	ferrédoxine
G	g :	Gramme
H	h :	Heure
	Hz :	Hertz
I	INNTI	inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
	IR :	Infra-rouge
J	J :	Constante de couplage
M	M :	Multiplet
	Me :	Méthyle
	mg :	Milligramme
	ml :	Millilitre
	MM :	Masse molaire
	mmol :	Millimole
	MS :	Spectroscopie de masse
	MW	Micronde
N	NBS :	N-bromosuccinimide
	NCS	N-chlorosuccinimide
O	OLED	Organic light emitting devices :
	ORTEP :	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P	P ₂ O ₅ :	Pentaoxyde de phosphore
	PF :	Point de fusion
	PFOR	pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase

Abréviations

	PDT	Photothérapie dynamique
	Ph :	Phényle
	ppm :	Partie par million
	Pr :	Propyle
Q	q :	Quadruplet
R	Rdt :	Rendement
	RMN ¹ H :	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
	RMN ¹³ C :	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone
	Rx :	Rayons X
S	s :	Singulet
	SOD :	superoxyde dismutase
	S _N Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
T	t :	Triplet
	TA :	Température ambiante
	TBAB	Tétra-butylammonium
	t-BuOK :	Tertiobutylates de potassium
	TENAB :	Bromure de triéthylnonyl ammonium
	TFA :	Acide trifluoroacétique
	THA :	Tetrahydroacetic acide
	THF :	Tétrahydrofurane
	TMAB :	Bromure de tetraméthyl ammonium
	TMS :	Tétraméthylsilane
U	UV :	Ultra-violet
	UV-Vis :	Ultraviolet-Visible
	δ :	Déplacement chimique
	λ :	Longueur d'onde
	Δ :	Chauffage

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE LA REACTIVITE DE 4 ET 5-NITROIMIDAZOLES	5
I INTRODUCTION	6
II INTERETS PHARMACOLOGIQUES DU NOYAU NITROIMIDAZOLE	6
II.1 INTRODUCTION	6
II.2 PROPRIETES ANTIPARASITAIRES	8
II.3 PROPRIETES ANTIBACTERIENNES	10
II.4 PROPRIETES RADIOSENSIBILISANTES	10
II.5 AUTRES ACTIONS	10
II.6 MECANISME D'ACTION	11
II.7 LIMITES D'UTILISATION	12
II.8 RESISTANCE AUX TRAITEMENTS	12
II.9 EFFETS INDESIRABLES	13
III SYNTHÈSE, PROPRIETES ET REACTIVITE DES IMIDAZOLES :	14
III.1 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	14
III.2 METHODES DE SYNTHÈSE DES DERIVES DE L'IMIDAZOLE.	16
<i>III.2.1 Méthodes de synthèse communes aux 1,3-diazotes</i>	16
III.2.1.1 Addition de dérivé α -halo ou α -diazocarbonylé à des composés portant un groupement amide, amidine ou thioamide	16
III.2.1.2 Addition d'isocyanures à des imines ou des aldéhydes	18
<i>III.2.2 Méthodes spécifiques à l'imidazole et dérivés</i>	19
III.2.2.1 A partir d' α -hydroxycétones	19
III.2.2.2 A partir d' α -dicétones	20
III.2.2.3 A partir d' α -aminocétone et de cyanamide	21
III.2.2.4 A partir de 2-isocyno-3-bromoacrylates	22
III.2.2.5 A partir d'iminoéthers	23
III.2.2.6 A partir de la diamine	23
III.3 REACTIVITE DE L'IMIDAZOLE	23
<i>III.3.1 Réactions acido-basiques</i>	23
<i>III.3.2 Réaction d'addition sur les azotes du cycle :</i>	24
III.3.2.1 L'Acylation :	24
III.3.2.2 L'alkylation :	25
<i>III.3.3 Réaction d'addition sur les carbones du cycle</i>	27
III.3.3.1 Nitration	27
III.3.3.2 Sulfonation	28
III.3.3.3 Halogénéation :	28
III.3.3.4 Réaction d'acylation	30
III.3.3.5 Réaction d'alkylation	31
III.3.4 Réaction d'addition nucléophile	34
III.4 REDUCTION, L'OXYDATION ET LA CATALYSE :	35
IV ÉTUDE COMPARATIVE DE LA REACTION D'ALKYLATION DES IMIDAZOLES	36
IV.1 ALKYLATION DE 4-NITROIMIDAZOLE :	36
ÉTUDE CRISTALLOGRAPHIQUE	38
IV.2 ALKYLATION DE 2-METHYL-5-NITROIMIDAZOLE	41
ÉTUDE CRISTALLOGRAPHIQUE	43
V CONCLUSION	49
VI PARTIE EXPERIMENTALE	50

MODE OPERATOIRE GENERAL DE LA SYNTHÈSE DES N-ALKYLES DE 4-NITRO ET 5-NITROIMIDAZOLES	50
CHAPITRE II :	57
ETUDE DE LA REACTIVITE DE 4-HYDROXYCOUMARINE VIS A VIS DES YLURES 3-OXOPYRAZOLIDINIUMS ET DES ARYLIDENEMALONONITRILES	57
I INTRODUCTION.	58
II AZOMETHINE IMINES CYCLIQUES INCORPORANT UNE LIAISON N-N DANS UN CYCLE NON AROMATIQUE	59
II.1 PREPARATION DES YLURES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUMS	67
II.2 CONCLUSION	77
III REACTIVITE DES AZOMETHINES IMINE VIS-A-VIS DU 4-HYDROXYCOUMARINE	77
III.1 INTRODUCTION	77
III.2 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES COUMARINES	79
III.3 ACTIVITE BIOLOGIQUE DES COUMARINES	79
III.4 DESCRIPTIF GENERAL DES METHODES DE SYNTHÈSE DES COUMARINES	79
III.4.1 <i>La réaction de Perkin</i>	79
III.4.2 <i>La réaction de Pechmann</i>	80
IV REACTIVITE DE LA 4-HYDROXYCOUMARINE VIS-A-VIS DES YLURES 3-OXOPYRAZOLIDINIUMS	80
V CONCLUSION	84
VI REACTIVITE DES ARYLIDENEMALONITRILES VIS-A-VIS DU 4-HYDROXYCOUMARINE :	84
VI.1 SYNTHÈSE DES ARYLIDENEMALONITRILES	84
VI.2 REACTION DE LA 4-HYDROXYCOUMARINE AVEC LES ARYLIDENEMALONITRILES	88
VI.3 CONCLUSION	92
VII PARTIE EXPERIMENTALE	92
VII.1 PROCEDURE GENERALE DE PREPARATION DES DIPOLES	93
MODE OPERATOIRE DE LA SYNTHÈSE DU 4-METHYL PYRAZOLIDIN-3-ONE.	93
MODE OPERATOIRE DE LA SYNTHÈSE DES YLURES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUM.	93
VII.2 PROCEDURE GENERALE POUR LA SYNTHÈSE DE LA 2-(ARYLIDENE) MALONONITRILES 11A-H.	99
VII.3 PROCEDURE GENERALE POUR LA SYNTHÈSE DES BISCOUMARINE 8A-E.	102
VII.4 PROCEDURE GENERALE POUR LA SYNTHÈSE DES PYRANOCOUMARINES 12A-E.	104
CHAPITRE III : ETUDE DE LA REDUCTION DE L'ACIDE 2-NITROCINNAMIQUE ET 2-NITROPHENYLEPURIVIQUE PAR $SNCl_2/ROH$: SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DERIVES DE L'INDOLE	107
I GENERALITES	108
II SYNTHÈSE DES DERIVES DE L'INDOLE	110
II.1 PAR REARRANGEMENT SIGMATROPIQUE : LES REACTIONS DE FISCHER ET JULIA	110
II.1.1 <i>Synthèse de Fischer</i>	110
II.1.2 <i>Synthèse de Julia</i>	111
II.1.3 <i>Synthèse de Bartholi</i>	112
II.2 PAR CYCLISATION REDUCTRICE : LA SYNTHÈSE DE REISSERT	113
II.3 PAR CYCLISATION NUCLEOPHILE : LES SYNTHÈSES DE MADELUNG ET NENITZESCU	114
II.3.1 <i>La synthèse de Madelung</i>	114
II.3.2 <i>La synthèse de Nenitzescu</i>	114
II.4 PAR CYCLISATION ELECTROPHILE : LA REACTION DE BISCHLER	115

Sommaire

II.4.1 La réaction de Bischler -----	115
II.5 PAR CYCLISATION RADICALAIRE : LA REACTION DE MURPHY -----	116
II.6 PAR CYCLISATION CATALYSEE PAR LES METAUX : LES REACTIONS DE HEGEDUS-MORI-HECK ET LAROCK -----	116
II.6.1 Les réactions intramoléculaires de Hegedus-Mori-Heck -----	116
II.6.2 La réaction intermoléculaire de Larock -----	117
II.7 PAR CYCLOADDITIONS : REACTION DE DIELS-ALDER -----	118
III ETUDE DE LA REDUCTION CATALYTIQUE AVEC SnCl_2 : SYNTHESE DE NOUVEAUX INDOLES SELON UNE PROCEDURE « ONE POT » -----	119
III.1 ETAT DE LA LITTERATURE SUR LES REACTIONS DE REDUCTION DES DERIVES NITRES -----	119
III.2 ETUDE DE LA REDUCTION DE L'ACIDE 2-NITROCINNAMIQUE ET 2-NITROPHENYLPIYRUVIQUE PAR SnCl_2 DANS DIFFERENTS ALCOOLS. -----	127
III.2.1 Reduction de l'acide 2-nitrocinnamique par SnCl_2/ROH -----	127
IV CONCLUSION -----	136
V PARTIE EXPERIMENTALE -----	137
MODE OPERATOIRE -----	137
-----	141
EN PERSPECTIVES : -----	142

Récemment, les travaux de recherche pour la synthèse des molécules hétérocycliques ont conduit à des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique par la mise en œuvre de réactifs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales commodes. A noter qu'un très grand nombre des substances naturelles et par conséquent des médicaments sont à base des hétérocycles. Il est intéressant de signaler que les travaux de recherche de la chimie hétérocyclique publiés dans des revus internationaux tels que les journaux bio-organique, biophysique, pharmaceutique, médicinal et autres constituent approximativement deux tiers de la littérature de chimie organique.

Plus particulièrement les molécules comportant un atome d'azote présentent à la fois un attrait biologique puisque de nombreux alcaloïdes présentent une activité pharmacologique mais surtout, pour nous, chimistes, ces composés présentent un réel attrait synthétique grâce aux nombreuses réactions possibles avec cet atome. En effet, ceci permis à avoir des hétérocycles polyfonctionnels ayant une importance sur le côté synthétique¹, et les multiples applications

Dans cette, notre laboratoire a développé depuis l'année 2000 la synthèse de plusieurs système hétérocycliques biologiquement actifs à base de : indazole^{2,3,4,5,6,7} imidazopyrimidine⁸, halogénure d'hydrazonoyle⁹ pyridazinone et porphyrine^{10,11}. En effet ces produits sont connus pour leurs activités anticancéreuses¹², antituberculeuses¹³ et photosensibilisatrices en photothérapie dynamique PDT¹⁴

¹ Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1; Ed. Hassner, A.; eds. J. Wiley & Sons. New York, **1983**, p. 11.

² Abbassi, N., Rakib, E. M., Chicha, H., Bouissane, L., Hannioui, A., Aiello, C., Gangemi, R., Castagnola, P., Rosano, C., Viale, M. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. **2014**, 347, 423–431.

³ Abbassi, N., Chicha, H., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Hajjaji, A., Geffken, D., Aiello, C., Gangemi, R., Rosano, C., Viale, M. Eur. J. Med. Chem. **2012**, 57, 240-249.

⁴ Abbassi, N. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 22 Mars, **2014**.

⁵ Chicha, H Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 20 Septembre, 2014.

⁶ Oulemda Bassou, Hakima Chicha, Afaf Allam, Massimiliano Monticone, Rosaria Gangemi, Irena Maric, Maurizio Viale, El Mostapha Rakib. J. Heterocyclic Chem., 56, 343 **2019**.

⁷ M. El Ghoulani, L. Bouissane, M. Berkani, S. Mojahidi, A. Allam, C. Menendez, S. Cojean, P. M. Loiseau, M. Baltas and E. M. Rakib Med. Chem. Commun., **2019**, 10, 120-127

⁸ S. Abouricha. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal.

⁹ H. Sekkak. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 24 Novembre, **2014**

¹⁰ S. Mojahidi. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 15 Mai, **2015**

¹¹ O. Amiri, Nuno M, M. Moura, Maria A, F. Faustino, Jose´ A, S. Cavaleiro, El Mostapha Rakib, Maria G. P. M. S. Neves. Springer-Verlag **2018**

¹² S. Mojahidi, E.M. Rakib, H. Sekkak, S. Abouricha, N. Benchat, H. Ait Mousse, A. Zyad. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. **2010**, 343, 310–313

¹³ N. Benchat, B. El-Bal, S. Bouricha, M. Moueqqit, M. Mimouni, and T. Ben-Hadda. Journal of medicinal and pharmaceutical chemistry, **2003**, issue 1, pp 1-18

¹⁴ N. M. M. Moura, Maria A. F. Faustino, Maria G. P. M. S. Neves, Augusto C. Tomé, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Mojahidi, S. Hackbarth, B. Röder, F. A. Almeida Paz, Artur M. S. Silva, José A. S. Cavaleiro. Tetrahedron, **2012**, 68, 8181-8193

Dans le cadre de répondre à la demande des biologistes de nouveaux châssis moléculaires plus innovants afin d'en tester l'activité biologique. Mais aussi dans le but de proposer de nouveaux outils de synthèse à la fois plus simples à utiliser mais permettant aussi d'atteindre plus rapidement les objectifs fixés par la demande du marché, Ce travail se répartit, ainsi, en trois chapitres

Dans le **premier chapitre**, nous traitons la synthèse et la réactivité de 4,5 nitroimidazole dans différentes conditions opératoires (base, solvant, température...). (Figure 1).

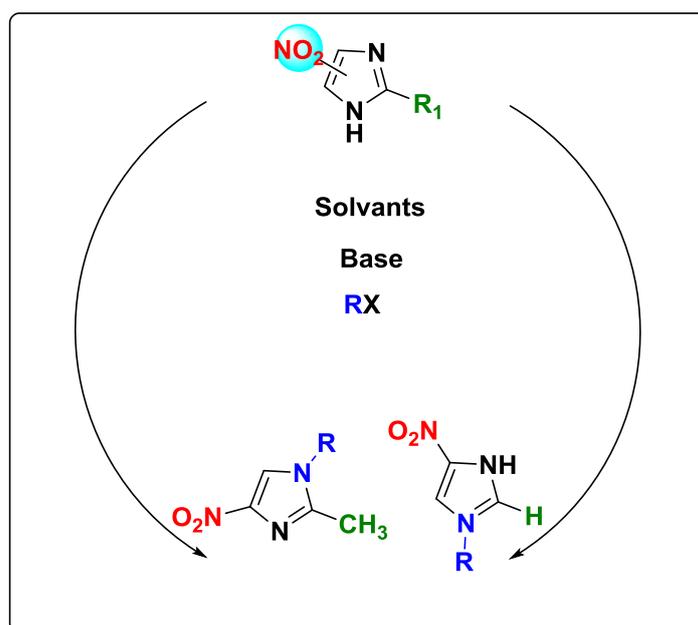


Figure 1

Vu la richesse de la chimie des hétérocycles et la diversité de leurs applications, nous nous sommes intéressés dans le **deuxième chapitre** à l'étude de la réaction de l'hydroxycoumarine vis à vis des dipôles hétérocycliques de type : arylméthylidène-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides et des arylidènemalononitriles. Ce chapitre est partagé en deux parties

- La première partie est consacrée à la description d'un rappel bibliographique sur les méthodologies de la synthèse des différents types de dipôles et la présentation des résultats expérimentaux concernant la synthèse de nouveaux dipôles hétérocycliques de type : arylméthylidène-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides et leur réactivité avec l'hydroxycoumarine en présence de AlCl₃ (Figure ci-dessous).

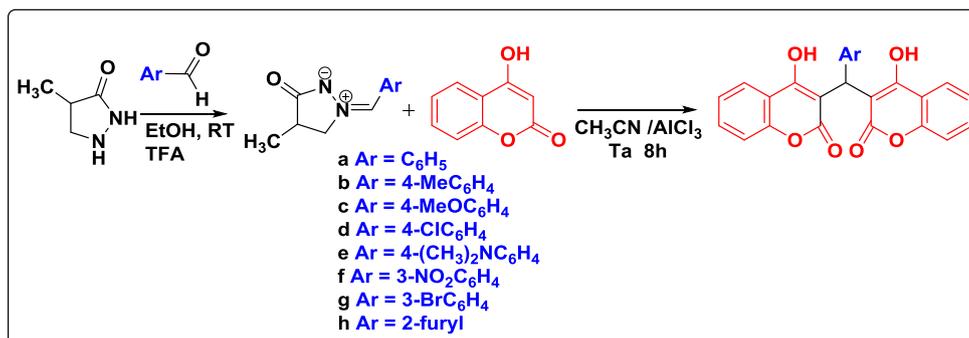


Schéma 1

- La deuxième partie de ce chapitre est portée sur une étude de réactivité de 4-hydroxycoumarin avec l'arylidènemalononitrile. Cette étude est basée sur la réaction de cyclocondensation d'arylidènemalononitriles avec la 4-hydroxycoumarine à reflux de la pyridine. Les arylidènemalononitriles sont préparés par condensation des arylaldéhydes avec le malononitrile à reflux de l'éthanol et en présence de pentoxyde de phosphore P₂O₅.

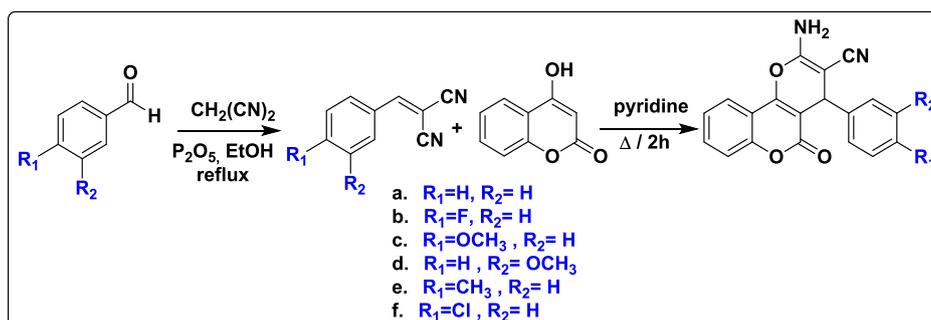


Schéma 2

Dans le **dernier chapitre**, nous présenterons l'étude de la réaction de réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et de l'acide 2-nitrophényl pyruvique par le chlorure d'étain anhydre (SnCl₂) dans différents alcools. Cette stratégie ouvre l'accès à l'obtention de nouveaux dérivés de l'indole.

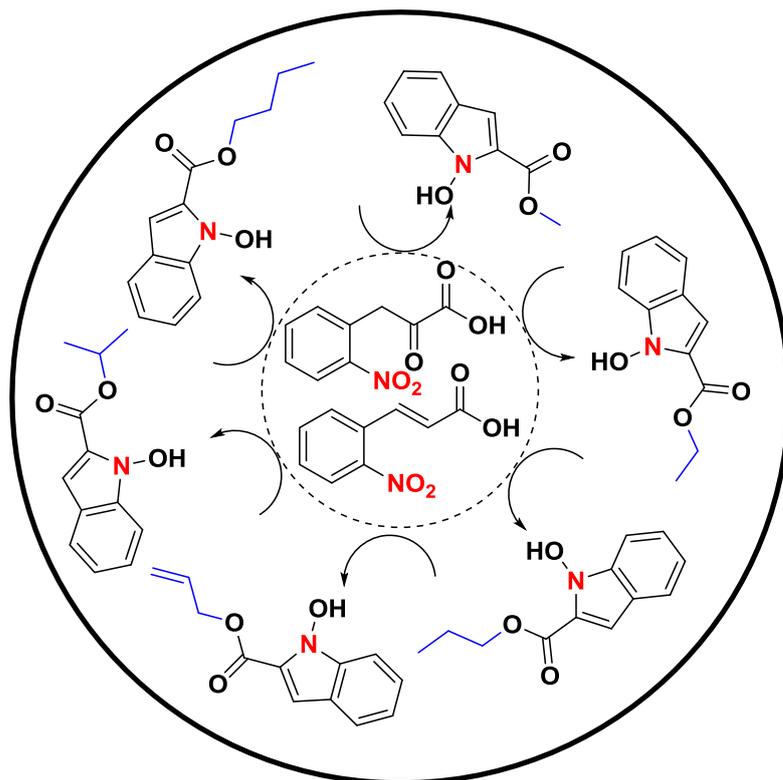


Figure 2

**Chapitre I : Synthèse et Etude de la Réactivité de 4 et 5-
Nitroimidazoles**

I Introduction

Depuis quelques années notre laboratoire a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau indazole¹⁵ et dont certains dérivés ont montré une activité anticancéreuse remarquable.¹⁶

De par les résultats probants obtenus dans le domaine de la chimie des indazoles, notre équipe de recherche a récemment développé un nouvel axe de recherche consacré exclusivement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques contenant comme sous-structure un noyau imidazole, ce type de composés constituant une classe de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée.¹⁷

Après avoir rappelé les intérêts pharmacologiques du noyau nitroimidazole, ce chapitre présentera brièvement l'intérêt aussi bien synthétique que mécanistique des réactions de d'alkylation et l'étude spectroscopique et électronique des dérivés de l'imidazole.

II Intérêts pharmacologiques du noyau nitroimidazole

II.1 Introduction

L'imidazole est un hétérocycle aromatique à cinq chaînons porteur de deux atomes d'azote (diazole). C'est un alcaloïde hautement polaire, soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques polaires. C'est également un noyau essentiel dans les systèmes biologiques puisqu'il entre dans la composition de la théophylline, qui est un stimulant du système nerveux central et qu'on retrouve dans les feuilles de thé et les grains de café. On retrouve cette molécule

¹⁵(a) Bouissane, L.; El Kazzouli, S.; Leger, J-M.; Jarry, C.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; Guillaumet, G. "Tetrahedron", **2005**, 61, 8218 (b) Abbassi, N.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Alaoui, M.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M.; Geffken, D. "Heterocycles", **2011**, 83, 891. (c) Abbassi, N.; Rakib, E. M.; Bouissane, L.; Hannioui, A.; Khouili, M.; El Malki, A.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M. "Synth Commun" **2011**, 41, 999-1005 (d) Kouakou, A.; Abbassi, N.; Chicha, H.; El Ammari, L.; Saadi, M.; Rakib, E. M. "Heteroatom Chem", **2015**, (e) Chicha, H.; Bouissane, L.; El Ammari, L.; Saadi, M.; Baltas, M. Rakib, E. M. "Synth. Commun", **2015**, 45, 2005. (f) Kouakou, A.; Chicha, H.; Rakib, E. M.; Gamouh, A.; Hannioui, A.; Chigr, M.; Viale, M. "J. Sulfur Chem", **2015**,

¹⁶(a) Rakib, E. M.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M.; El Bouadili, A.; Khouili, M.; Visseau, M.; Pujol, M. D. "Heterocycles" **2000**, 53(12), 2617-2627. (b) L. Bouissane, S. El Kazzouli, S. Léonce, B. Pfeiffer, E.M. Rakib, M. Khouili, G. Guillaumet, Bioorg. Med. Chem. 14 (**2006**) 1078-1088 (c) N. Abbassi, E.M. Rakib, L. Bouissane, A. Hannioui, M. Khouili, A. El Malki, M. Benchidmi, E.M. Essassi, "Synth. Commun". 41 (**2011**) 999-1005. (d) Abbassi N, Chicha H, Rakib, EM, Hannioui A, Alaoui M, Hajjaji A, Geffken D, Aiello C, Gangemi R, Rosano C, Viale M. "Eur J Med Chem". **2012** ; 57:240-249. (e) Abbassi N, Rakib EM, Chicha H, Bouissane L, Hannioui A, Aiello C, Gangemi R, Castagnola P, Rosano C, Viale M. "Arch Pharm Chem Life Sci". **2014** ; 347:423-431.

¹⁷(a) Ganellin, C. R. Drug Discov. Dev. **2006**, 1, 295-311;12, (b) Silverman, R. A. "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"; Ed. Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, **2004**, p. 159; (c) Katritzky, R. A.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Ed. Pergamon Press, **1984**, Vol. 5, 469-498.

de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'adénine, la guanine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1) et plusieurs autres biomolécules.¹⁸

L'imidazole et ses dérivés, dont l'origine peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique, présentent également des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes d'où son utilisation dans divers domaines tels que celui de la pharmacie, la médecine, des cosmétiques, la parfumerie, ainsi que dans celui de la chimie de coordination, la photoluminescence, la biochimie des métalloenzymes (métalloprotéases).¹⁹ En effet, la présence de cet hétérocycle de grande stabilité thermique confère à certains composés imidazoliques des propriétés physicochimiques uniques d'où leur utilisation dans la synthèse des OLEDs²⁰. Le noyau imidazole de l'histidine est reconnu comme un ligand intéressant en chimie bio-inorganique (hémoprotéines)²¹. De même, les composés à base d'imidazole ont trouvé également des applications dans le domaine de la synthèse organique (intermédiaire-clé, solvants verts (liquides ioniques),...), de la catalyse et dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, retardateur de flammes, photographie, électronique...)²².

Parmi les dérivés de l'imidazole, les nitroimidazoles représentent une classe particulière composée principalement de substances bioactives dont le spectre d'action est, en général, lié à la position du groupement nitro sur le noyau imidazole. Nous donnerons dans ce qui suit un aperçu sur l'intérêt des dérivés de l'imidazole en général et des nitroimidazoles en particulier (propriétés physicochimiques, synthèse), et nous exposerons les résultats obtenus dans notre étude notamment la comparaison du réactif des dérivés de 5-nitroimidazole et 4-nitroimidazole.

¹⁸ (a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. De Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C. J. Lovely, *Synlett*, **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S. A. Trammell, M. H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) G. Ataie, A. A. Moosavi-Movahedi, A. A. Saboury, G. H. Hakimelahi, J. R. Hwu, S. C. Tsay, *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33.

¹⁹ (a) Y. Sato, Y. Onozaki, T. Sugimoto, H. Kurihara, K. Kamijo, C. Kadowaki, T. Tsujino, A. Watanabe, S. Otsuki, M. Mitsuya, M. Iida, K. Haze, T. Machida, Y. Nakatsuru, H. Komatani, H. Kotani, Y. Iwasawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678; (b) C. Foulon, C. Danel, C. Vaccher, S. Yous, J. -P. Bonte, J. -F. Goossens, *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1035*, 131-136; (c) W. Lin, L. Long, L. Yuan, Z. Cao, B. Chen, W. Tan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5577-5588; (d) Y. -P. Tong, S. -L. Zheng, X. -M. Chen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3734-3741; (e) L. Bu, T. Sawada, Y. Kuwahara, H. Shosenji, K. Yoshida, *Dyes Pigments*, **2003**, *59*, 43-52.

²⁰ T. -T. Wang, G. -C. Zeng, H. -P. Zeng, P. -Y. Liu, R. -X. Wang, Z. -J. Zhang, Y. -L. Xiong, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.

²¹ W. N. Lipscomb, N. Starter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433

²² (a) F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, *31*-41; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatakrishna, *Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) K. R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (d) S. H. Lee, D. T. Dang, S. H. HA, W. J. Chang, Y. M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8; (e) R. Marcilla, M. De Geus, D. Mecerreyes, C. J. Duxbury, C. E. Koning, A. Heise, *Eur. Polym. J.* **2006**, *42*, 1215-1221; (f) B. Xin, Y. Zhang, L. Liu, Y. Wang, *Synlett.* **2005**, *20*, 3083-3086.

II.2 Propriétés antiparasitaires

Les parasites cibles des dérivés nitroimidazoles sont essentiellement *Entamoebahistolytica*, *Giardia intestinalis*, *Balantidium coli* et *Trichomonas vaginalis*.²³ Ce dernier, protozoaire flagellé, est responsable de 30% des urétrites non gonococciques et la vaginite à *Trichomonas vaginalis* représente 50% des vaginites avec leucorrhées.

Le premier brevet déposé sur des composés ayant une activité trichomonacide est dû aux chercheurs de Rhône-Poulenc²⁴ en 1957, et les premières synthèses de nitroimidazoles orientées vers l'étude d'activités biologiques sont apparues en 1966²⁵. Ces auteurs ont trouvé que le 4(5) nitroimidazole a une activité trichomonacide voisine du 2-nitroimidazole mais sa toxicité était environ 10 fois plus faible.

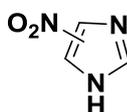


Figure 3 :4(5)-nitroimidazole

Les études sur le noyau 5-nitroimidazole se développent alors, et en 1970, une équipe des laboratoires Pfizer²⁶ a démontré que les groupements électro-attracteurs comme les sulfones, placés en position 1, renforçaient l'activité trichomonacide en série 5-nitroimidazole sur la souris.

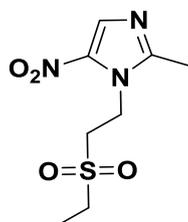


Figure 4 : Tinidazole (Flagyle®)

De même, Hoffer et Grunberg²⁷ ont substitué des 5-nitroimidazoles en position 1 par des chaînes alkyles possédant trois carbones. Les composés obtenus ont donné des activités intéressantes sur *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus* et *Entamoeba histolytica*.

²³Upcroft, P.; Upcroft, J. A. *Clin.Microbiol.Rev.* **2001**, *14*, 150.

²⁴Jacob, R. M.; Régnier, G. L.; Crisan, C. US Patent 2944061 1960; Chem. Abstr.**1961**, *55*, 1657.

²⁵Cosar, C.; Crisan, C.; Horclois, R.; Jacob, R. M.; Robert, J.; Tchelitcheff, S.; Vaupré, R. *Arzneim.-Forsch.* **1966**, *16*, 23.

²⁶Miller, M. W.; Howes, H. L.; Kasubick, R. V.; English, A. R. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 849

²⁷Hoffer, M.; Grunberg, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1019.

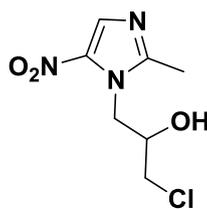


Figure 5 : Ornidazole (Tiberal®)

L'étude des relations structure-activité, réalisée par McCowen,²⁸ a montré que la présence d'une double liaison éthylénique en position 2 du 5-nitroimidazole était importante pour l'activité antiparasitaire notamment sur *Trypanosoma*, *Entamoeba histolytica* et *Trichomonas vaginalis*.

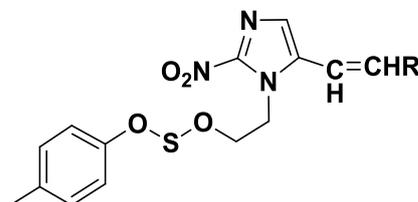


Figure 6 : Un précurseur de substances bioactives

Même si les dérivés 5-nitroimidazoles ne présentent pas d'activité mutagène prouvée sur l'homme,²⁹ certaines études ont révélé leur mutagénicité sur des organismes procaryotes.^{30,31} Dans une étude visant à étudier l'influence des substituants sur l'activité et la mutagénicité des 5-nitroimidazoles, Walsh et coll.²² ont démontré en 1987 qu'il était possible de diminuer considérablement la mutagénicité de ces composés, tout en préservant une activité trichomonacide comparable à celle du ronidazole ou du métronidazole, molécules de référence, en incorporant des substituants en position 4, à l'image du 2-(1,2-diméthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-4-yl)éthanol (Figure 7). En effet, ce composé s'est avéré posséder une activité trichomonacide (CI50 = 2 µg/kg) proche de celle du ronidazole et du métronidazole (CI50 = 0,4 µg/kg) et possédait seulement 4% de la mutagénicité du métronidazole, et 0,28% de la mutagénicité du ronidazole.

²⁸Ross, W. J.; Jamieson, W. B.; McCowen, M. C. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1035.

²⁹Petri, W. A. Jr. *Trends.Parasitol.* **2003**, *19*, 523.

³⁰ Walsh, J. S.; Wang, R.; Bagan, E.; Wang, C. C.; Wislocki, P.; Miwa, G. T. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 150.

³¹ (a) Rustia, M.; Shubik, P. *J. Natl. Cancer Inst.* **1972**, *48*, 721. (b) Shubik, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1972**, *69*, 1052. (c) Legator, M. S.; Connor, T. H.; Stoeckel, M. *Science* **1975**, *188*, 1118.

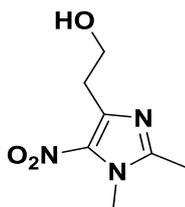


Figure 7 : 2-(1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazol-4-yl)éthan-1-ol

II.3 Propriétés antibactériennes

Les dérivés 5-nitroimidazoles possèdent également une activité antibactérienne originale s'exerçant sur les bactéries anaérobies.³² Ils possèdent une activité bactéricide sur les bacilles anaérobies gram négatif (*Bacteroides*, *Fusobacterium*), les bacilles anaérobies Gram positif sporulés comme *Clostridium difficile*, responsable de colites pseudomembraneuses et de diarrhées nosocomiales chez les patients immunodéprimés, ou sous antibiothérapie postchirurgicale, et sur *Gardnerella vaginalis*. La sensibilité des cocci anaérobies Gram négatif (*Veillonella*) et Gram positif (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) est inconstante, et les bacilles Gram positif anaérobies non sporulés sont naturellement résistants (*Actinomyces*, *Propionibacterium*). Utilisés en association, les nitroimidazoles sont indiqués pour éradiquer *Helicobacter pylori* impliquée dans les ulcères gastro-duodénaux.

II.4 Propriétés radiosensibilisantes

Beaucoup de cellules tumorales sont hypoxiques et de ce fait, peu sensibles aux radiations. Pour le traitement par radiothérapie de certaines tumeurs en particulier cérébrales, il est intéressant de diminuer la résistance hypoxique. Les 5-nitroimidazoles possèdent un effet « oxygène »³³ permettant de recruter des cellules normalement résistantes aux radiations. Ils exercent cette action radiosensibilisante³⁴ sur les cellules hypoxiques ou anoxiques à des concentrations ne produisant pas ou peu d'effets sur les cellules oxygénées.

II.5 Autres actions

Les nitroimidazoles possèdent également des activités antifongiques,³⁵ notamment certains dérivés 5-nitroimidazoles avec une activité intéressante sur *candida albicans*,

³²Çelik, A.; Ares Ate., N. Drug Chem. Toxicol. **2006**, 29, 85

³³ Free radicals in biology and medicine, Halliwell, B. J.; Gutteridge, M. C. Eds., Clarendon Press: Oxford, **1986**, 238.

³⁴ (a) Hodgkiss, R. J. Anticancer Drug Des. **1998**, 13, 687. (b) Hori, H.; Jin, C. Z.; Kiyono, M.; Kasai, S.; Shimamura, M.; Inayama, S. Bioorg. Med. Chem. **1997**, 5, 591.

³⁵ (a) Zaprutko, L.; Gajdzi_ski, M.; Michalska, W.; Pietkiewicz, K.; Lutomski, K.; Lukaszewski, Z.; Wrzeciono, U. Pharmazie **1989**, 44, 817. (b) Olender, D.; Zwawiak, J.; Lukianchuk, V.; Lesyk, R.; Kropacz, A.; Fojutowski, A.; Zprutko, L. Eur. J. Med. Chem. **2009**, 44, 645.

contrairement à la molécule de référence, le métronidazole qui ne présentait aucune activité sur ce champignon.³⁶

Enfin, les dérivés 5-nitroimidazoles présentent une activité anti-VIH par une action similaire aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 (INNTI).³⁷ En effet, les travaux de Silvestri et al. en série 1-[2-(diarylméthoxy)éthyl]-2-méthyl-5-Nitroimidazole (DAMNI), ont montré une activité intéressante contre la transcriptase inverse du VIH-1 (EC₅₀ = 0,2 µM, IS >1000), comparable à celle de la névirapine, molécule de référence (EC₅₀ = 0,3 µM, IS >1000). Une étude de modélisation a confirmé le mécanisme d'action de ces dérivés, similaire à celui des INNTI.

II.6 Mécanisme d'action

Les 5-nitroimidazoles pénètrent dans la cellule cible par simple diffusion, avant d'être activés par réduction du groupement nitro.³⁸ Cette activation se fait par des réactions à faible potentiel rédox chez les organismes anaérobies, produisant des radicaux qui causent la mort de la cellule. Le mécanisme propre de cette toxicité n'est pas bien connu mais différentes hypothèses font intervenir ces radicaux dans l'action des nitroimidazoles.

Les nitroréductases agissant sur les dérivés nitroimidazoles réduisent le groupement nitro et libèrent des intermédiaires toxiques. Les cellules de l'hôte se protègent par l'action du superoxyde dismutase (SOD) et de catalase qui neutralisent les radicaux anions.

Chez *G. lambia*, il a été proposé un mécanisme d'action passant par la réduction du groupement nitro par le couple pyruvate ferrédoxine oxydoréductase (PFOR) et ferrédoxine (FDOX).³⁹ En effet, ces organismes possèdent un hydrogénosome, organelle homologue aux mitochondries, qui leur permet de métaboliser le pyruvate en acétyl-CoA, et de produire de l'ATP en libérant de l'hydrogène par une réaction catalysée par la pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase (PFOR).

³⁶ Saadeh, H. A.; Abu Shaireh, E. A.; Mosleh, I. M.; Al-Bakri, A. G.; Mubarak, M. S. *Med. Chem. Res* **2012**, 21, 2969.

³⁷ (a) Silvestri, R.; Artico, M.; Massa, S.; Marceddu, T.; De Montis, F.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 253. (b) Silvestri, R.; Artico, M.; De Martino, G.; Ragno, R.; Massa, S.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Pani, A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1567.

³⁸ Edwards, D. I. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, 31, 9.

³⁹ (a) Müller M. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* **1981**, 26, 31. (b) Müller M. *Surgery* **1983**, 93, 165. (c) Townson, S. M.; Hanson, G. R.; Upcroft, J. A.; Upcroft, P. *Eur. J. Biochem.* **1994**, 220, 439.

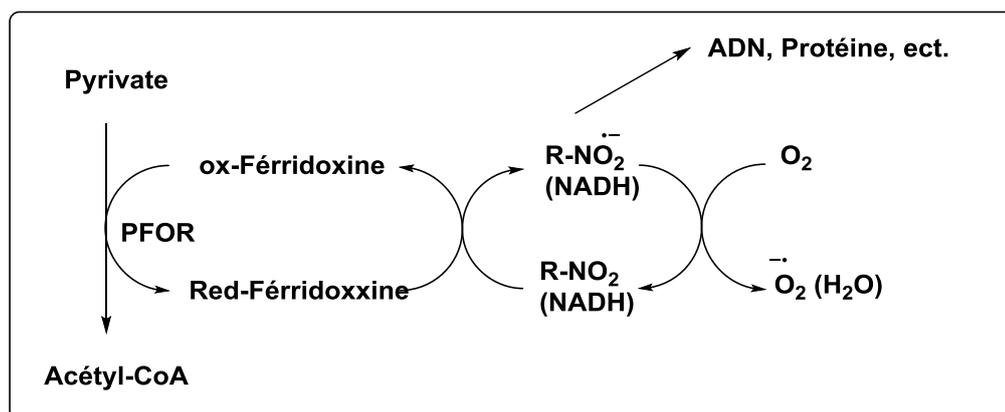


Figure 8 : la réduction du groupement nitro par le couple pyruvate ferridoxine Oxydoréductase

Ces composés entrent alors en compétition comme accepteurs d'électrons avec des protéines transporteuses d'électrons telle que la ferrédoxine. En séquestrant les électrons, ils empêcheraient la libération d'hydrogène au cours de la réaction pyruvate-phosphoroclastique,^{40,41} réaction essentielle pour le métabolisme du pyruvate et la production d'énergie chez les microorganismes. Le ou les produits de réduction qui en résultent,⁴² se fixent sur l'ADN inhibant ainsi sa synthèse. Cette hypothèse a été discutée par Leitsch et al. qui ont mis en évidence le rôle d'une autre enzyme, la thiorédoxine réductase (TrxR) et du NADPH dans l'activation du métronidazole.⁴³

II.7 Limites d'utilisation

Depuis leur découverte, les 5-nitroimidazoles sont des composés largement utilisés dans les domaines antiparasitaire et antibactérien. Mais, ils sont confrontés à l'apparition de souches résistantes de parasites comme *Trichomonas vaginalis* ou encore *Trypanosoma cruzi*, ce qui diminue leur efficacité et explique la recherche de nouveaux traitements efficaces sur ces souches résistantes.⁴⁴

II.8 Résistance aux traitements

Le mécanisme de résistance à ce type de composé est peu connu. Cependant, l'activité des 5-nitroimidazoles dépendant très probablement de leur réduction par des nitroréductases,

^{26c}Townson, S. M.; Hanson, G. R.; Upercroft, J. A.; Upercroft, P. Eur. J. Biochem. **1994**, 220, 439.

⁴⁰Edwards, D. I.; Dye, M.; Carne, H. J. Gen. Microbiol. **1973**, 76, 135.

⁴¹Tabaqchali, S.; Pantosi, A.; Oldfield, S. J. Antimicrob. Chemother. **1983**, 11, 393.

⁴²Chrystal, E. J. T.; Koch, R. L.; Mc Lafferty, M. A.; Goldman P. Antimicrob. Agents Chemother. **1980**, 18, 566.

⁴³(a) Leitsch, D.; Kolarich, D.; Wilson, I. B. H.; Altmann, F.; Duchêne, M. PLoS Biol. **2007**, 5, 1820. (b)

Leitsch, D.; Kolarich, D.; Binder, M.; Stadlmann, J.; Altmann, F.; Duchêne, M. Mol. Microbiol. **2009**, 72, 518.

⁴⁴(a) Pituch, H.; Obuch-Woszczatynski, P.; Wultanska, D.; Meisel-Mikolajczyk, F.; Luczak, M. Anaerobe **2005**, 11, 197. (b) Pelaez, T.; Cercenado, E.; Alcalá, L.; Marin, M.; Martín-Lopez, A.; Martínez-Alarcon, J.; Catalan, P.; Sanchez-Somolinos, M.; Bouza, E. J. Clin. Microbiol. **2008**, 46, 3028. (c) Tsugawa, H.; Suzuki, H.; Satoh, K.; Hirata, K.; Matsuzaki, J.; Saito, Y.; Suematsu, M.; Hibi, T. Antioxid. Redox Signal. **2011**, 14, 15.

comme la PFOR,^{26c,45} une diminution de l'activité de ces enzymes serait à l'origine de la résistance à ces composés.⁴⁶

De la même manière, Leitsch et al. qui proposent la thiorédoxine réductase comme la principale voie d'activation du métronidazole, avancent que la résistance à ces composés serait liée à l'activité de cette enzyme.⁴³

Rasoloson et al. suggèrent que l'enzyme malique, présente dans l'hydrogénosome, serait impliquée dans la réduction du métronidazole et donc dans la résistance des souches concernées.⁴⁷

Enfin, Pal et al. envisagent des mécanismes de résistance alternatifs, par le biais d'autres enzymes nitroréductases et la production par les parasites traités, de gènes appelés nim, similaires à ceux présents dans les souches de bactéries anaérobies comme *Bacteroides fragilis* résistantes aux 5-nitroimidazoles.⁴⁸

Des études ont également mis en avant l'intervention de pompes d'efflux par des protéines de la famille TolC chez des bactéries comme *Helicobacter pylori*.⁴⁹

II.9 Effets indésirables

Les rares effets indésirables rencontrés chez cette famille de composés se traduisent par des troubles digestifs bénins : nausées, goût métallique dans la bouche, anorexie, crampes épigastriques, vomissements et diarrhées; exceptionnellement, des signes cutanéomuqueux : urticaire, bouffées vasomotrices, prurit et des signes nerveux, céphalées, vertiges ; à forte posologie et/ou en cas de traitement prolongé, des leucopénies, des neuropathies sensitives périphériques disparaissant à l'arrêt du traitement.

Les dérivés 5-nitroimidazoles possèdent un effet antabuse qui empêche toute association avec l'alcool.

Par ailleurs, on peut observer une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit.

⁴⁵Townson, S. M.; Upcroft, J. A.; Upcroft, P. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, 79, 183.

⁴⁶Dunn, L. A.; Burgess, A. G.; Krauer, K. G.; Eckmann, L.; Vanelle, P.; Crozet, M. D.; Gillin, F. D.; Upcroft, P.; Upcroft, J. A. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2010**, 36, 37.

⁴³ a) Leitsch, D.; Kolarich, D.; Wilson, I. B. H.; Altmann, F.; Duchêne, M. *PLoS Biol.* **2007**, 5, 1820. (b) Leitsch, D.; Kolarich, D.; Binder, M.; Stadlmann, J.; Altmann, F.; Duchêne, M. *Mol. Microbiol.* **2009**, 72, 518.

⁴⁷Rasoloson, D.; Vanáčová, S.; Tomková, E.; Rázga, J.; Hrdy, I.; Tachezy, J.; et al. *Microbiology* **2002**, 148, 2467.

⁴⁸Pal, D.; Banerjee, S.; Cui, J.; Schwartz, A.; Ghosh, S. K.; Samuelson, J. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2009**, 53, 458.

⁴⁹Van Amsterdam, K.; Bart, A.; Van der Ende, A. *Antimicrob. Agents Chem.* **2005**, 49, 1477

Les cas d'échecs thérapeutiques consécutifs à l'émergence de certaines souches de parasites comme *Trichomonas vaginalis*,^{50,51} et autres bactéries résistantes à ces composés, obligent les cliniciens à augmenter les doses de produit, afin d'obtenir une activité convenable et de pouvoir traiter ce type d'infection. Il en résulte une recrudescence des effets indésirables sur le patient.⁵²

III Synthèse, propriétés et réactivité des imidazoles :

III.1 Propriétés physico-chimiques

L'imidazole (1,3-diazaciclo-penta-2,4-diène) est un composé hétérocyclique, à cinq chaînons, classé comme un diazole et ayant deux atomes d'azote séparés par un CH intérieur d'un anneau à cinq termes. Il est soluble dans l'eau en donnant une solution légèrement basique. C'est un composé aromatique ce qui lui confère une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Il est toute fois aussi stable que le 1,3-thiazole, moins stable que le benzène, et plus stable que le 1,3-oxazole. Parmi les 6 électrons délocalisés, figure une paire d'électrons fournie par un des deux atomes d'azote (2é n) comme dans le cas du pyrrole, et 4é π . Dans la mesure où les 6 électrons sont répartis sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit « π -excédentaire ». Les structures de résonance de l'imidazole (formes limites) sont représentées dans le schéma ci-dessous.

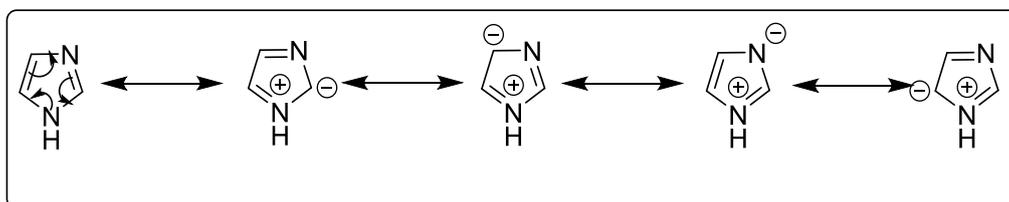


Figure 9 : Formes limites de l'imidazole

Cette tautomérie explique les déplacements chimiques identiques en RMN des hydrogènes en positions 4 et 5 ($\delta_H = 7.14$ ppm), et des carbones porteurs de ces hydrogènes ($\delta_C = 121.9$ ppm) (Fig. 7).⁵³

⁵⁰ Cudmore, S. L.; Delgaty, S. F.; Hayward-McClelland, S. F.; Petrin, D. P.; Garber, G. E. *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, 17, 783.

⁵¹ Schwebke, J. R.; Burgess, D. *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, 17, 794

⁵² Crowell, A. L.; Sanders-Lewis, K. A.; Secor, W. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 1407

⁵³ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique »; EDP Sciences, **2003**, p. 525.

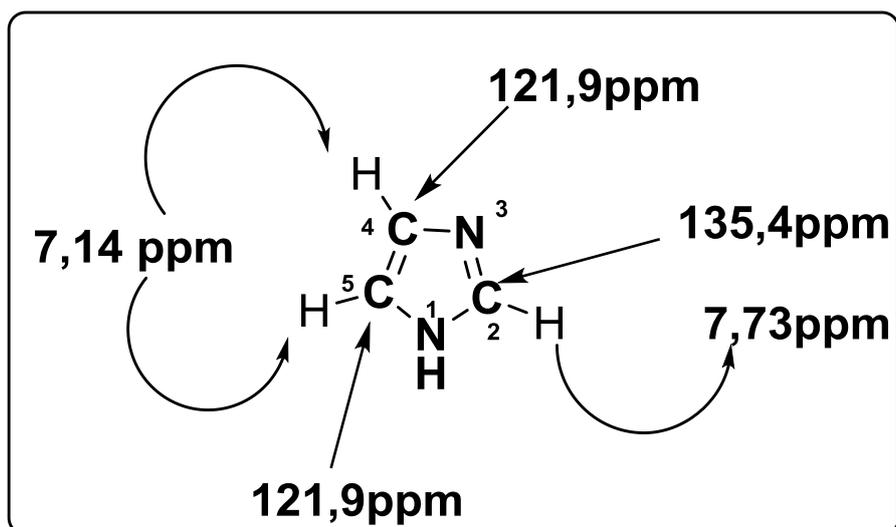


Figure 10 : Caractéristiques spectroscopiques de l'imidazole

L'imidazole possède un caractère basique assez fort (pK_a de l'acide conjugué = 7.00) et un caractère acide faible ($pK_a = 14.52$), mais plus élevé que celui du pyrrole et autres 1,3-oxazole et 1,3-thiazole (Figure 9).



Figure 11 : Caractère amphotère de l'imidazole

L'imidazole et ses dérivés non substitués en position 1 (ou 3), a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 (3) à la position 3 (1) et inversement, ce qui entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5, et inversement (tautomérie annulaire). Si le groupe substituant est un groupe alkyle comme l'éthyle, le composé sera dénommé 4(5) éthylimidazole en raison de l'équilibre rapidement établi entre les deux formes tautomères, en solution. Cette tautomérie se retrouve aussi dans les imidazoles mono ou di-substitués en positions 4 et/ou 5 et non substitués en position 1, liés au caractère amphotère (donneur-accepteur) de cet hétérocycle

L'imidazole possède une énergie d'ionisation de 8.78 eV et un moment dipolaire en phase gazeuse de 3.70 D, ce qui induit une forte polarisation. En solution, la formation de liaisons intermoléculaires de type « hydrogène » fait que la valeur du moment dipolaire sera fonction de la concentration.

Le calcul des densités électroniques montre que les atomes d'azote ont la plus forte densité électronique parmi les atomes du cycle, suivis des carbones 4 et 5 qui ont la même densité électronique, la plus faible est celle du carbone en position 2 (Fig. 9).⁵⁴

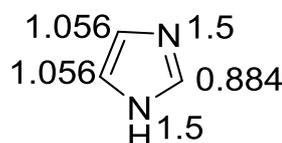


Figure 12 : Densité électronique

Ces valeurs laissent supposer que théoriquement les attaques électrophiles concerneront principalement les positions riches en électrons, les atomes d'azote et/ou les carbones 4 ou 5, et celle des réactifs nucléophiles se fera en position 2, bien que la dernière soit rarement rencontrée.⁵⁵

III.2 Méthodes de synthèse des dérivés de l'imidazole.

Les dérivés de l'imidazole ont été découverts dans les années 1840, mais la première synthèse de l'imidazole a été réalisée par Debus en 1858.⁵⁶ Cette réaction qui porte le nom de procédé de Debus, permet d'introduire des substituants en différentes positions du noyau imidazole : en (1,2), (3,4), et (1,5). Depuis, plusieurs méthodes aussi diverses que variées ont été développées. La plupart d'elles sont communes aux hétérocycles à cinq chaînons comportant deux hétéroatomes en position 1,3 : les azoles. Nous décrirons dans ce qui suit, les méthodes de synthèse les plus significatives communes aux 1,3-diazole et autres spécifiques à l'imidazole et ses dérivés rapportées dans la littérature.

III.2.1 Méthodes de synthèse communes aux 1,3-diazotes⁵⁷

III.2.1.1 Addition de dérivé α -halo ou α -diazocarbonylé à des composés portant un groupement amide, amidine ou thioamide

La synthèse de Hantzsch⁵⁸ est particulièrement importante pour la synthèse des 1,3-thiazoles et de leurs dérivés, mais elle trouve aussi des applications dans celles des autres 1,3-diazoles. Les thioamides réagissent, à chaud, avec les composés carbonylés α -halogénés pour former, dans le cas des aldéhydes ou des cétones, les 1,3-thiazoles correspondants (schéma1).

⁵⁴ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, **2003**, p. 526.

⁵⁵ G. R. Newcome, W.W. Paudler, «Contemporary Heterocyclic Chemistry»; Ed. John Wiley & Sons: New York, **1982**

⁵⁶ H. Debus, Annal. Chem. Pharm. **1858**, 107, 199-208

⁵⁷ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique »; EDP sciences, **2003**, pp. 511-513.

⁵⁸ A. Hantzsch, Ann. Chem, **1889**, 250, 257

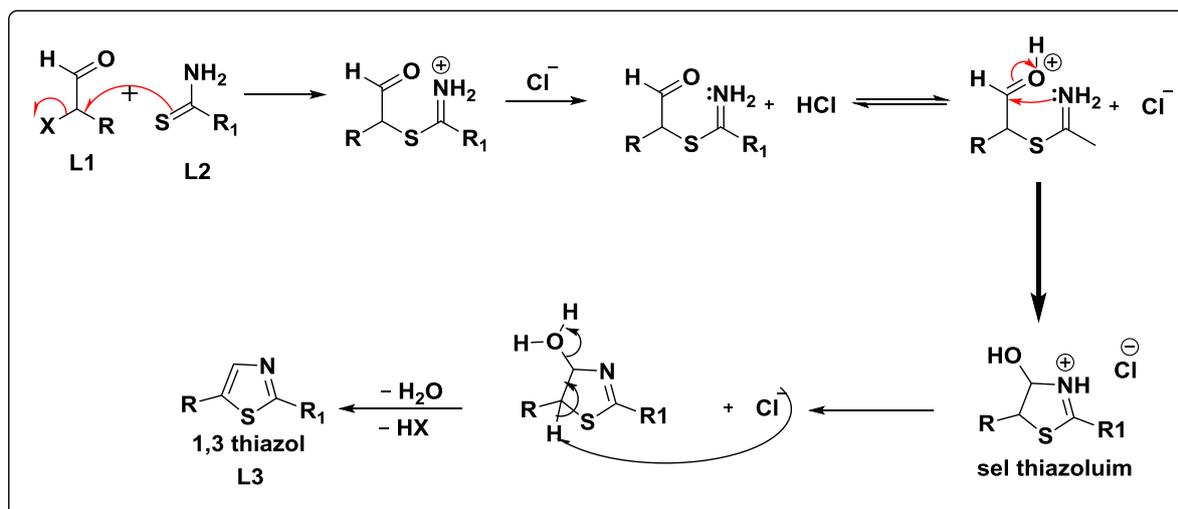


Schéma 3

Une méthode de synthèse similaire à celle de Hantzsch des 1,3-thiazoles, a été rapportée par Blimlein⁵⁹Lewy⁶⁰ dans laquelle l'aldéhyde α -halogéné est remplacé par une cétone et le thioamide par un amide, donnant les 1,3-oxazoles. Les 2-aminoimidazoles sont également préparés par action de dérivés de la guanidine sur des cétones α -halogénées (schéma2).

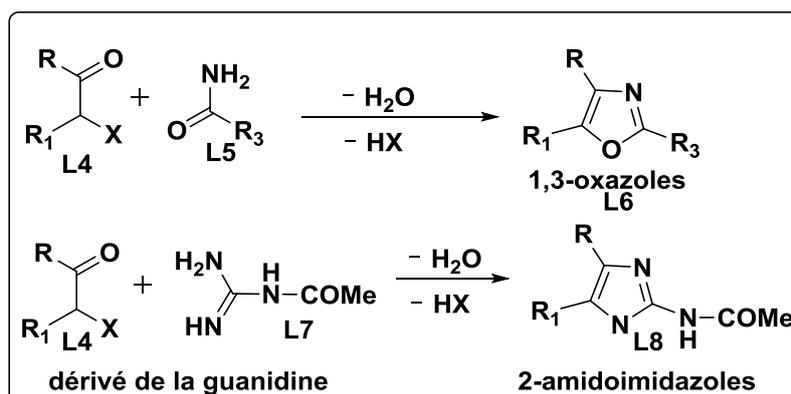


Schéma 4

L'interaction entre une amidine et une cétone α -halogéné conduit à la formation d'un cycle imidazolique. Cette méthode a été appliquée pour la synthèse de 2,4- ou 2,5- biphenyle imidazole selon le schéma réactionnel représenté ci-dessous⁶¹

⁵⁹F. O. Blumlein, Ber. **1884**, 17, 2578

⁶⁰M. Lewy, Ber. 20, 2576 (**1887**); 21, 924, 2192 (**1888**)

⁶¹R. C. Elderfield, Heterocycl. Compd. **1957**, 5, 744

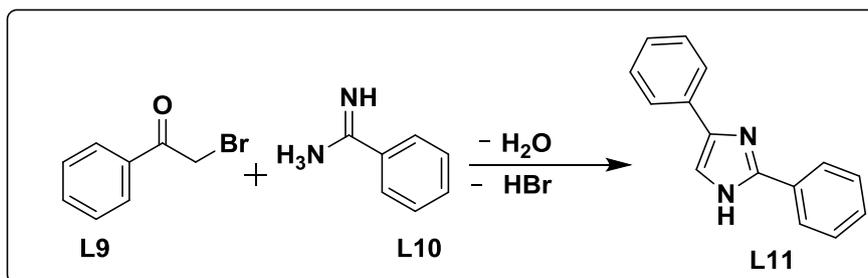


Schéma 5

Certaines variantes de cette réaction permettent d'accéder soit à des 2-amino-1,3-thiazoles en utilisant la thiourée ou ses dérivés, soit à des 2-thiol-1,3-thiazoles (ou 2-sulfanylthiazoles) par l'emploi de sels d'acides thiocarbamiques (schéma4).

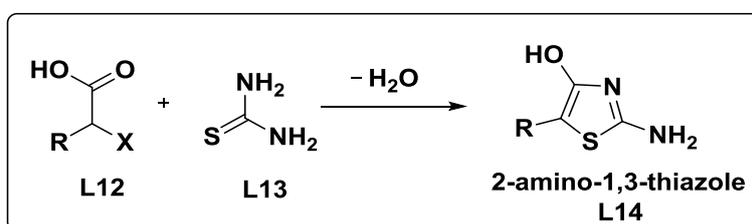


Schéma 6

Dans ces réactions, les α-diazocétone peuvent remplacer les composés α-halocarbonylés (schéma5).

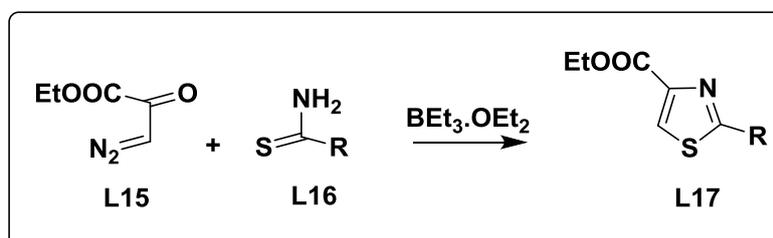


Schéma 7

III.2.1.2 Addition d'isocyanures à des imines ou des aldéhydes

L'équipe A. M. Van et Sisko ont synthétisés 1,3-diazole à partir de la condensation des imines ou des aldéhydes et tosylméthylisocyanure (TosMIC) en présence de base (K₂CO₃). Le mécanisme de la réaction invoque le passage par un intermédiaire carbanion lequel par chauffage élimine une molécule de sulfinate de tolyle, pour former un dérivé d'imidazole (ou de 1,3-oxazole) (schéma 8).^{62,63}

⁶² A. M. Van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, J. Org. Chem. **1977**, 42, 1153-1159.

⁶³(a) Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. J. Org. Chem. **2000**, 65,1516; (b) Kulkarni, C. B. A.; Ganesan, A. Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 5637; (c) Lamberth, C. J. Prakt. Chem. **1998**, 340, 483.

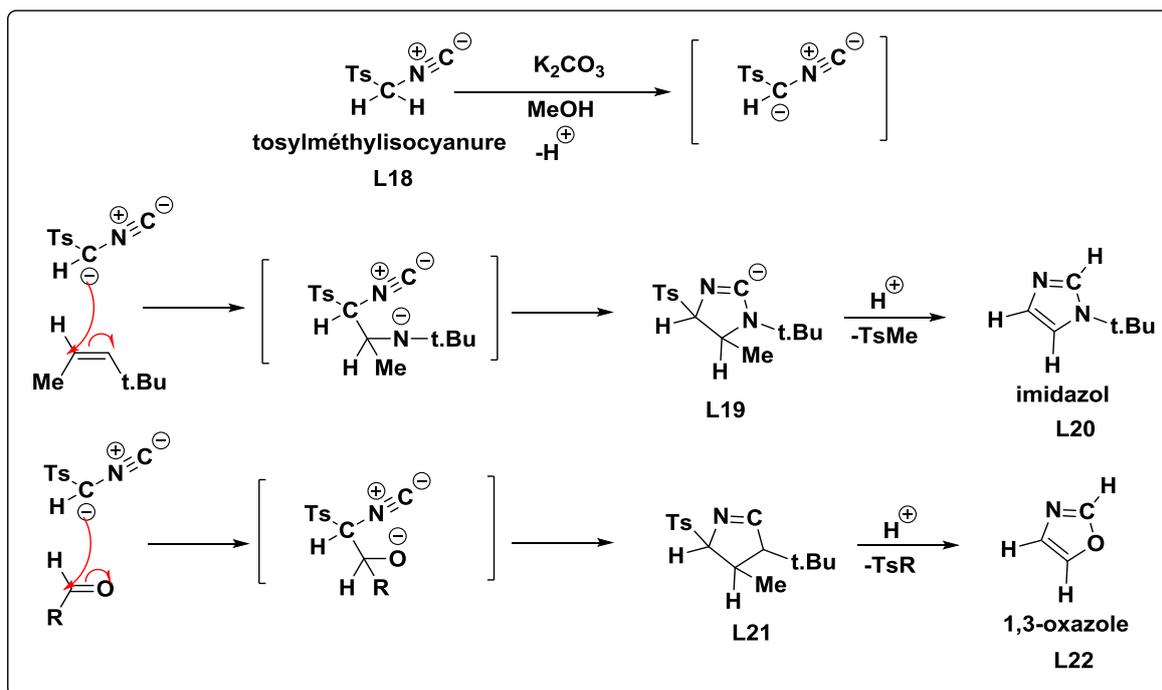


Schéma 8

En revanche la réaction des dérivés d' α -aminonitrile et d'isocyanate dans le 1,2-dichloroéthane en présence de triéthylamine comme catalyseur conduit à la synthèse des dérivés de 5-amino-2-imidazolone (schéma 9)⁶⁴

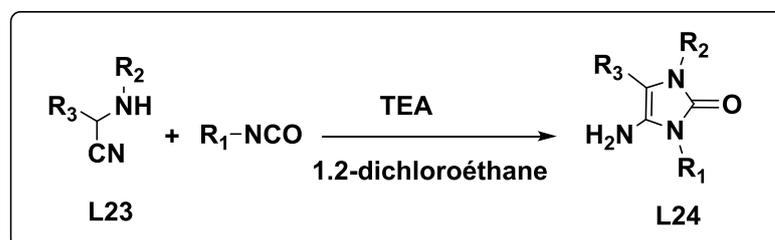


Schéma 9

III.2.2 Méthodes spécifiques à l'imidazole et dérivés⁶⁵

III.2.2.1 A partir d' α -hydroxycétones

Les α -hydroxycétones réagissent avec deux équivalents de formamide (synthèse de Brederick), d'amidines ou de la guanidine et ses dérivés, pour former respectivement des imidazoles non substitués en position 2, ou substitués par un groupe amine (schéma8).⁶⁶

⁶⁴ Parcher, B. W.; Erion, D. M.; Dang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2677-2679

⁶⁵ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, **2003**, pp. 513-516.

⁶⁶Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications"; 2nd ed.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**p.171-172.

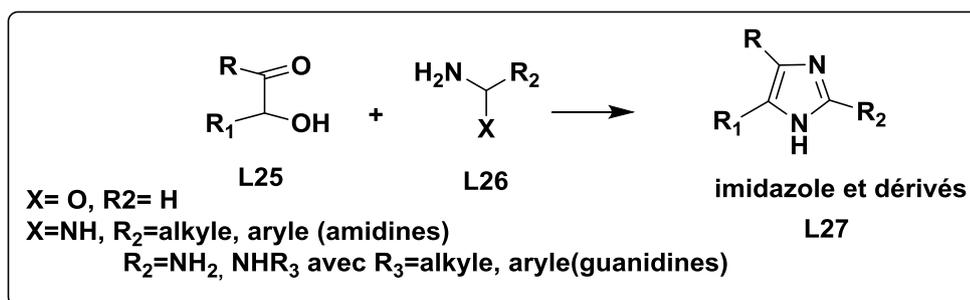


Schéma 10

En présence d'urée (ou de la thiourée), cette réaction conduit à l'imidazole-2(3H)-one (ou à l'imidazole-2(3H)-thione), qui est en équilibre avec la forme tautomère correspondante, l'imidazole-2-one et imidazole-2-thione (schéma 9).⁶⁷

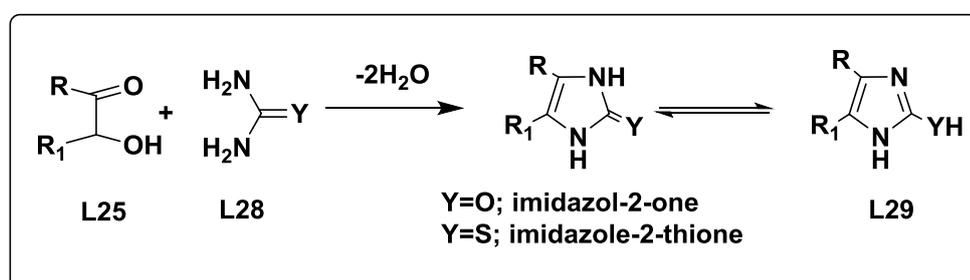


Schéma 11

III.2.2.2 A partir d'α-dicétones

Une autre stratégie de synthèse d'imidazole consiste à réagir d'α-dicétones avec des aldéhydes de structures diversifiées en présence d'une source d'ammoniac selon une réaction de cyclocondensation^{68,69} cette stratégie a permis Parveen, et al. d'accéder aux dérivés de 2,4,5-triarylimidazole à partir de l'action d'α-dicétones aromatiques (Ar = Ph, Furyle...) sur les dérivés du benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium et de quantité catalytique d'iode⁷⁰.

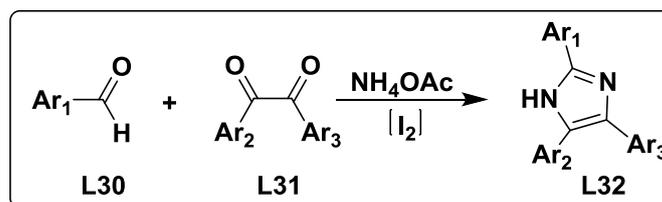


Schéma 12

⁶⁷ Beilsteins, «Handbuch der Organischen Chemie, Heterocyclische Reihe»; Ed. Verlag von Julius Springer: Berlin, Vol. 17

⁶⁸ Gupta, R. R.; Kumar, M.; Gupta, V. "Heterocyclic Chemistry"; Ed. Springer, Berlin-Heidelberg, **1999**, Vol. 1&2.

⁶⁹ Katritzky, A. R. C.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Eds. Pergamon-Elsevier-Sciences, Oxford, **1984**, Vol. 5, pp. 469-498.

⁷⁰ Parveen, A.; Rafi, M S. K. A.; Kabeer, A. B.; Shaikh, C.; Sudhir, P.; Pawar, D. R. P. ARKIVOC, **2007**,(xvi), 12-18.

Dans le même esprit, Chary a décrit une autre procédure qui consiste à condenser benzyle, aldéhyde aromatique et acétate d'ammonium au reflux de l'isopropanol, et en présence du bromure de tétrabutylammonium (TBAB, 10% mole), cette procédure conduit à la synthèse de 2,4,5-triarylimidazoles avec des meilleur rendement⁷¹.

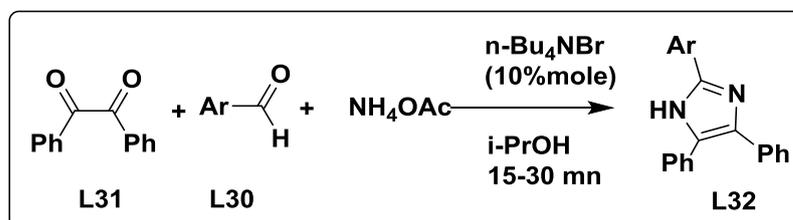


Schéma 13

III.2.2.3 A partir d' α -aminocétone et de cyanamide

Marckwald et coll. ont décrit de nouvelles conditions pour la synthèse de 2-aminoimidazole. A partir de l'addition du groupe amino de l' α -aminocétone sur le groupe CN de la cyanamide pour donner la guanidine qui se réarrange via une condensation intramoléculaire conduisant à la synthèse du 2-aminoimidazole (schéma14).⁷²

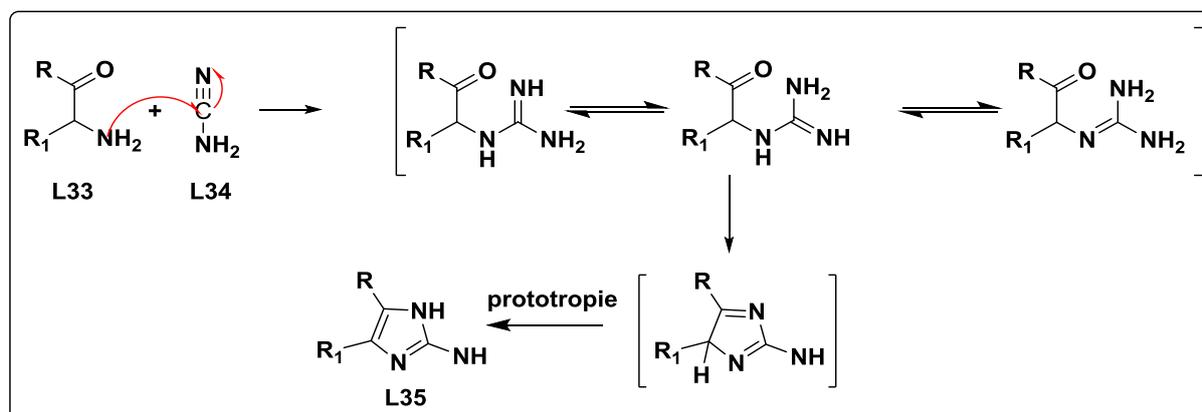


Schéma 14

Pour leur part, Dalloul et coll.⁷³ ont synthétisé 1H-imidazole-2(3H)-thiones par le remplacement de la cyanamide, par des alkylthiocyanates (schéma15).⁷⁴

⁷¹ Chary, M. V.; Keerthysri, N. C.; Vupallapati, S. V. N.; Lingaiah, N.; Kantevari, S. *Catalysis Commun.* **2008**, 9, 2013-2017

⁷²(a) Grimmett, M. R. "Imidazole and Benzimidazole Synthesis"; Ed. Academic Press, **1997**; (b) Lantos, I.; Zhang, W. Y.; Shiu, X.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7092.

⁷³ H. M. Dalloul, P. H. Boyle, *Turk J. Chem.* **2006**, 30, 119.

⁷⁴Joule, J.A.; Mills, K. "Heterocyclic Chemistry"; 4th ed.; Eds. Blackwell Sciences Ltd., Oxford, **2000**.

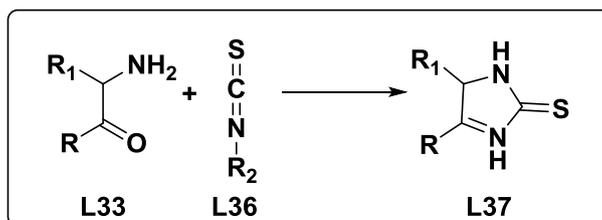


Schéma 15

L'utilisation de dérivés d'α-aminonitrile dans la synthèse de dérivés de l'imidazole fonctionnalisés a été rapportée par Caille et al. La réaction du valéramidocynoacétate d'éthyle en présence de triéthylamine avec des thioalkyles/aryles, suivie d'un traitement par le pentachlorure de phosphore, conduit à la formation des dérivés du 5-thio-1H-imidazole-5-carboxylate d'éthyle.⁷⁵ La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

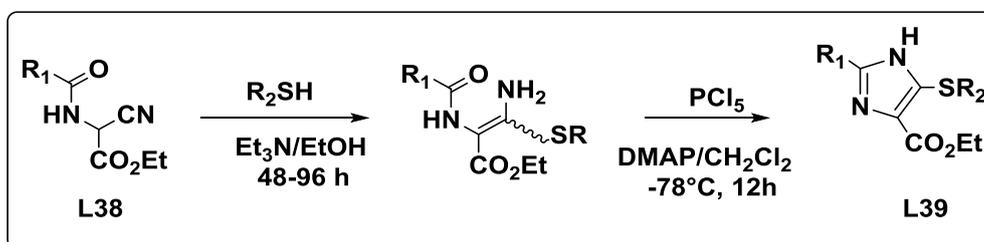


Schéma 16

III.2.2.4 A partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates

Une autre méthode de synthèse des dérivées d'imidazole décrite par M. Yamada et col, par la réaction de dérivés aminés avec 2-isocyano-3-bromoacrylates le mécanisme plausible de cette réaction consiste en une addition de Michael du groupe amino, suivie d'une cyclisation intramoléculaire (attaque nucléophile du groupe isocyanure), avec élimination d'une molécule de HBr. (schéma 17).⁷⁶

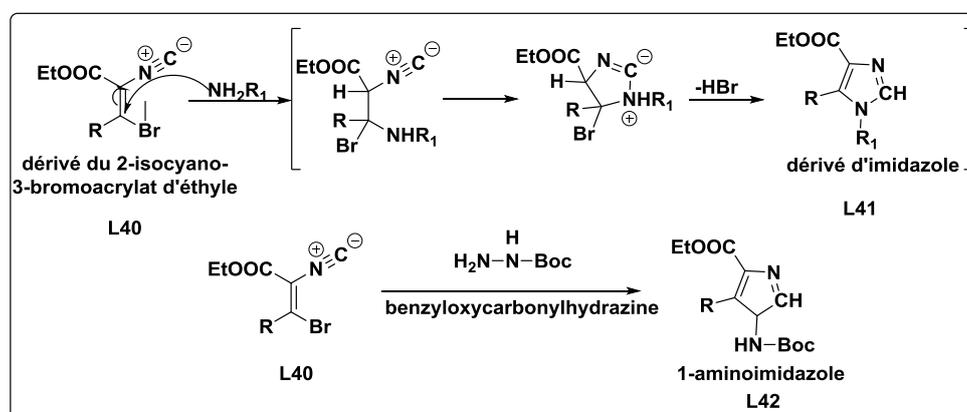


Schéma 17

⁷⁵Caille, J. C.; Didier-laurent S.; Lefrançois, D.; Lelièvre, M. H.; Sury C.; Aszodi, J. Synthesis, **1996**, 635.

⁷⁶M. Yamada, T. Fukui, K. Nunami, Synthesis, **1995**, 1365-1369.

III.2.2.5 A partir d'iminoéthers

La réaction d'iminoéthers avec les amines donne des amidines qui, par cyclisation intramoléculaire, fournissent les 4,5-dihydroimidazoles. Après acidification, on forme l'imidazole.

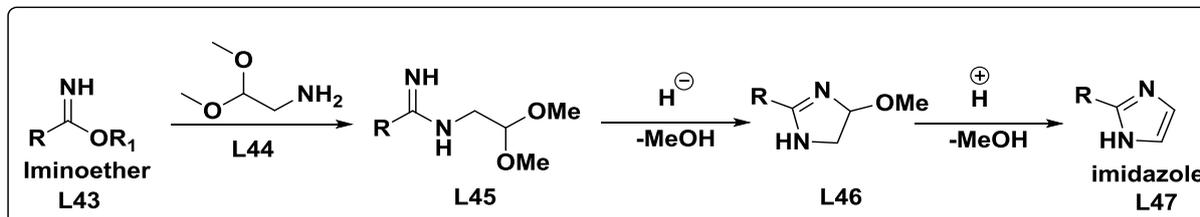


Schéma 18

III.2.2.6 A partir de la diamine

D'autres exemples ont été rapportés dans la littérature concernant la préparation des imidazoles^{77,78} Cette méthodologie décrit le traitement du de dérivés de 1,2-diamine comme réactifs de base.

Knapp, et al.⁷⁹ ont rapporté une méthode de synthèse d'imidazole mettant en jeu nitrile sur le 1,2-diaminoéthane Cette réaction en deux étapes permet d'isoler l'imidazole

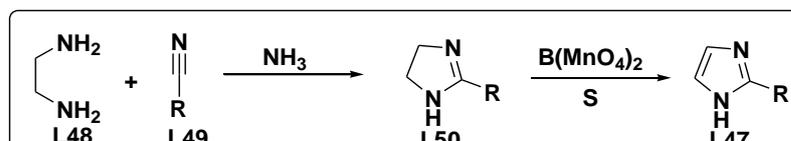


Schéma 19

III.3 Réactivité de l'imidazole

III.3.1 Réactions acido-basiques

Lorsqu'on met l'imidazole avec les acides fort on obtient des sels d'imidazolium qui présente une grande stabilité avec la protonation de l'azote en position 3, ceci donne un système hétérocyclique symétrique, facilement observable en RMN¹H.

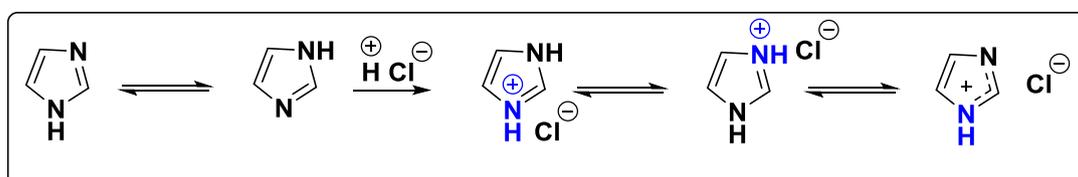


Figure 13

⁷⁷Citerio, L.; Pocar, D.; Stradi. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans1, **1978**, 309-314.

⁷⁸Stradi, R.; Verga. G. Synthesis, **1977**, 688-690.

⁷⁹Hugmey, J. L.; Knapp, S.; Shugan, H. Synthesis, **1980**, 489.

Pour former les sels alcalins. L'anion imidazolyle il faut mettre l'imidazole avec des bases fortes en solution aqueuse tels que les couples NaOH/H₂O, EtONa/EtOH, ou NaH/DMF, ceci conduit aussi à l'obtention d'un système hétérocyclique symétrique,

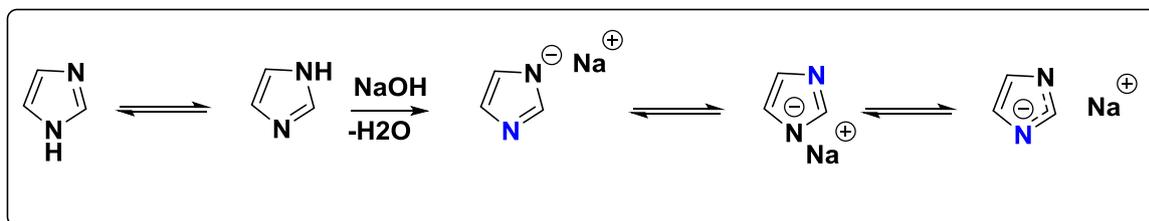


Figure 14

III.3.2 Réaction d'addition sur les azotes du cycle :

III.3.2.1 L'Acylation :

La réaction d'acylation est un processus fondamental et important en synthèse ainsi qu'en chimie industrielle. Alors que la réaction d'acylation nécessite plus que de simples réactions stoechiométriques, quantités d'acide. L'action d'agent d'acylation sur 2 équivalents d'imidazole conduit aux 1-acylimidazole le 2^{ème} équivalent servant à déprotoner le 1-acylimidazolium formé initialement (figure 15).

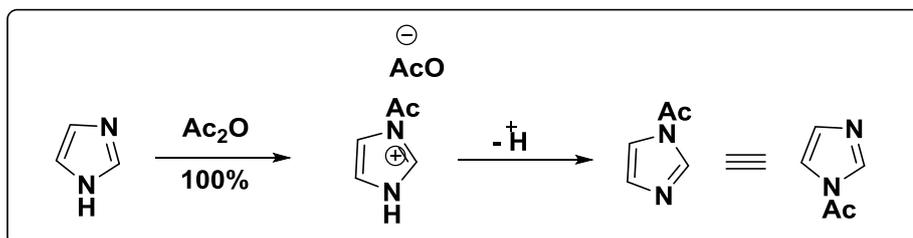


Figure 15

Dans le cas d'un chlorure d'acide, le mécanisme est identique pour la formation du 1-acylimidazole, mais il n'y a pas de réaction supplémentaire (pas de double N-acétylation). Les 1-acylimidazoles ont la propriété d'être très facilement attaqués par les nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle en raison de l'effet électroattracteur du cycle. Ils peuvent donc servir de réactifs d'acylation. L'hydrolyse fournit l'imidazole et l'acide correspondant au groupement acyle.

Le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), composé commercial, utilise doublement cette propriété. Il remplace avantageusement le phosgène (composé très toxique) en raison de sa facilité d'emploi, et il est préparé par action du phosgène sur l'imidazole. Avec les acides, il se forme un 1-acylimidazole, lequel réagit avec les alcools ou les amines pour conduire respectivement à des esters ou à des amides d'où son utilisation en synthèse peptidique.

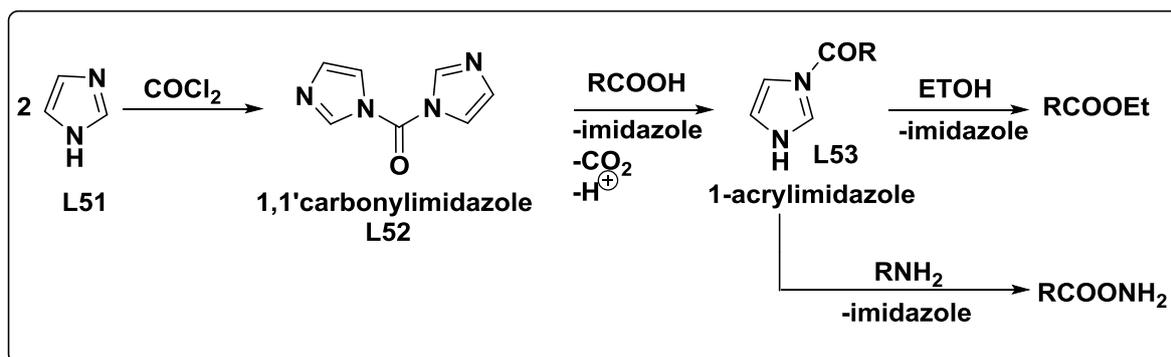


Schéma 20

III.3.2.2 L'alkylation :

Plusieurs méthodes ont été développées pour accéder aux dérivés N-substitués de l'imidazole. La réaction d'alkylation est une des méthodes utilisée pour préparer les dérivés imidazoliques substitués en position N-1 et N-3. Cette réaction est sensible à l'acidité ou la basicité du milieu, l'utilisation de solvants portiques ou aprotiques, ainsi que les effets électroniques et stériques. En effet la réaction de N-alkylation se déroule bien quand elle est réalisée en milieu alcalin dans un solvant organique anhydre tel que CH₃COCH₃, CH₃CN. Les imidazoles monosubstitués en position 4 (ou 5) conduisent par ces réactions, à des mélanges d'isomères di-substitués en positions 1,4 et 1,5. L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma qui suit :

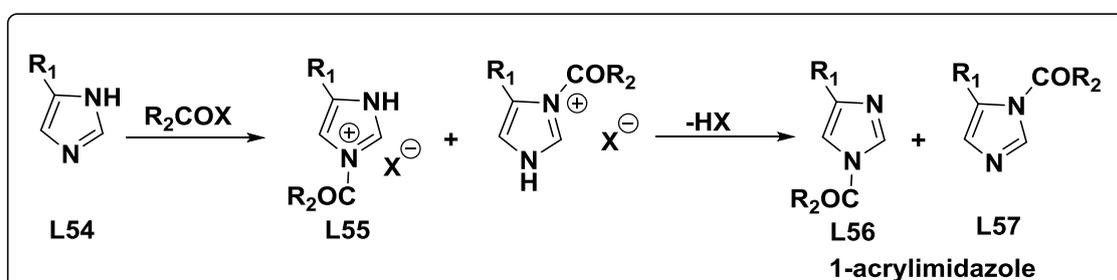


Schéma 21

Les dérivés 2,4(5)-disubstitués est majoritairement acylé en position 1 en raison de l'empêchement stérique (encombrement) par rapport à leurs isomères 1-acylimidazol-2,5-disubstitués. En revanche l'alkylation de 4,5-disubstitués par deux groupes différents donne un mélange d'isomères

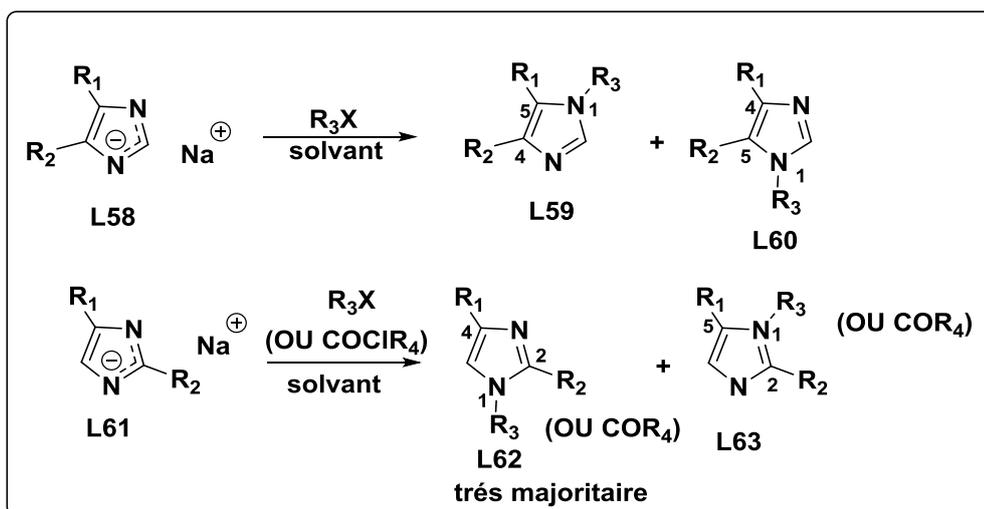


Schéma 22

Lorsqu'on ajoute un agent alkylant à l'imidazole 4-substitué **L64** on aura la formation de l'halogénure de N-alkylimidazolium **L165**. Ce dernier est déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole **L166** avec élimination d'une molécule d'hydracide (HX). L'ajout d'un autre équivalent d'un agent alkylant conduit à un sel de 1,3-dialkylimidazolium **L167** (schéma 23)..

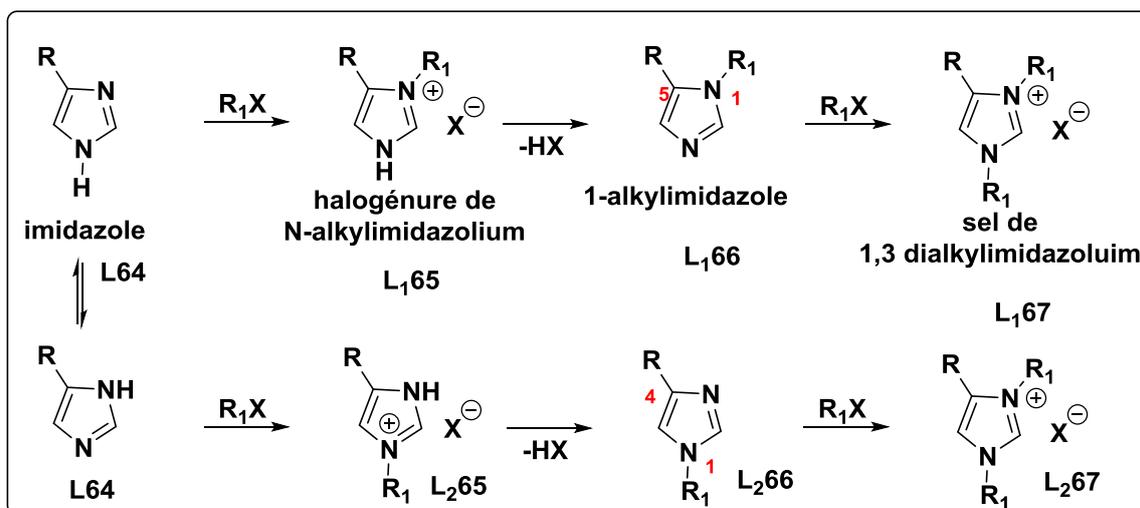


Schéma 23

La synthèse des liquides ioniques à base d'imidazolium (ou de pyridium) s'effectue en deux étapes :

La première consiste en l'addition d'halogénures d'alkyle à des imidazoles **L68** conduit aux halogénures d'imidazolium correspondants⁸⁰ avec de bons rendements. La réactivité des halogénures d'alkyles augmente dans l'ordre : Cl, Br, I.

⁸⁰ Wasserchied, P.; Welton, T. "Ionic Liquids in Synthesis"; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

La seconde étape est une réaction d'échange du contre-ion (réaction de métathèse) dans l'objectif est d'obtenir des composés **L68a** plus stables à l'air et à l'humidité que ne l'étaient les sels d'halogénure.

Les sels les plus utilisés dans la réaction d'échange sont : NaBF_4 , NaPF_6 , $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_3$, $\text{LiOSO}_2\text{CF}_3$.

La protonation d'imidazoles **L51** par un hydracide⁸¹ donne un sel d'imidazolium **L68a** **L68c** correspondant (schéma 24).

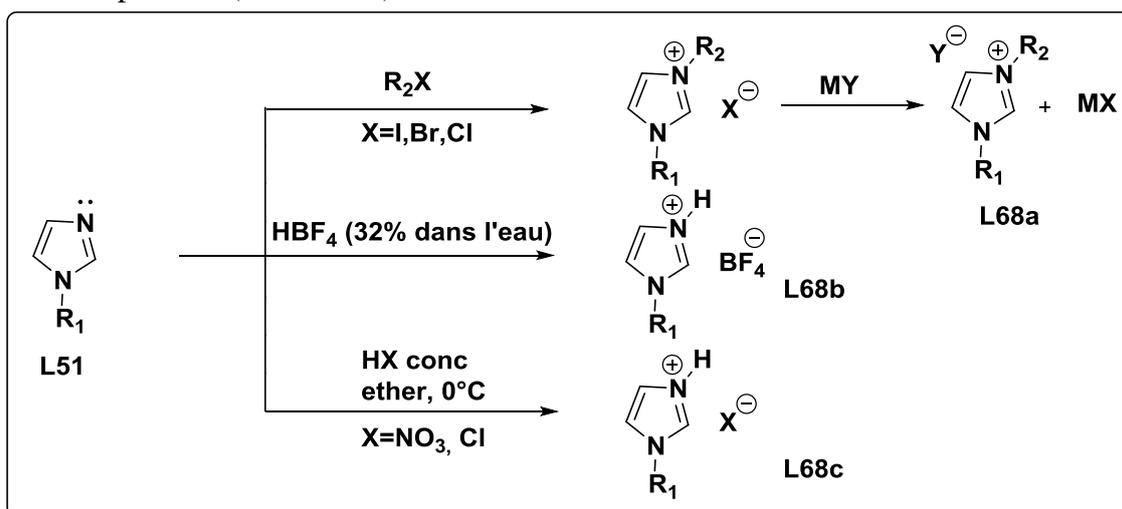


Schéma 24

Cette synthèse a permis de préparer des liquides ioniques stables à l'air et à l'humidité via une réaction de quaternisation d'échange d'ion.⁸²

Ces composés constituent des liquides ioniques, considérés comme des solvants respectueux de l'environnement (solvants verts)⁸³ en raison d'un certain nombre de propriétés physiques et chimiques remarquables telles que : une haute stabilité thermique et chimique, une pression de vapeur négligeable, leur non-volatilité, leur résistance à la flamme, une polarité élevée et leur recyclabilité.

III.3.3 Réaction d'addition sur les carbones du cycle

III.3.3.1 Nitration

La réaction de nitration de l'imidazole a été décrite dès 1919 par Pyman et al⁸⁴ cette réaction peut être réalisée en utilisant l'acide nitrique concentré, en présence de 1% de l'acide

⁸¹ Hesty, C. L. "Room Temperature molten Salts Systems, in Advances in Molten Salt Chemistry"; Ed. Elsevier: Amsterdam, **1983**, Vol. 5, p.185-230

⁸² Wilkes, J. S.; Zaworolko, M. J. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1992**, 965.

⁸³ (a) Tetz, M. T.; Wiesenhoefer, W.; Francio, G.; Leitner, W. Chem. Commun. **2002**, 992; (b) Welton, T. Chem. Rev. **1999**, 99, 2071-2083

⁸⁴ (a) Fargher, R. G.; Pyman, F. L. J. Chem. Soc. **1919**, 115, 217-260; (b) Hazeldine, C. E.; Pyman, F. L.; Wenchester, J. J. Chem. Soc. **1924**, 125, 1431-1441.

sulfurique à 160°C. Ces conditions permettent d'obtenir des rendements élevés de 4(5)-nitroimidazole, L'obtention du dérivé nitré nécessite un traitement par la soude en raison de la formation de l'ion imidazolium.

On notera que le 4(5)-nitroimidazole existe en solution sous 2 formes tautomères en équilibre prototropique et que les conditions d'existence en solution de deux formes ont été étudiées par Grimson et Coll. et par Laviron⁸⁵

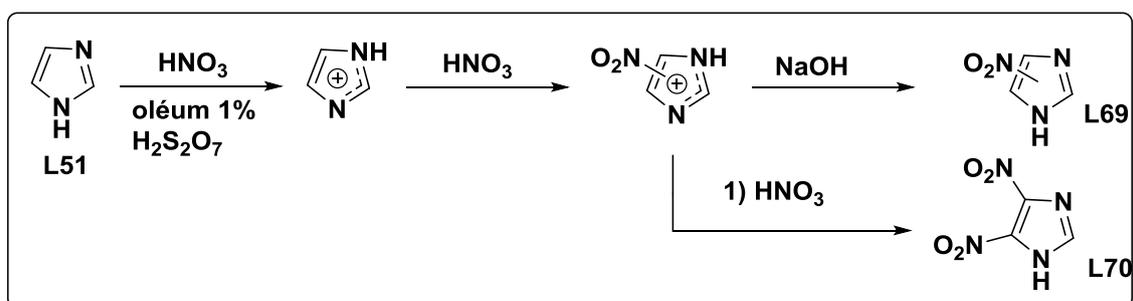


Schéma 25

III.3.3.2 Sulfonation

L'utilisation de l'acide sulfurique, à 160°C, conduit à la sulfonation de l'imidazole en position 4(5), par contre dans le cas du 1-méthylimidazole est sulfoné en général, en position 5 par l'action de l'acide sulfurique à haute température. (Schéma 26).⁸⁶

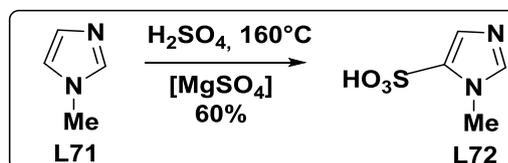


Schéma 26

III.3.3.3 Halogénéation :

L'halogénéation des dérivés d'imidazole fournis des intermédiaires synthétiques essentiels pour la préparation des nouveaux systèmes hétérocycliques condensés avec le noyau imidazole

L'halogénéation des imidazoles et ses dérivés 1-méthylés, par le dibrome dans en milieu acide acétique et en présence d'acétate de sodium, à température ambiante, conduit à la synthèse du 2,4,5-trichloroimidazole. Par ailleurs, l'addition d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du 4(5)- bromoimidazole. De même, l'action du brome dans le

⁸⁵ (a) Grimson, B.; Ridd, J. H.; Smith, B. V. J. Chem. Soc. **1960**, 1352-1356; (b) Laviron, E. Bull. Soc. Chim. Fr. **1963**, 2840-2846.

⁸⁶Erlenmeyer, H.; Kiefer, H. *Helv. Chim. Acta.* **1945**, 28, 985.

diméthylformamide (DMF) en présence de carbonate de potassium, donne un résultat analogue.⁸⁷

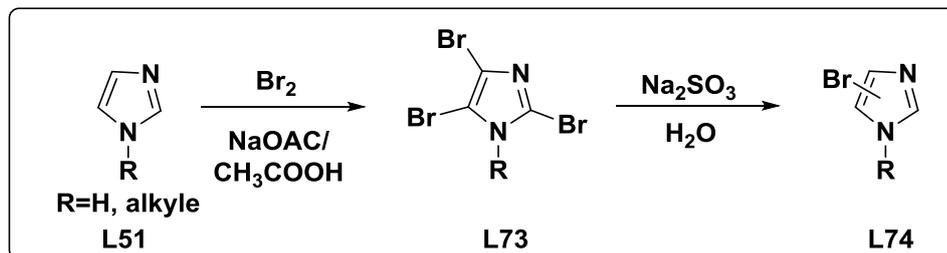


Schéma 27

Les 4(5)-chloroimidazole **175a** sont obtenus à partir de l'action du l'hypochlorite de sodium (NaClO) en présence de NaOH, ou par le N-chlorosuccinimide (NCS) dans le chloroforme (CHCl₃). Par contre l'iode moléculaire (I₂) en milieu alcalin à 0°C, produit le 4,5-diiodoimidazole **175b**, alors qu'à chaud, on aura la substituant de tous les carbones du cycle pour avoir le 2,4,5-triiodoimidazole **175c**. L'action d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du 4(5)-iodoimidazole **175d**. L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma ci-après.

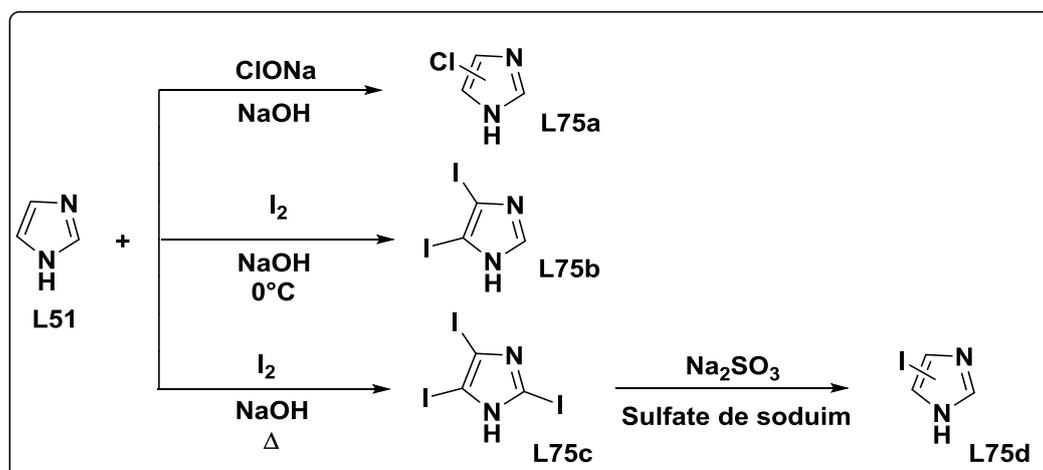


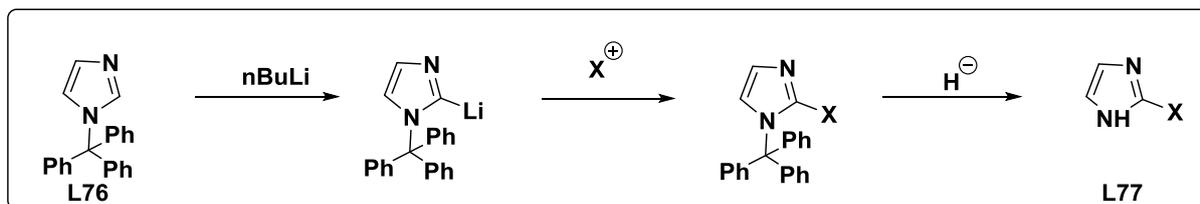
Schéma 28

La préparation du 2-halogénoimidazole est relativement difficile par rapport aux dérivés de 4(5)-halogénoimidazole, cette réaction s'effectue en deux étapes : une « protection » de l'azote par le triphényle permettant d'obtenir le 1-N-triphenylimidazole **L76** (préparé par N-alkylation de l'imidazole).

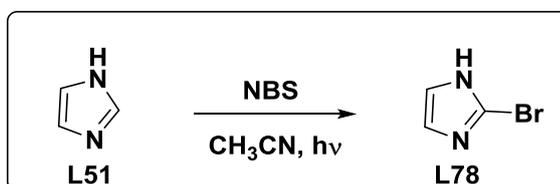
Puis, l'addition de nBuLi/THF à -78° C sur **L76** donne le dérivé lithié suivie de la N-halosuccinimide par N-iodo ou la N-bromosuccinimide, ou pour les dérivés chlorés en présence

⁸⁷Iddon, B.; Lim, B. L. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, **1983**, 735-739.

de l'hypochlorite de t-butyle. Le groupement triphényle est ensuite éliminé en milieu acide chlorhydrique concentré.

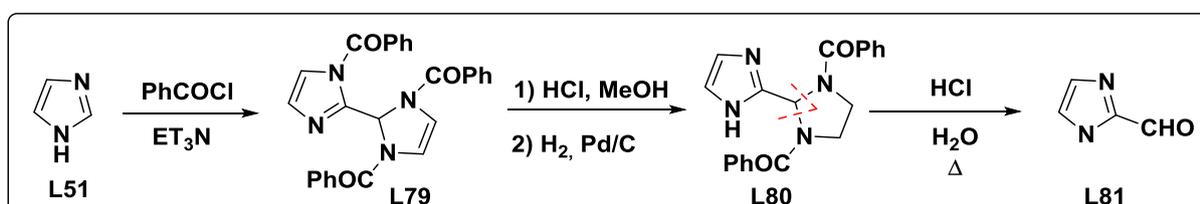


De leur côté, Chhattise, et al.⁸⁸ ont signalé une nouvelle procédure de bromation sélective de 1H-imidazole en position 2. La réaction consiste à faire réagir l'imidazole et la NBS dans l'acétonitrile sous irradiation photochimique ($h\nu$). La réaction conduite sous atmosphère inerte (N_2) donne un bon rendement.



III.3.3.4 Réaction d'acylation⁸⁹

L'accès aux dérivés 1-acylimidazole, est relativement facile, par contre l'acylation sélective en position 2 nécessite au préalable une réaction de benzylation préalable en présence de NEt_3 (formation de composé bi-cyclique), par ce que La réaction de Friedel et Crafts n'est pas possible sur l'imidazole, car les acides de Lewis qui la catalysent réagissent avec les atomes d'azote basiques. Le composé bi-cyclique **L79** synthétisé subit d'une hydrolyse acide/hydrogénation catalytique, permet de réduire la liaison carbone-azote du cycle imidazole, et la double liaison du second cycle portant les deux groupes benzoyles. L'action de l'acide chlorhydrique à chaud qui s'en suit, fournit l'imidazole-2-carbaldéhyde (shema 31).



⁸⁸Chhattise, P. K.; Ramaswamy, A. V.; Waghmode, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 189.

⁸⁹Milcent, R. ; Chau, F. "Chimie organique hétérocyclique"; EDP sciences, **2003**, pp. 529-532.

Une autre méthode de synthèse sélective de 2 acylimidazole décrite par Bastiaansen et coll.⁹⁰ Cette réaction consiste le passage par un ylure, les 1-alkylimidazoles peuvent être benzoylés en position (shema 32).

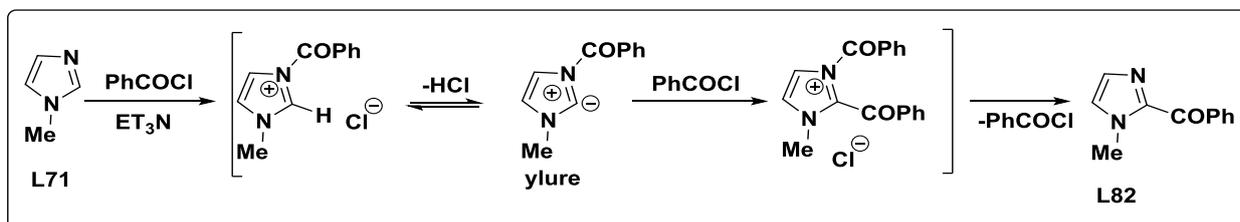


Schéma 32

La réaction du formaldéhyde avec l'imidazole, en tube scellé, donne un mélange de 2 hydroxyméthylimidazole et de 2,4,5- trihydroxyméthylimidazole, cette réaction est sensible à la présence de groupements alkyles et leurs positions respectives sur le cycle imidazole, en effet pour les 4(5)- alkylimidazoles, l'introduction du groupement hydroxyméthyle se fera en position 5(4), alors que pour les 1,5-dialkylimidazoles l'incorporation se fera en position 2 (schema 33).

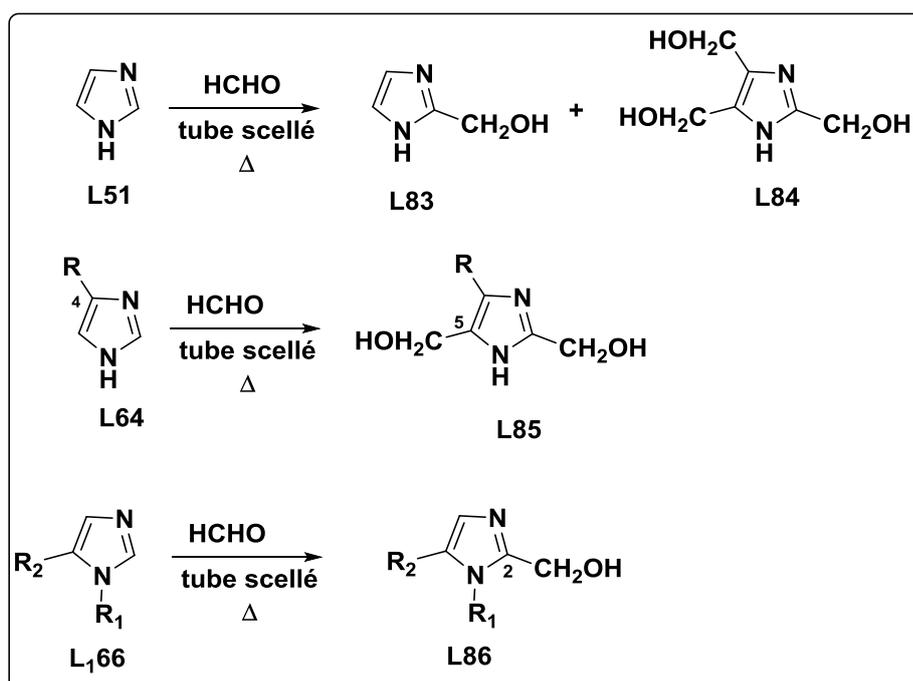


Schéma 33

III.3.3.5 Réaction d'alkylation

La synthèse d'une variété de 2-alkylimidazole (shéma 34) est obtenue avec une bonne régiosélectivité et avec des rendements élevés par l'addition de n.butyllithium dans l'éther sur

⁹⁰ Bastiaansen, L. A. M.; Godefroi, E. F. *Synthesis*, **1978**, 675-676.

l'imidazole N-protégé, suivie par l'addition de réactifs électrophiles permettant la préparation d'imidazoles 1,2-disubstitués. La lithiation de ce dernier conduit à la substitution en position 5

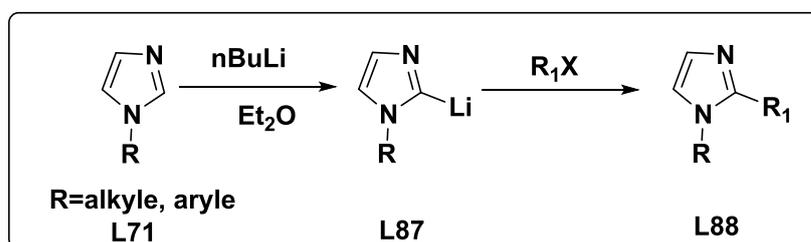


Schéma 34

L'alkylation de 1H-imidazole **L51** consiste d'abord à protéger l'atome d'azote de l'imidazole porteur de l'hydrogène par divers groupes comme le groupe triéthyle, phénylsulfonyle ou triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM) pour avoir le produit **L88**, la lithiation puis introduction l'électrophile (addition de RX) avant de procéder à la déprotection de l'azote au produit **L88** conduit à la préparation de 2-substitué-1H-imidazoles.^{91,78}

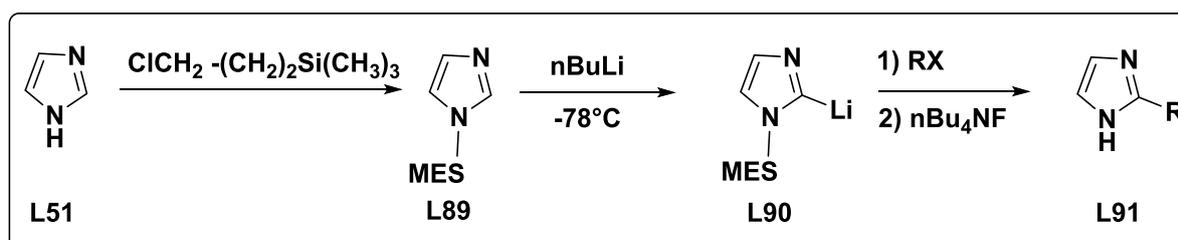


Schéma 35

On notera cependant que les imidazoles substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatiques sont obtenus par le palladium comme catalyse (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille, Negishi, Heck),⁹² dans ce cadre Heck et al ont réalisé le couplage entre l'acrylate de méthyle et le 5-bromo-1-méthyl-2-thiophénylimidazole en présence de tétrakis (triphénylphosphino) palladium dans le DMF.⁹³

⁹¹Bastiaansen, L. A. M.; Godefroi, E. F. *Synthesis*, **1978**, 675.

⁷⁸Milcent, R.; Chau, F. "Chimie organique hétérocyclique"; EDP sciences, **2003**, pp. 529-532.

⁹²(a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470; (b) Sonogashira, K. J. *Organomet.Chem.* **2002**, 653, 46-49; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem.Soc.Rev.* **2011**, 40, 5084-121; (d) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.

⁹³Suschitzky, H.; Scriven, E.F.V. "Progress in Heterocyclic Chemistry"; Ed. Pergamon, Elsevier, Oxford. **1989**, Vol. 1.

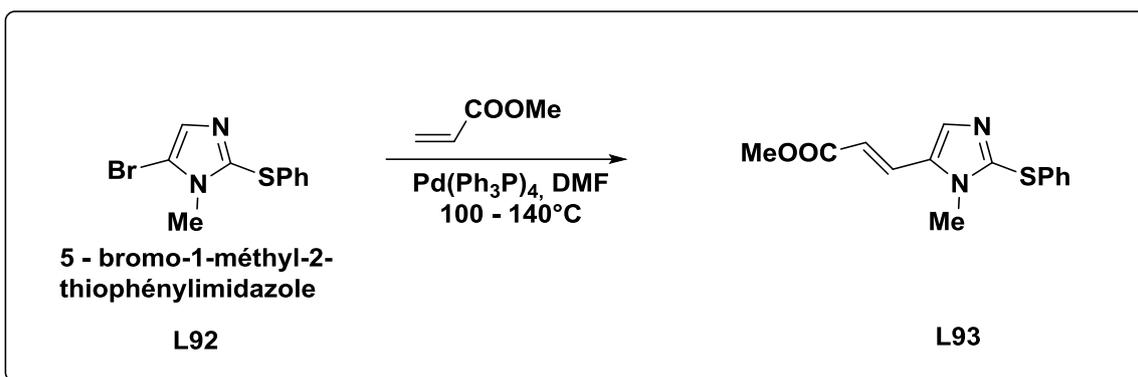


Schéma 36

Ainsi, les travaux de Li et Cribble⁹⁴ ont décrit que couplage de l'imidazole avec les composés azoïques est permises dans un milieu alcalin en présence de la soude via l'anion imidazolyle, et se font très facilement (schéma 37). Aucune réaction n'a lieu avec les N-alkylimidazoles.

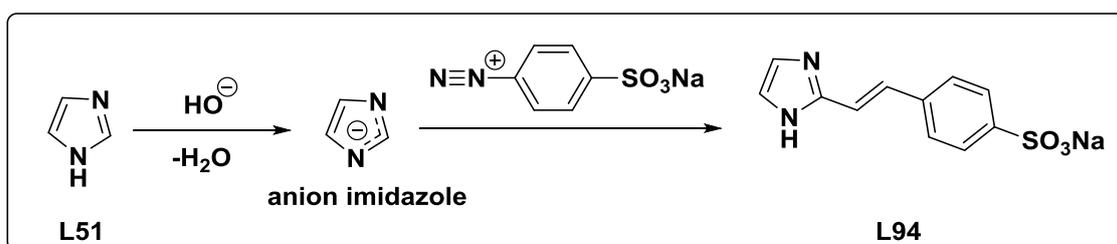


Schéma 37

La préparation de 1-méthyl-2-phénylimidazole **L93** est effectuée par l'introduction du groupement alkyle (aryle) en utilisation la réaction radicalaire qui consiste à mettre le 1-méthylimidazole avec le peroxyde de benzoyle dans l'acide acétique à ébullition, le même composé est majoritairement formé, mais il est accompagné du 1-méthyl-5-phénylimidazole **L97** et du 1-méthyl-4-phénylimidazole **L98**, Lorsque le 1-méthylimidazole est utilisé comme solvant.

⁹⁴Li, J. J.; Cribble, G. W. Tetrahedron Organic Chemistry Series, **2000**, Vol. 20.

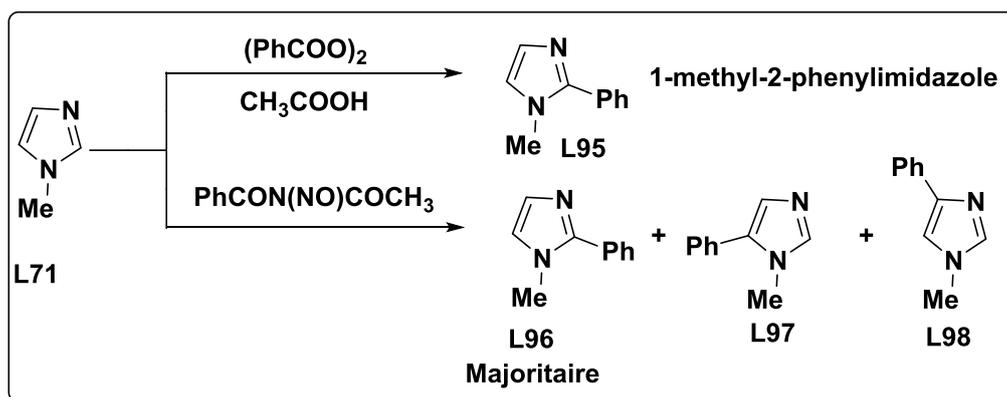


Schéma 38

En 2001, Krakowiak⁹⁵, E et al ont rapporté une bonne régiosélectivité de l'alkylation en position 2 de l'imidazole ou à ses dérivés substitués en position 1. Grâce à l'utilisation d'acide carboxylique, de nitrate d'argent et de persulfate d'ammonium, En outre, les groupe tertibutyle ou l'isopropyle, donne des rendements supérieurs à 80%.

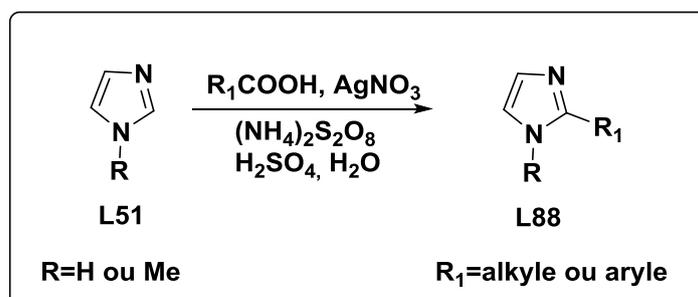


Schéma 39

III.3.4 Réaction d'addition nucléophile

Le traitement du 2-bromo-4,5-diphénylimidazole avec l'ion hydroxyde dans des conditions plus dures (300°C), conduit avec un bon rendement à l'imidazolin-2-one.

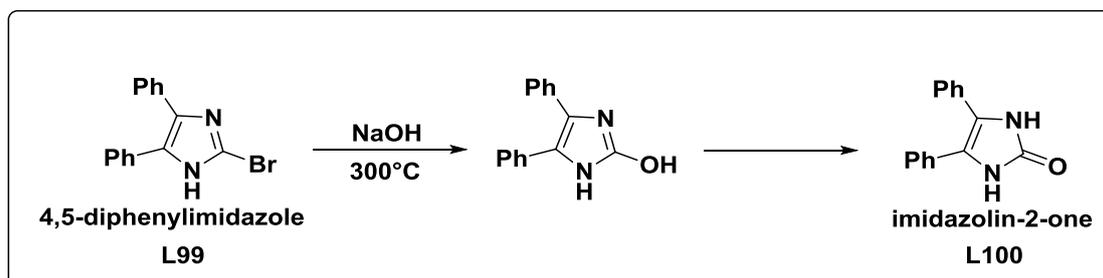


Schéma 40

⁹⁵Krakowiak, E. K.; Reed, M.; Izatt, M.; Bradshaw, J. S. J. Heterocycl.Chem. **2001**, 36, 1239-1468.

Dans des conditions moins dures on peut accéder aux 2-imidazolinones (2-imidazothiones) par une réaction de substitution nucléophile de l'atome d'halogène en position 2 de dérivés de l'imidazole par un ion hydroxyde (ou thiolate).

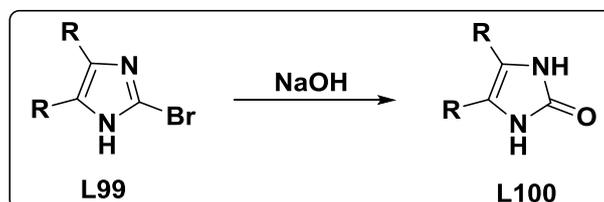


Schéma 41

La même stratégie de synthèse a été adoptée par Fuhrhop, pour préparer conduit à un dérivé de 2-aminoimidazole à partir de la réaction de l'addition d'une amine secondaire comme la pipéridine au dérivé halogéné à température élevée (200°C), Cette réaction se trouve faciliter par la présence de groupes électroattracteurs en position 4 et/ou 5, qui se traduit par une augmentation du caractère électrophile du carbone C-2. L'amination directe par la réaction de Chichibabin n'est pas possible.⁹⁶

III.4 Réduction, l'oxydation et la catalyse :

La réduction catalytique de 4,5-diphénylimidazole, par HNO₃ (1 à 2 moles) dans AcOH (1.0 éq.) durant 4 heures provoque la destruction du noyau imidazole et sa conversion en benzyle.⁹⁷ Cette destruction est due à la sensibilisation de l'imidazole aux agents oxydants classiques. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

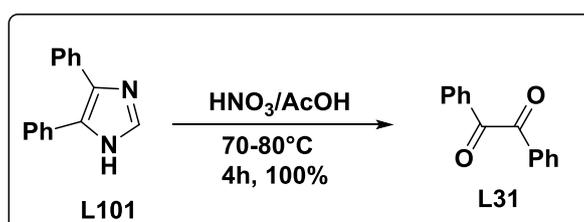


Schéma 42

Les dérivés de l'imidazole sont considérés comme des intermédiaire clés en synthèse organique et biochimique. Elles sont largement utilisées dans la synthèse de nouvelle molécules hétérocycliques elles ont prouvé leur efficacité dans les réactions catalytiques dont l'hydrolyse des esters par exemple, deux mécanismes sont possibles (schéma 43).

Le caractère amphotère de l'imidazole est apparu bien dans cette réaction en effet, le caractère basique de l'imidazole intervient dans le premier cas via l'activation d'une molécule

⁹⁶Fuhrhop, J.; Penzlin, G. "Organic Synthesis"; 2nd ed. Eds. VCH, Weinheim, Germany, **1994**.

⁹⁷Yagovkin, A.Y.; Bakibaev, A. A. Chem. Heterocycl. Compd. **1995**, 31, 1474.

d'eau, alors que le caractère nucléophile est invoqué dans une attaque directe de l'ester conduisant à un 1-acylimidazole, qui après hydrolyse régénère l'imidazole avec formation de l'acide carboxylique dérivé de l'ester. Lorsque le groupe alcoolate de l'ester est un bon nucléofuge, la catalyse nucléophile prédomine, et dans le cas contraire c'est la catalyse basique qui devient effective.⁹⁸

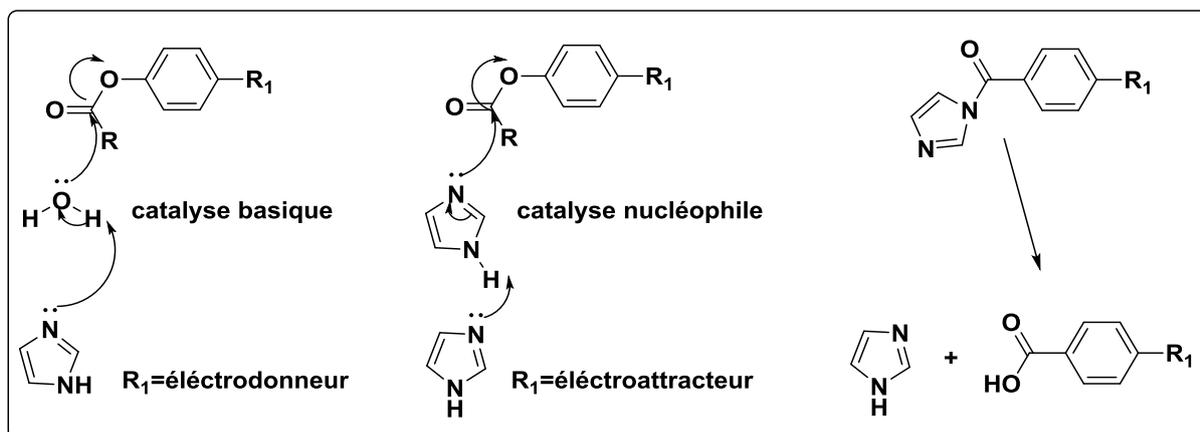


Schéma 43

Ces données bibliographiques montrent bien l'intérêt biologique et chimique des dérivés de l'imidazole. Nous exposerons dans ce qui suit les résultats obtenus dans la synthèse des dérivés d'imidazoles originaux, à partir des matériaux précurseurs facilement accessibles, et par l'utilisation de réaction chimique telle que la N-alkylation et la réactivité de ces structures imidazoliques, vis-à-vis des agents d'aryle acétonitrile. L'objectif recherché est la préparation de nouveaux dérivés substitués à propriétés pharmacologiques potentielles.

IV Etude comparative de la réaction d'alkylation des imidazoles

IV.1 Alkylation de 4-Nitroimidazole :

Pour l'alkylation du 4-nitroimidazole **1**, nous avons utilisé plusieurs agents alkylants dans différentes conditions opératoires (base, solvant et température). Dans tous les cas, nous obtenons un seul produit alkylimidazole **2a-i** (Schéma 44). Nous rapportons dans les tableaux 1 et 2, les conditions opératoires utilisées pour chaque réactif alkylant ainsi que les rendements des dérivés N-alkylés de 4-nitroimidazole.

⁹⁸Voet, D. Voet, J. "Biochimie"; 2ème ed.; Eds. De Boeck-Université, Bruxelles, 1998.

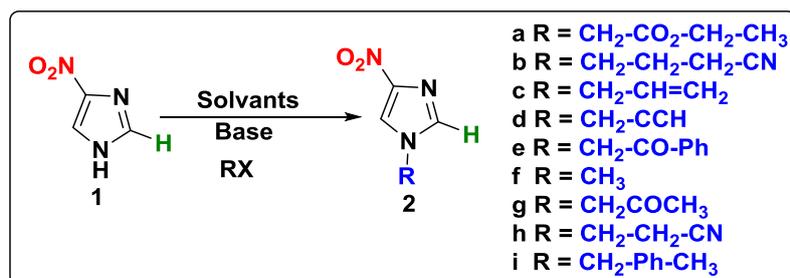


Schéma 44

Les structures des dérivés N-alkylés de la 4-nitroimidazole **2a-i** ont été identifiées grâce à la RMN¹H, RMN¹³C, DEPT et l'analyse cristallographique.

Tableau 1 : Etude de l'alkylation du 4-nitroimidazole à température ambiante.

Produit	Agent alkylant	Base	Rdt selon le solvant (%)			Time (h)	T°C
			DMSO	DMF	Acétonitrile		
2a	Bromoéthylacétate d'éthyle	K ₂ CO ₃	40%	35%	50%	8	ta
		KOH	30%	36%	48%		
2b	4-bromobutanitrile	K ₂ CO ₃	32%	40%	46%	7	ta
		KOH	20%	30%	34%		
2c	bromure d'Allyl	K ₂ CO ₃	12%	20%	40%	9	ta
		KOH	12%	20%	38%		
2d	bromure de Propargyl	K ₂ CO ₃	20%	25%	40%	8	ta
		KOH	15%	16%	25%		
2e	bromoacétophénone	K ₂ CO ₃	40%	48%	60%	6	ta
		KOH	20%	35%	40%		

Les rendements des produits alkylés sont déterminés après purification par chromatographie.

Les résultats du tableau 1 montrent que l'alkylation du 4-nitroimidazole en présence de K₂CO₃ comme base dans l'acétonitrile donne des rendements meilleurs par rapport aux autres conditions : K₂CO₃/DMSO, K₂CO₃/DMF, KOH/DMSO, KOH/DMF et KOH/acétonitrile. Les rendements sont faibles en présence de KOH comme base dans DMF, DMSO et acétonitrile.

Pour étudier l'influence de la température sur la réaction de l'alkylation, nous avons réalisé la réaction d'alkylation de 4-nitroimidazole avec plusieurs agents alkylants dans les conditions précédents (Tableau 2).

Tableau 2 : Etude de l'alkylation du 4-nitroimidazole au chauffage.

Produit	Agent alkylant	Base	Rdt selon le solvant (%)			Temps (h)	T°C
			DMSO	DMF	Acétonitrile		
2a	Bromoéthylacétate d'éthyle	K ₂ CO ₃	56%	45%	85%	1	60
		KOH	43%	53%	62%		
2b	4-bromobutanitrile	K ₂ CO ₃	38%	41%	54%	1,5	60
		KOH	28%	36%	44%		
2c	bromure d'Allyl	K ₂ CO ₃	47%	60%	74%	3	60
		KOH	35%	48%	61%		
2d	bromure de Propargyl	K ₂ CO ₃	43%	59%	66%	3	60
		KOH	38%	42%	50%		
2e	bromoacétophenone	K ₂ CO ₃	51%	66%	84%	1	60
		KOH	32%	40%	53%		

A l'examen du tableau 2, nous avons remarqué que le chauffage de la réaction à une température de 60°C a amélioré nettement les rendements des produits obtenus dans toutes les conditions. L'alkylation dans l'acétonitrile comme solvant et en présence de K₂CO₃ conduit aux dérivés N-alkylés de l'imidazole avec de bons rendements (66-85%). La température a aussi influencé sur la cinétique de la réaction d'alkylation. Les réactions durant d'une heure à trois heures.

Etude cristallographique

Outre les analyses spectroscopiques certains de nos produits ont été confirmés grâce à l'analyse cristallographique.

Les structures cristallines sont résolues par des méthodes directes et raffinées avec des carrés minimaux de matrice complète sur F2 en utilisant SHELXS-2018 et SHELXL-2018, respectivement. Les données cristallographiques et les résultats de raffinement de ces structures sont énumérés dans les tableaux 3 et 4. Un seul anneau à cinq chaînons (figure 16 et 17).

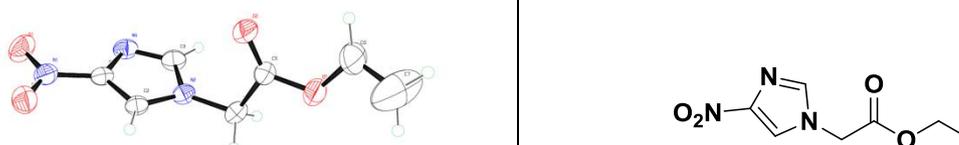


Figure 16: Diagramme ORTEP de la structure du composé 2a

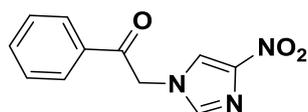
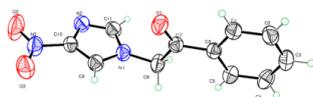


Figure 17: Diagramme ORTEP de la structure du composé 2g

Dans les figures ci-dessous, nous présentons quelques exemples de spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT des composé 2a et 2f.

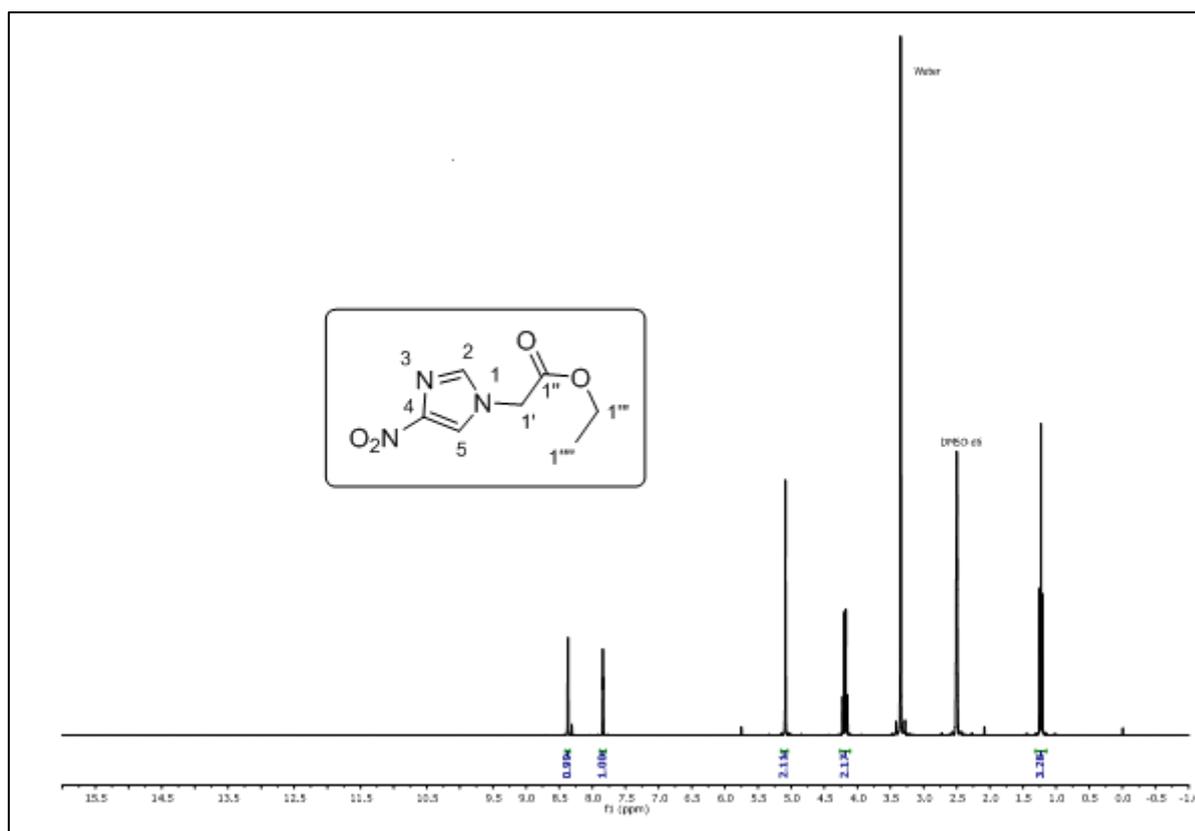


Figure 18: Spectre RMN¹H du composé 2a

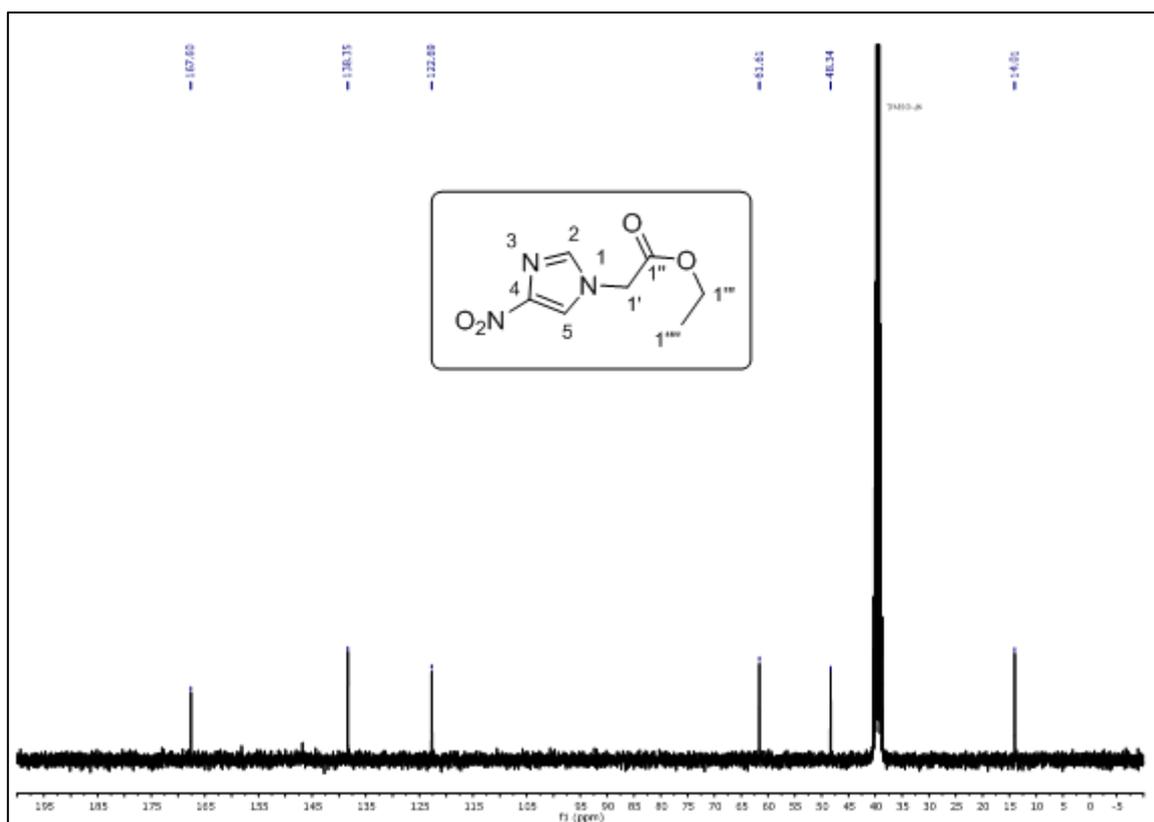


Figure 19: Spectre RMN ^{13}C du composé 2a

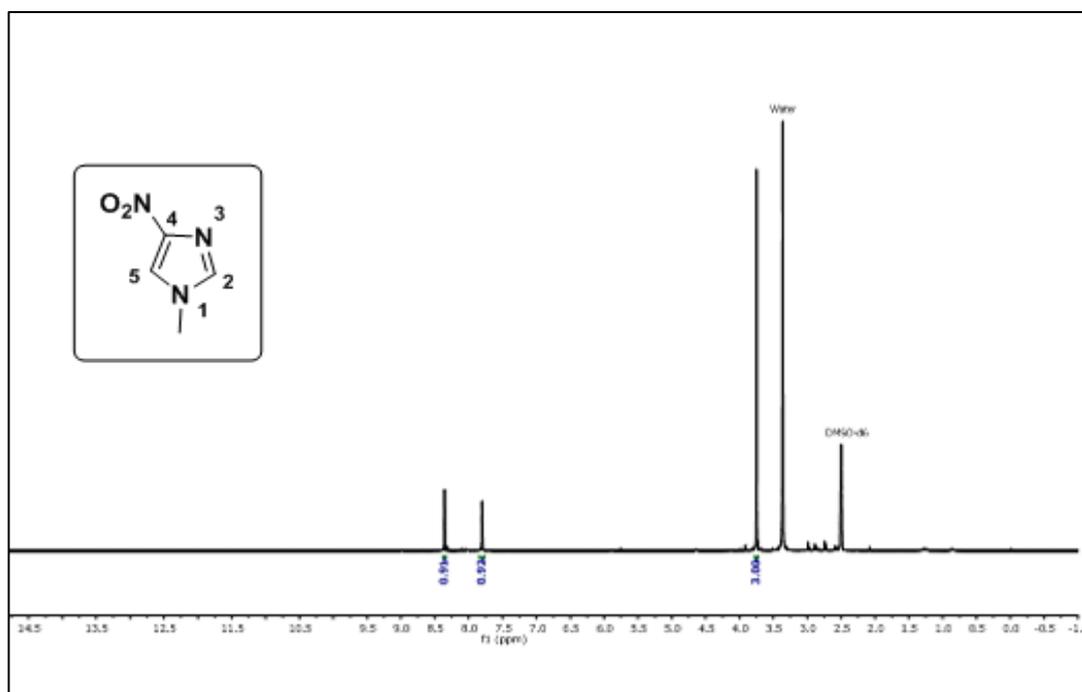
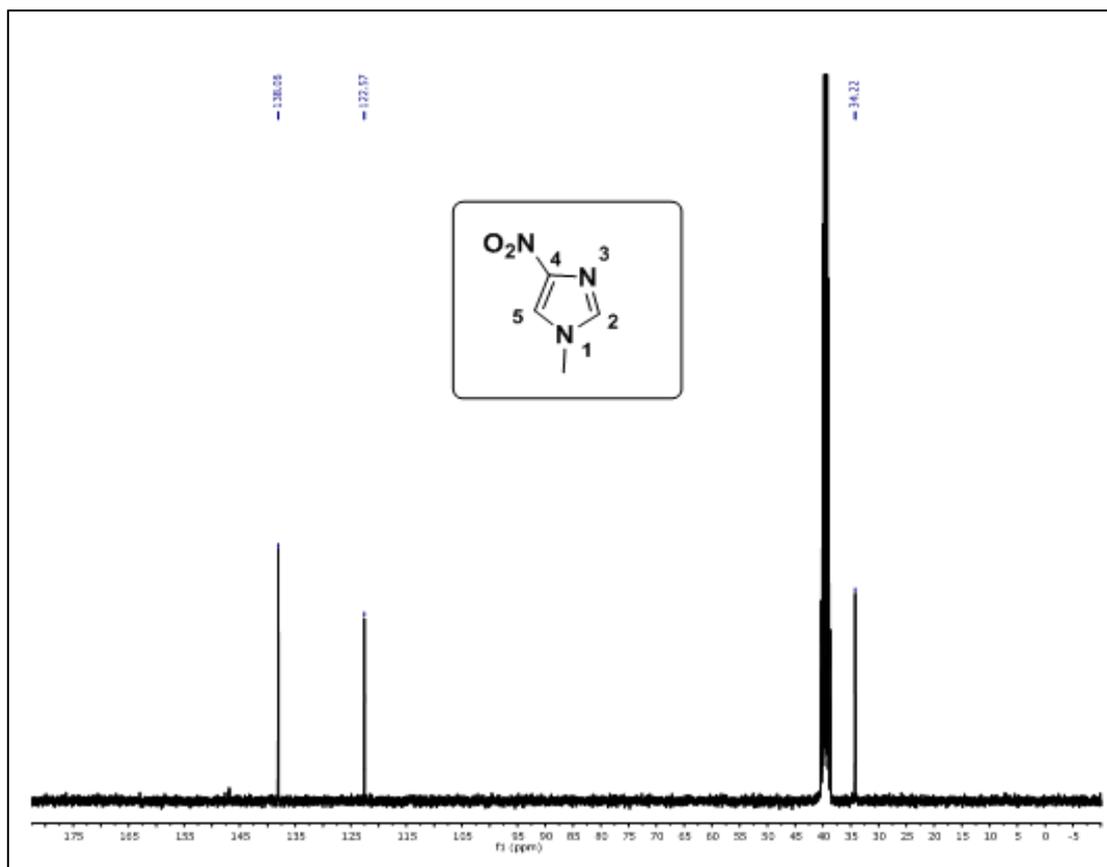


Figure 20: Spectre RMN ^1H du composé 2f


 Figure 21: Spectre RMN¹³C du composé 2f

IV.2 Alkylation de 2-méthyl-5-nitroimidazole

Pour l'alkylation du 2-méthyl-5-nitroimidazole **3**, nous avons utilisé aussi plusieurs agents alkylants dans différentes conditions opératoires (base, solvant et température). Dans tous les cas nous obtenons un seul produit alkylimidazole **4a-h** (Schéma 45). Nous rapportons dans les tableaux 3 et 4 les conditions opératoires utilisées pour chaque réactif alkylant ainsi que les rendements des dérivés N-alkylés de 5-nitroimidazole.

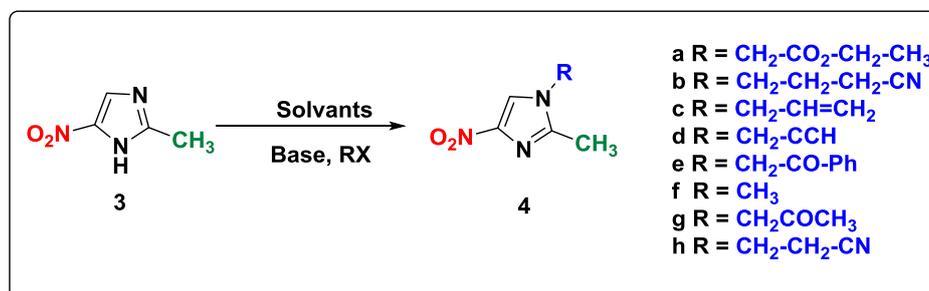


Schéma 45

Les structures des N-alkyl-5-nitroimidazoles **4a-h** sont confirmées par des données spectrales RMN¹H, ¹³C et DEPT.

Tableau 3 : Etude de l'alkylation du 5-nitroimidazole à la température ambiante.

Produit	Agent alkylant	Base	Rdt selon le solvant (%)			Temps (h)	T°C
			DMSO	DMF	Acétonitrile		
4a	Bromoéthylacétate d'éthyle	K ₂ CO ₃	41%	40%	56%	6	ta
		KOH	41%	45%	50%		
4b	4-bromobutanitrile	K ₂ CO ₃	41%	40	56%	8	ta
		KOH	35%	38%	48%		
4c	bromure d'Allyl	K ₂ CO ₃	30%	24%	44%	8	ta
		KOH	36%	40%	40%		
4d	bromure de Propargyl	K ₂ CO ₃	23%	20%	40%	8	ta
		KOH	12%	12%	28%		
4e	bromoacétophénone	K ₂ CO ₃	54%	65%	67%	7.5	ta
		KOH	26%	38%	41%		

A la température ambiante on constate que dans le cas du 5-nitroimidazole l'effet de la base influence légèrement sur le rendement sauf le cas de propargyle où le rendement ne dépasse pas 28% avec KOH par contre avec K₂CO₃ il est de 40% dans l'acétonitrile comme solvant. Les rendements des produits N-alkylés sont meilleurs dans l'acetonitrile en presence de K₂CO₃ par rapport à l'utilisation des autres conditions.

Tableau 4 : Etude de l'alkylation du 5-nitroimidazole au chauffage.

Produit	Agent alkylant	Base	Rdt selon le solvant (%)			Temps (h)	T°C
			DMSO	DMF	Acétonitrile		
4a	Bromoéthylacétate d'éthyle	K ₂ CO ₃	80%	88%	96%	1	60
		KOH	70%	81%	90%		
4b	4-bromobutanitrile	K ₂ CO ₃	78%	80%	85%	1	60
		KOH	60%	68%	78%		
4c	bromure d'Allyl	K ₂ CO ₃	46%	49%	75%	8	60
		KOH	36%	40%	62%		
4d	bromure de Propargyl	K ₂ CO ₃	40%	44%	75%	8	60
		KOH	20%	18%	62%		
4e	bromoacétophenone	K ₂ CO ₃	73%	86%	91%	0.5	60
		KOH	55%	60%	74%		

A température de 60°C les dérivés N-alkylés de 5-nitroimidazole sont obtenus avec de bons rendements, en particulier dans le cas de l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant en

présence de K_2CO_3 . L'excellent rendement est obtenu dans le cas de la réaction de 5-nitroimidazole avec le bromoéthylacetate d'éthyle, le dérivé N-alkylé est isolé avec un rendement de 96%.

Ces résultats montrent que la position du groupement nitro et les conditions opératoires utilisés (solvant, base et température) joue un rôle important au niveau de l'alkylation des nitroimidazoles. Avec le 4-nitroimidazole, on observe une régiosélectivité de l'alkylation en N-1 et avec 2-méthyl-5-nitroimidazole, l'alkylation est réalisé en N-3 de l'imidazole. Les meilleurs rendements de l'alkylation sont obtenus en utilisant les conditions suivantes : CH_3CN , K_2CO_3 et température de $60^\circ C$.

Pour obtenir des informations sur l'influence d'un agent alkylant en position 3 de 2-méthyle-5-nitroimidazole, nous avons collecté les déplacements chimiques de RMN ^{13}C de quelques composés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Données RMN ^{13}C du 5-nitroimidazole et ses dérivés.

Composé	Substituant	Déplacement chimique (δ) ppm			
		C ₂	C ₄	C ₅	CH ₃
3	H	145,17	119,45	147,28	14,99
4a	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	145,45	122,13	147	12,84
4c	CH ₂ =CH-CH ₂	144,9	130,9	138,9	12,89
4d	HCCCH ₂	145,45	122,13	122,14	13,06
4e	Ph-CO-CH ₂	145,79	134,50	146,62	12,88
4f	CH ₃	145,8	123,49	145,9	12,87

On constate que le déplacement chimique de l'atome C2 du cycle est moins influencé, par contre le déplacement chimique du carbone C4 dépend de la nature du substituant, il varie entre 119,45, pour le produit non alkylé, et 134,5 dans le cas de l'agent alkylant bromoacétophenone. Aussi, le déplacement chimique du C5 est sensible à l'agent alkylant ; il varie entre 122,14 et 147,28. Enfin, le déplacement chimique de l'atome de carbone du méthyle est compris entre 12,84 et 14,99 ppm.

Etude cristallographique

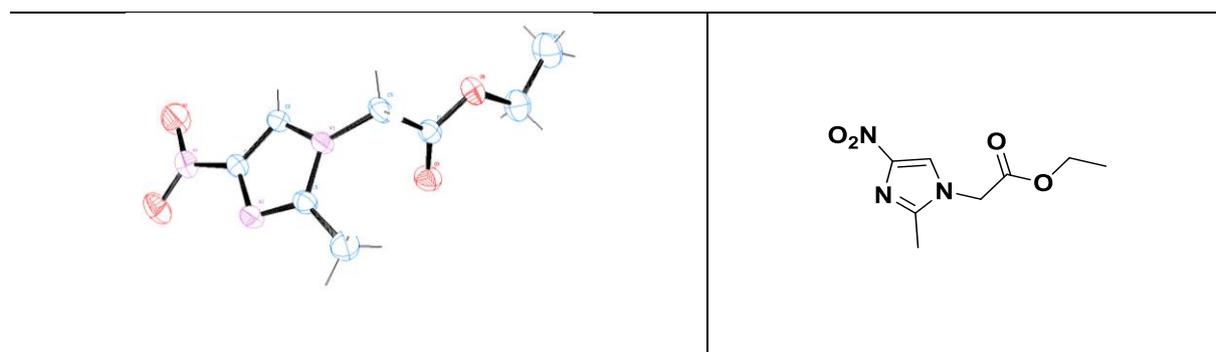
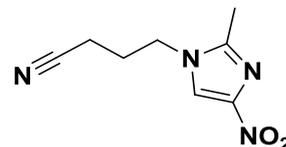
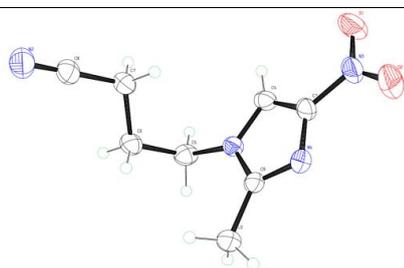


Figure 22: Diagramme ORTEP de la structure du composé 4a

Tableau 6: Données crystallographiques et résultats du raffinement de la structure cristalline du composé 4f

$C_8H_{11}N_3O_4$ (4f)	$F(000) = 480$
$M_r = 213.20$	$D_x = 1.415 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 4.4793 (6) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2802 reflections
$b = 10.3596 (6) \text{ \AA}$	$\theta = 2.2\text{--}29.06^\circ$
$c = 21.5724 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
	$T = 296 \text{ K}$
$V = 1001.04 (08) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.13 \times 0.12 \times 0.10 \text{ mm}$
Bruker X8 APEX II Diffractometer	23416 measured reflection
Radiation source: fine-focus sealed tube	2802 independent reflections
Graphite monochromator	2488 reflections with $I > 2\sigma(I)$
ϕ and ω scans	$R_{int} = 0.040$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)	$\theta_{max} = 29.06^\circ$, $\theta_{min} = 2.2^\circ$
$T_{min} = 0.0635$, $T_{max} = 0.746$	$h = -6 \rightarrow 6$
14029 measured reflections	$k = -11 \rightarrow 14$
Refinement on F^2	$l = -29 \rightarrow 29$
Least-squares matrix: full	0 restraints
	Hydrogen site location: difference fourier map neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.100$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0574P)^2 + 0.0658P]$
	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.06$	$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.001$
2802 reflections	$\Delta)_{max} = 0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
137 parameters	$\Delta)_{min} = -0.15 \text{ e \AA}^{-3}$

**Figure 23: Diagramme ORTEP de la structure du composé 4b**

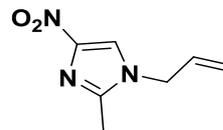
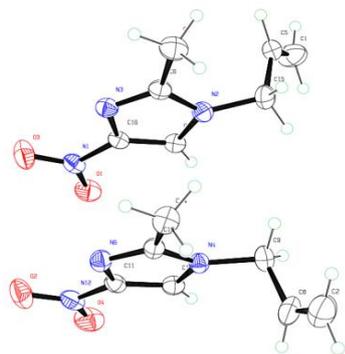


Figure 24: Diagramme ORTEP de la structure du composé 4c

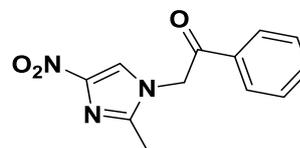
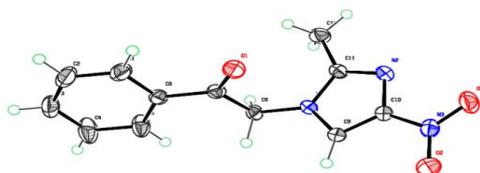


Figure 25: Diagramme ORTEP de la structure du composé 4e

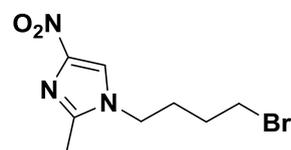
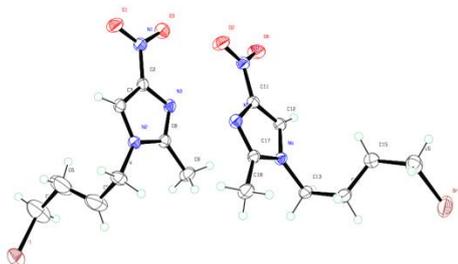


Figure 26: Diagramme ORTEP de la structure du composé 4k

Nous rapportons ci-dessous quelques exemples de spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT des composés 4a, 4d et 4e.

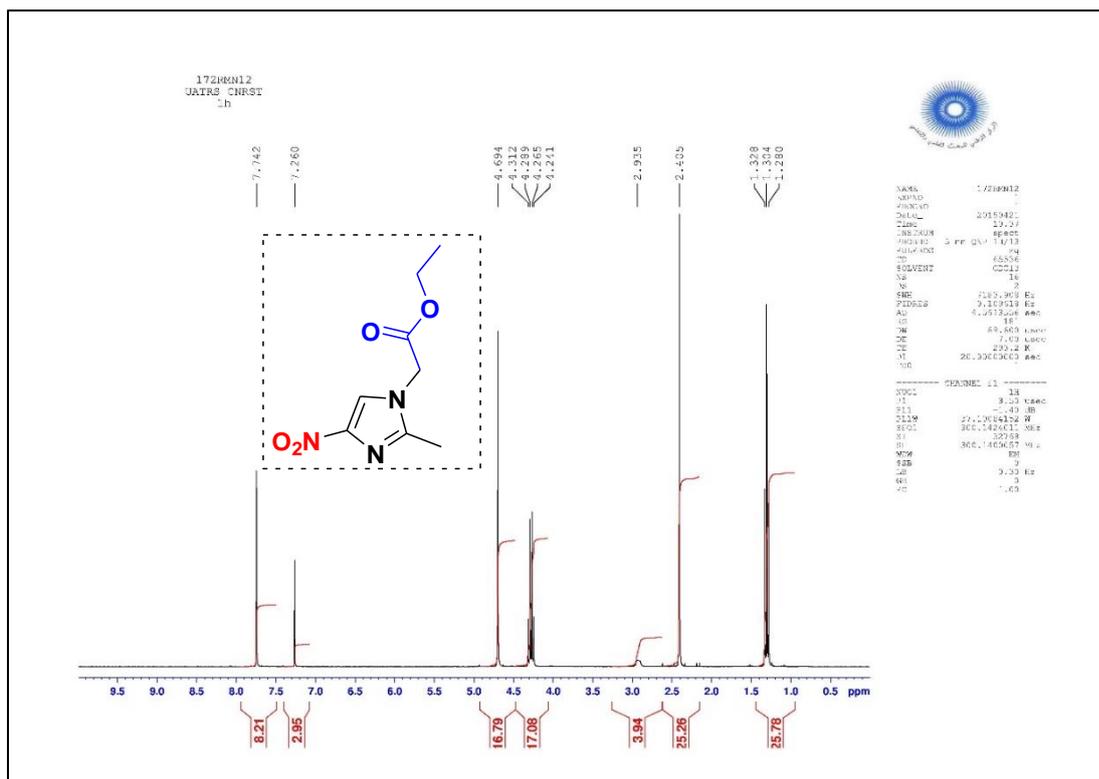


Figure 27: Spectre RMN¹H du composé 4a

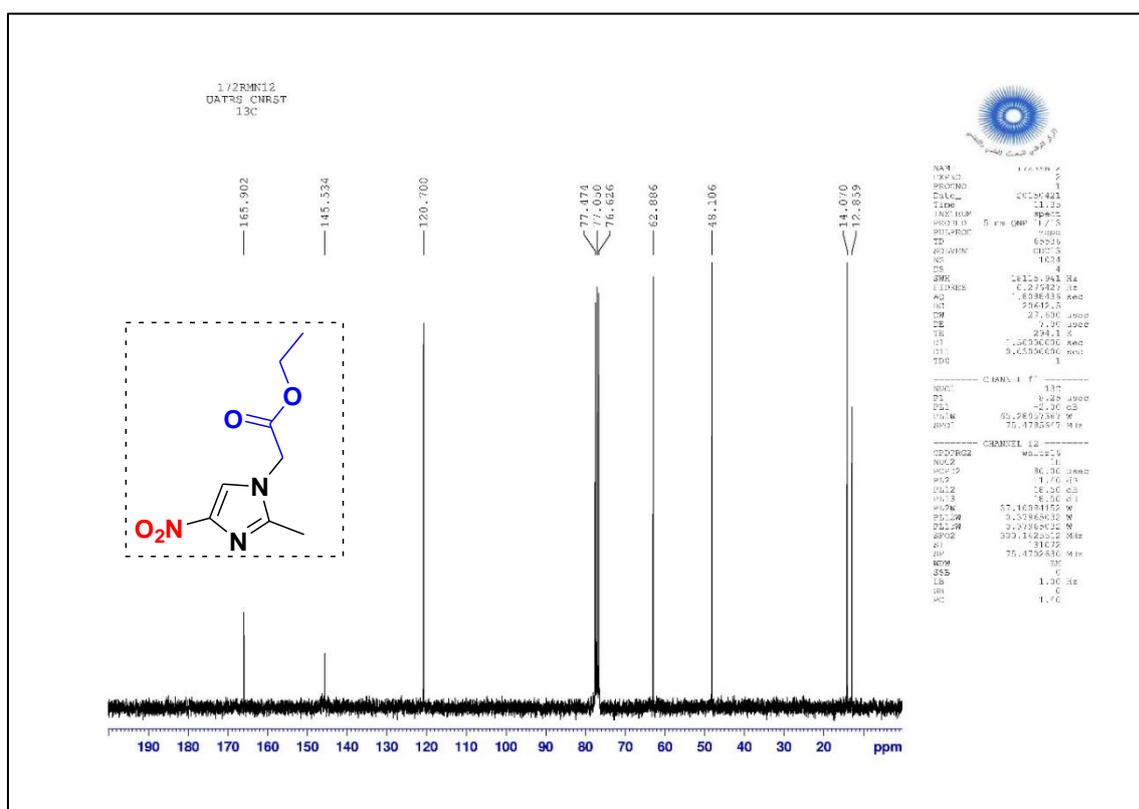


Figure 28: Spectre RMN¹³C du composé 4a

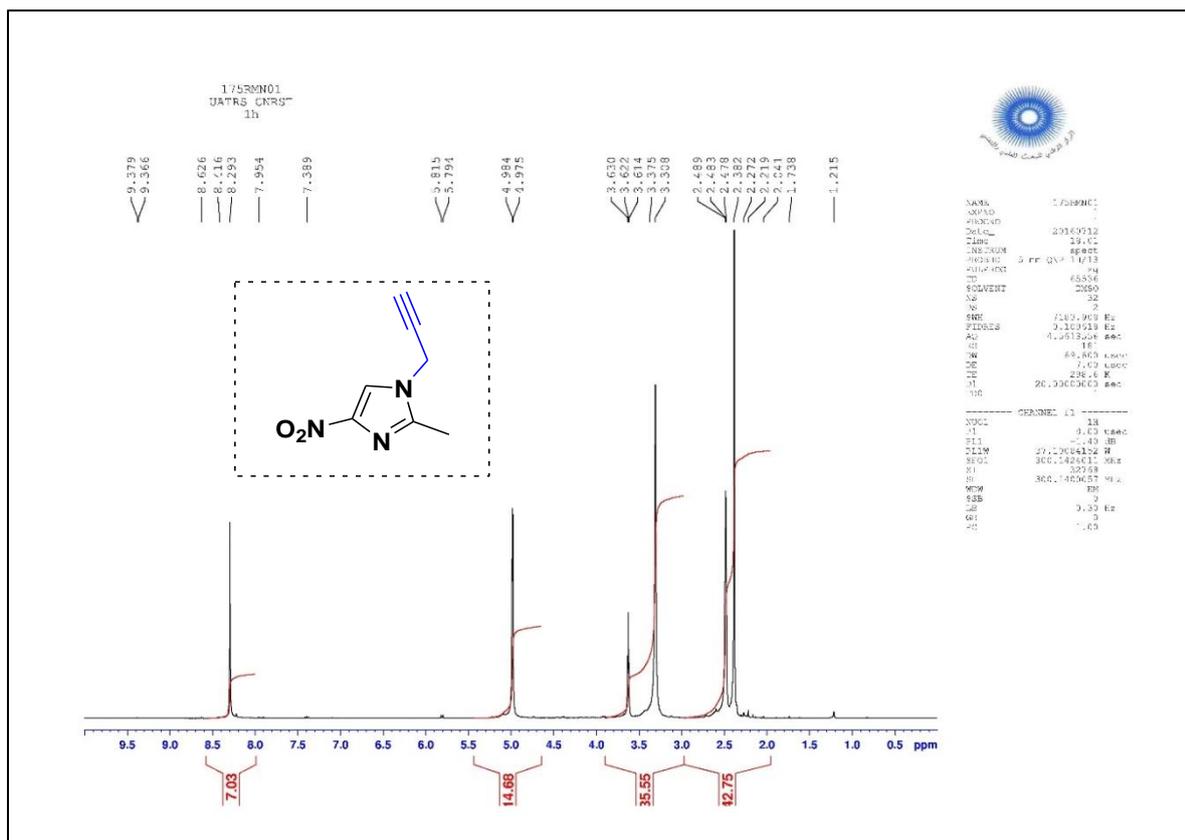


Figure 29: Spectre RMN¹H du composé 4d

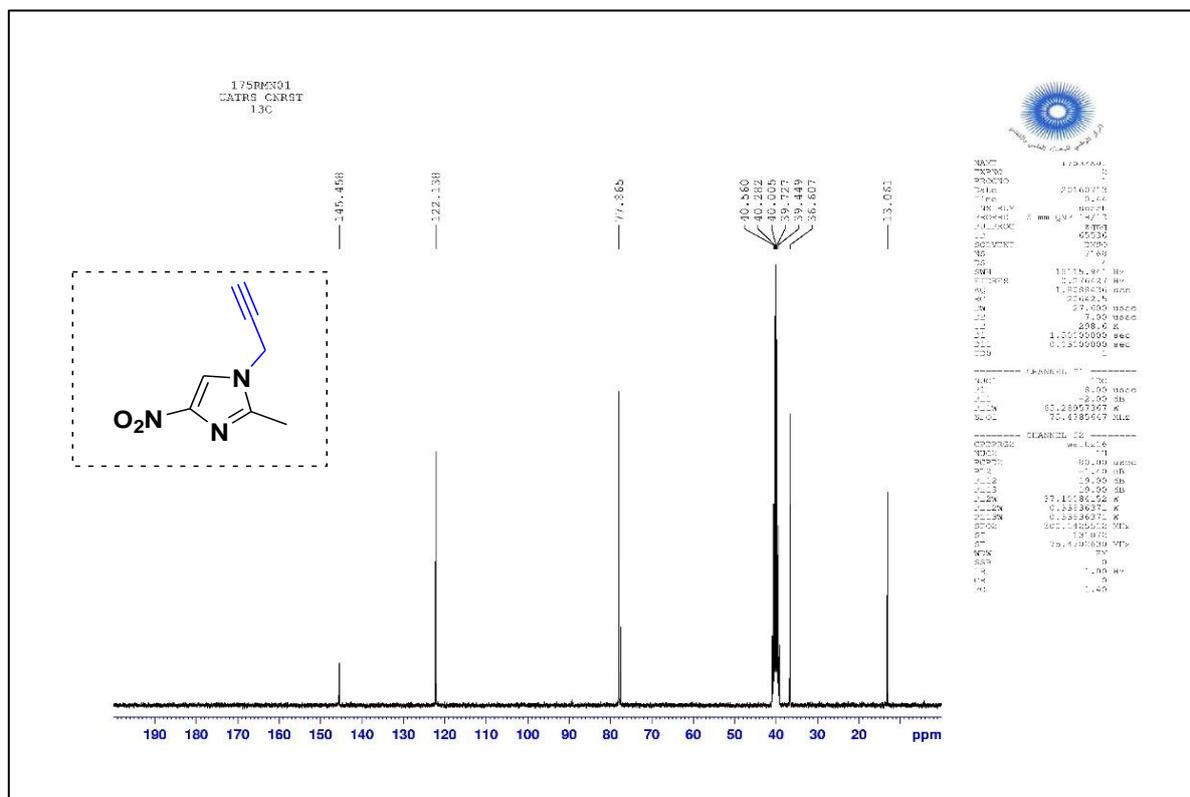


Figure 30: Spectre RMN¹³C du composé 4d

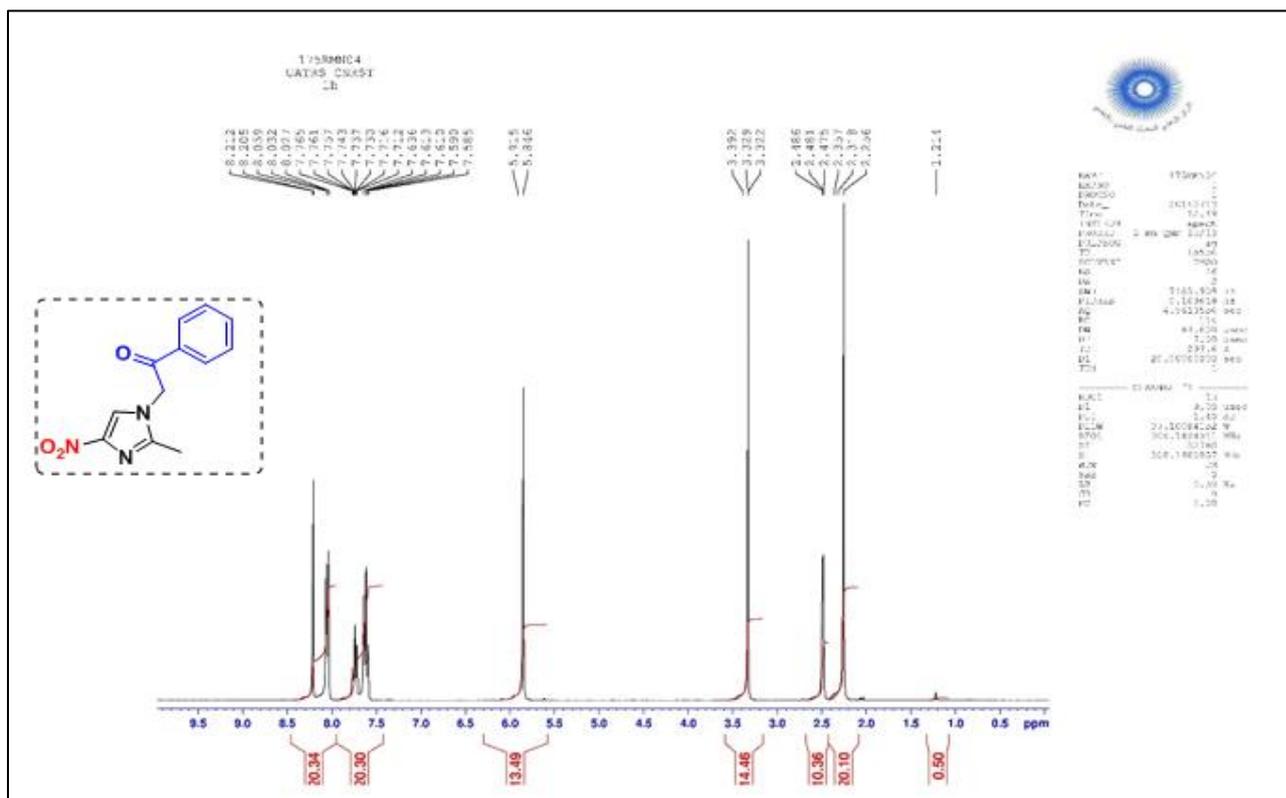


Figure 31: Spectre RMN¹H du composé 4e

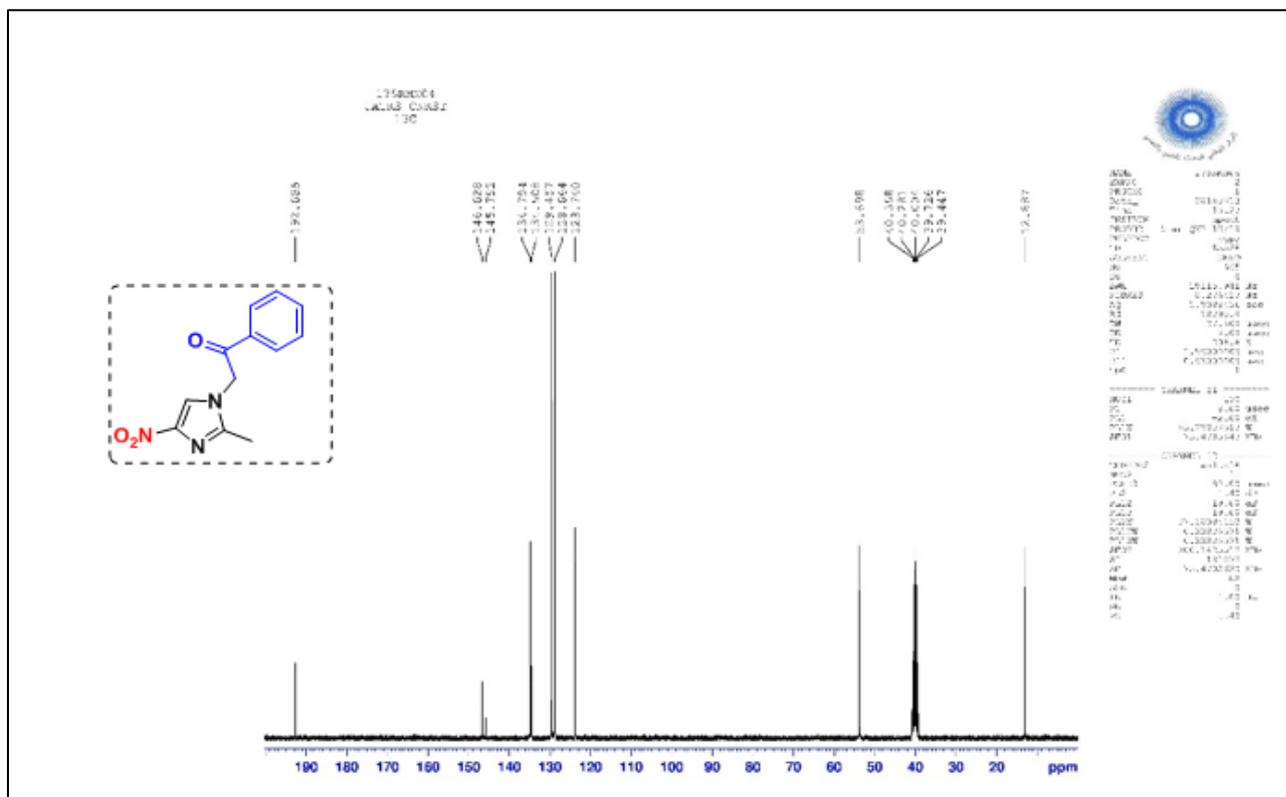


Figure 32: Spectre RMN¹³C du composé 4e

V Conclusion

La réaction d'alkylation du 4-nitroimidazole et du 5-nitroimidazole est sensible aux conditions opératoires utilisées. A température ambiante, on observe un rendement faible. Ce rendement est meilleur lorsqu'on travaille dans l'acétonitrile à 60°C et en utilisant K_2CO_3 comme base. On observe une régiosélectivité en faveur de l'alkylation de N-3 du 2-méthyl-5-nitroimidazole à cause de l'effet stérique (encombrement) du groupement nitro. En revanche, dans le cas de 4 nitroimidazole l'alkylation de N-1 est favorisée.

VI Partie expérimentale

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM), indiquées dans la partie expérimentale, sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN¹H, et ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃, ou le DMSO-*d*₆. (Sauf indication contraire) avec le TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 MHz (¹H), ou 75 MHz (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches s'est faite sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash ont été effectuées sur gel de silice.

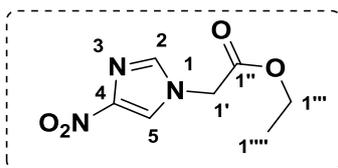
Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Mode opératoire général de la synthèse des N-alkyles de 4-nitro et 5-nitroimidazoles

Procédure 1 : solvant utilisé DMSO ou DMF. A une solution de 4(5)nitroimidazole (7,87 mmol) dans (DMSO ou DMF), est ajouté de l'hydroxyde de potassium ou du K₂CO₃ (8,7 mmol). Après agitation pendant 15 minutes, on ajoute goutte à goutte l'agent alkylant (15,74 mmol). Après disparition du produit de départ indiquée par CCM, le mélange a été ajouté à de l'eau glacée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne (EtOAc/hexane09/01).

Procédure 2 : solvant utilisé CH₃CN. A une solution de 4(5)nitroimidazole (7,87 mmol) dans (CH₃CN), est ajouté de l'hydroxyde de potassium ou du K₂CO₃ (8,7 mmol). Après agitation pendant 15 minutes, l'agent alkylant (15,74 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après disparition de la matière de départ indiquée par CCM, le mélange résultant est évaporé. Le produit brut a été dissout avec EtOAc (50 ml), lavé avec de l'eau et de la saumure et séché sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur colonne (EtOAc / hexane 9/1).

Ethyl 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetate 2a

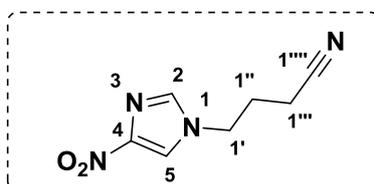


PF : 145-143°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₂), 7.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₅), 5.09 (s, 2H, H_{1'}), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{1'''}), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{1''''}).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 167.60 (C_{1''}, C=O), 146.87 (C₄-NO₂), 138.35 (C₅), 122.69 (C₂), 61.61 (C_{1'''}, CH₂), 48.34 (C_{1'}, CH₂), 14.01 (C_{1''''}, CH₃).

4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)butanenitrile 2b

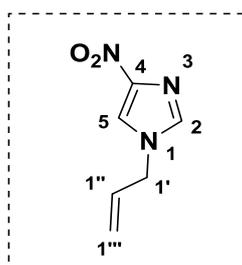


PF: 98-96°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₂), 7.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₅), 4.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{1'}), 2.55-2.50 (m, 2H, H_{1''}), 2.14-2.08 (m, 2H, H_{1'''}).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 147.15 (C₄), 137.51 (C₅), 121.67 (C₂), 119.78 (C_{1''''}), 46.31 (C_{1'}), 25.62 (C_{1'''}), 13.63 (C_{1''}).

1-Allyl-4-nitro-1H-imidazole 2c

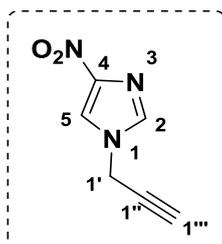


PF: 52-50°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 7.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-5), 6.12-5.99 (m, 1H, H_{1''}), 5.30-5.14 (m, 2H, H_{1'''}), 4.75-4.72 (m, 2H, H_{1'}).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 147.03 (C₄), 137.38 (C₅), 133.05 (C_{1''}), 121.60 (C₂), 118.88 (C_{1'''}), 49.56 (C_{1'}).

4-Nitro-1-(prop-2-ynyl)-1H-imidazole 2d

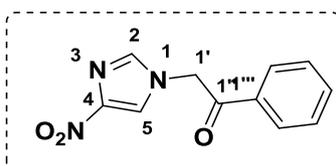


PF: 102-100°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 7.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, H1'), 3.68 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H1''').

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 147.1 (C4), 137.0 (C5), 121.2 (C2), 77.7 (C1'''), 77.4 (C1''), 36.9 (C1').

2-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)-1-phényléthanone 2e

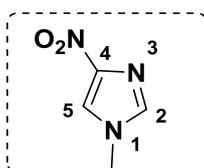


PF: 135-133°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H2), 8.07-8.03 (m, 2H, H_o-Ph), 7.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H5), 7.78-7.72 (m, 1H, H_p-Ph), 7.65-7.60 (m, 2H, H_m-Ph), 5.88 (s, 2H, H1').

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 192.24 (C1'', C=O), 146.79 (C4-NO₂), 138.53 (C5), 134.35 (C_p-Ph), 133.98 (C1'''), 129.09 (C_m-Ph), 128.07 (C_o-Ph), 123.04 (C2), 54.01 (C1').

1-Méthyl-4-nitro-1H-imidazole 2f

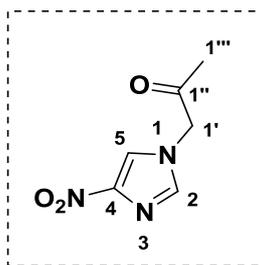


PF : 190-188°C

RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-2), 7.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, N1-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 146.9 (C4-NO₂), 138.1 (C5), 122.6 (C2), 34.2 (N1-CH₃).

1-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-2-one 2g

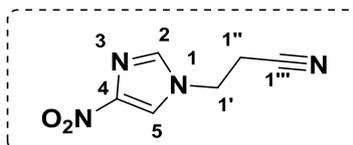


PF: 112-110°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₂), 7.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₅), 5.16 (s, 2H, H_{1'}, **CH₂**), 2.20 (s, 3H, H_{1'''}, **CH₃**).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 200.93 (C_{1''}, C=O), 146.68 (C₄), 138.17 (C₅), 122.65 (C₂), 56.30 (C_{1'}, **CH₂**), 26.91 (C_{1'''}, **CH₃**).

3-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)propanenitrile 2h

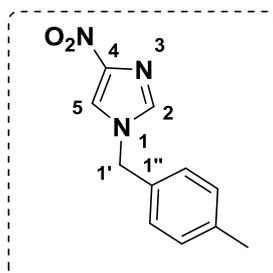


PF : 106-104°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₂), 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H₅), 4.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{1'}), 3.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{1''}).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 147.15 (C₄), 137.60 (C₅), 121.49 (C₂), 118.12 (C_{1'''}), 43.05 (C_{1'}), 18.97 (C_{1''}).

2-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)-4-methylbenzyl 2i

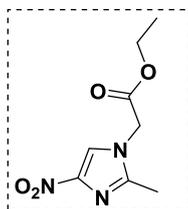


PF : 72-70°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₂), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₅), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_o-Ph), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_m-Ph), 5.24 (s, 2H, H_{1'}), 2.28 (s, 3H, **CH₃**).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 147.15 (C4), 137.69 (C-CH₃), 137.28 (C5), 133.26 (C1''), 129.45 (Cm-Ph), 127.99 (Co-Ph), 121.44 (C2), 50.48 (C1'), 20.70 (CH₃).

Ethyl 2-(2-méthyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetate 4a

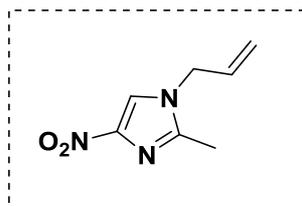


PF: 203-201°C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): 1.30 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 2.40 (s, 3H; CH₃), 4.27 (q, 2H, CH₂, J = 7.2 Hz), 4.69 (s, 2H, NCH₂), 7.74 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): 12.8 (CH₃), 14.1 (CH₃), 48.1 (NCH₂), 62.8 (CH₂O), 120.7 (CH), 145.5 (C), 165.9 (CO).

1-Allyl-2-methyl-4-nitro-1H-imidazole 4c

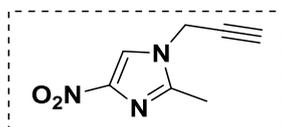


PF: 70-72°C

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H; CH₃), 5.1 (d, 2H, NCH₂), 5.4 (m, 2H, =CH₂), 5.87 (m, 1H, HC=), 7.93 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): 12.9 (CH₃), 49.5 (NCH₂), 119.8 (=CH₂), 130.4 (CH), 130.9 (CH), 138.9 (C), 154.9 (C).

2-Méthyl-4-nitro-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazole 4d

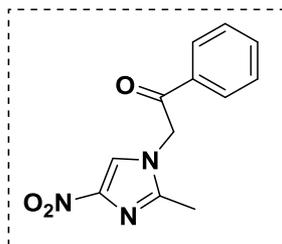


PF: 90-88°C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.62 (t, 1H, J = 2.4 Hz, ≡CH), 4.97 (d, 2H, J = 2.4 Hz, NCH₂), 8.29 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 13.0 (CH₃), 36.6 (NCH₂), 77.4 (≡CH), 77.9 (≡C-), 122.1 (CH), 145.4 (C).

2-(2-Méthyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-1-phényléthan-1-one 4e

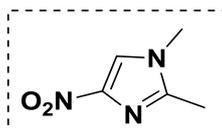


PF: 190-192°C,

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H; CH₃), 5.81 (s, 2H, NCH₂), 7.58-7.63 (m, 2H, H-Ar), 7.70-7.74 (m, 1H, H-Ar), 8.02-8.08 (m, 2H, H-Ar), 8.20 (s, 1H, H-5).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): 12.9 (CH₃), 53.7 (NCH₂), 123.7 (CH), 128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 134.5 (CH), 134.8 (C), 145.79 (C), 146.6 (C), 192.9 (CO).

1,2-Diméthyl-5-nitro-1H-imidazole 4f

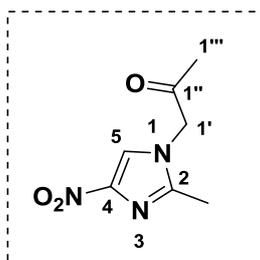


PF: 160-158°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.3 (s, 3H; CH₃), 3.63 (s, 3H, N-CH₃), 8.24 (s, 1H, C₄-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 12.9 (CH₃), 33.9 (N-CH₃), 123.5(CH), 140.1 (C), 145.9 (C).

1-(2-Méthyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-2-one 4g

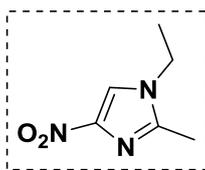


PF: 93-91°C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (s, 1H, H-5), 5.13 (s, 2H, H1', CH₂), 2.22 (s, 3H, H1'''-CH₃), 2.20 (s, 3H, H2-CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 201.06 (C1'', C=O), 145.81 (C4), 145.19 (C2), 123.01 (C5), 55.61 (C1', CH₂), 27.06 (s, C1''', CH₃), 12.37 (s, C2-CH₃).

1-Ethyl-2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole 4i



PF : 78-80 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.50 (t, 3H; J = 7.2 Hz, CH₃), 2.5 (s, 3H, CH₃), 4.0 (q, 2H, J = 7.2 Hz, NCH₂), 7.95 (s, 1H, H-5).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 12.9 (CH₃), 15.1 (CH₃), 33.7 (NCH₂), 133.2 (CH), 138.4 (C), 153.1 (C).

Chapitre II :

**Etude de la réactivité de 4-hydroxycoumarine vis à vis des ylures
3-oxopyrazolidiniums et des arylidénemalononitriles**

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité de la 4-hydroxycoumarine vis-à-vis des dérivés cycliques de l'azométhine imine de type : ylures 3-oxopyrazolidiniums et des arylidénemalononitriles. Avant de présenter nos résultats expérimentaux, nous présentons un aperçu bibliographique synthétique sur les propriétés pharmacologiques et chimiques des azométhines imines, des arylidénemalononitriles et des coumarines.

I Introduction.

Les azométhines imines sont des dipôles-1,3, qui présentent deux types de structures de résonance, l'iminium imide et l'ylure diazonium.⁹²⁻⁹⁵ Ils sont facilement accessibles en tant que composés stables ou en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de divers hétérocycles azotés au moyen de la cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) dans des conditions thermiques ou catalysées⁹³⁻¹⁰³. De nombreux types de produits pharmaceutiques, agrochimiques et autres composés biologiquement actifs peuvent être préparés au moyen de différents types de cycloadditions [3 + 2], principalement avec des alcènes et des alcynes, mais aussi des cycloadditions d'ordre élevé, telles que [3 + 3], [4+ 3] et [3 + 2 + 3] ont été développées récemment. Dans le schéma 1, nous présentons les divers types d'azométhine imines qui ont été utilisés comme 1,3-dipôles au cours des dix dernières années.

⁹⁹W. O. Gotfredsen and S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **1995**, **9**, 1498.

¹⁰⁰Huisgen, R. Grashey, P. Laur and H. Leitermann, *Angew. Chem.*, **1960**, **72**, 416.

¹⁰¹H. Dorn and A. Otto, *Chem. Ber.*, **1968**, **101**, 3287.

¹⁰²H. Dorn and A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, **7**, 214.

¹⁰³H. J. Timpe, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, **17**, 213.

¹⁰⁴1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, ed. A. Padwa, Wiley, New York, **1984**.

¹⁰⁵R. Grashey, in ref 6, pp. 733-817.

¹⁰⁶G. C. Newton and C. A. Ramsden, *Tetrahedron*, **1982**, **38**, 2965.

¹⁰⁷L. S. Rodina, A. Kolberg and B. Schulze, *Heterocycles*, **1998**, **49**, 587.

¹⁰⁸J. G. Schantl, *Azomethine Imines*, in *Science of Synthesis*, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. 27, pp. 731-738.

¹⁰⁹V. Nair and T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, **63**, 12247

¹¹⁰Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, ed. N. Nishiwaki, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2014**, 4.

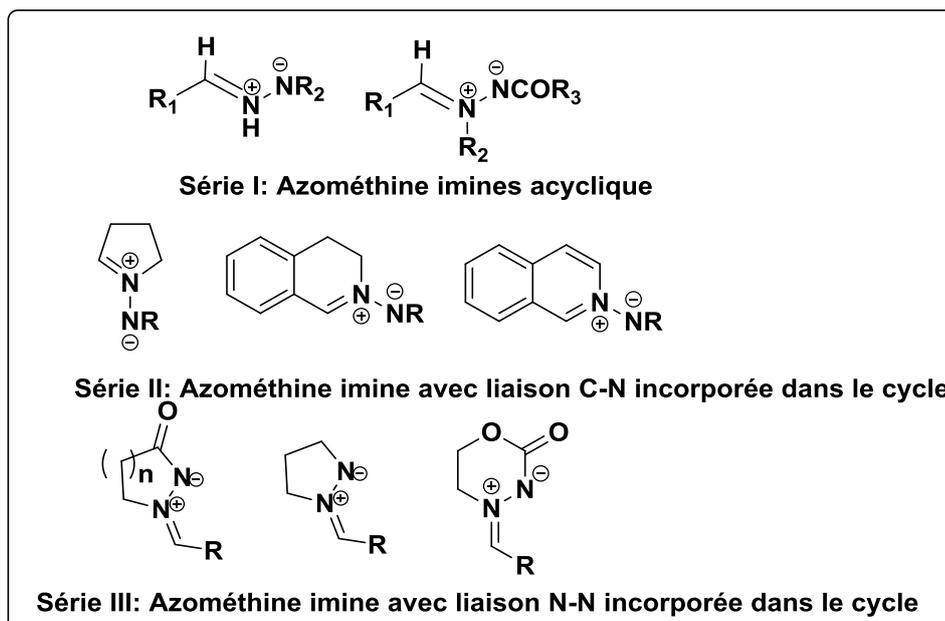


Schéma 46

Avant de présenter nos résultats expérimentaux concernant la synthèse de nouveaux dipôles de type : azométhine imine avec la liaison N-N incorporée dans le cycle pyrazoline, nous donnons un aperçu bibliographique sur la synthèse et la réactivité des azométhines imines cycliques.

II Azométhine imines cycliques incorporant une liaison N-N dans un cycle non aromatique

Les azométhines imines cycliques ont la capacité de réagir comme dipôles-1,3 avec certains dipolarophiles. Parmi les azométhines imines cycliques incorporant une liaison N-N dans un cycle les plus étudiés on note les *N*-alkylidène-3-oxopyrazolidinium imides, qui sont stables et facilement accessibles. Ils ont été utilisés comme dipôles-1,3 dans des cycloadditions thermiques, non seulement [3 + 2] mais aussi [3 + 3], [4 + 3] et [3 + 2 + 3]. Ces réactions d'annulation ont donné lieu à des hétérocycles hybrides comprenant des tétrahydropyrazolopyrazolones, des pyridazinones, des diazépines et des diazocinones, qui sont des produits importants ou des intermédiaires pour la préparation de produits chimiques utiles et de diverses molécules bioactives. Nous citons quelques exemples de la littérature décrivant la synthèse des azométhines cycliques (ylures 3-oxopyrazolidiniums) et leurs réactivités dans les réactions de cycloaddition.

Les azométhines imines **L102**, dérivées des pyrazolidin-3-ones **L101**, sont habituellement préparées par condensation avec des composés carbonylés,¹¹¹ Elles peuvent être isolées, en particulier dans le cas des aldéhydes aromatiques, par chauffage dans le méthanol anhydre catalysé par l'acide trifluoroacétique (Schéma 47).¹¹²

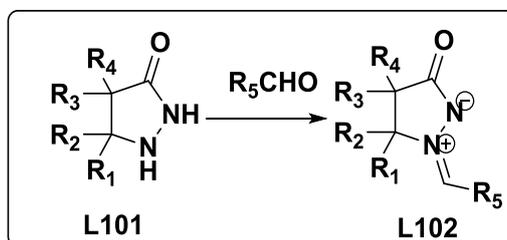


Schéma 47

Une nouvelle voie pour la synthèse des azométhine imines a été décrite récemment en utilisant des hydrazones **L103** dérivés de cétones et *N*-alkoxycarbonylhydrazines, et alcènes sous un chauffage assisté par micro-ondes à 150 °C. Les ylures 3-oxopyrazolidiniums **L105** sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 48).¹¹³

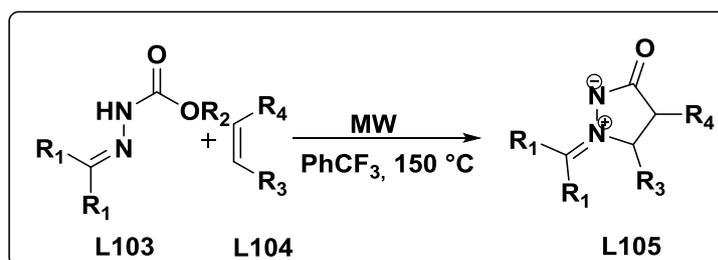


Schéma 48

Luc Van Meervelt et coll.¹¹⁴ ont synthétisé une nouvelle série d'ylures d'azométhines imines **L108** en deux étapes, dans la première, ils ont traité le para méthoxy cinnamate isolé à partir de *Kaempferia galanga* L. **L106** par un excès d'hydrazine, la pyrazolidinone **L107** réagit ensuite avec différents aldéhydes pour aboutir aux dipôles escomptés avec de bons rendements (Schéma 49).

¹¹¹ J. G. Schantl, Azomethine Imines, in Science of Synthesis, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. 27, pp. 731–738.

¹¹² C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, A. Golobič and L. Selič, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84,146.

¹¹³ C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky and A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16111.

¹¹⁴ Peter Mangwala Kimpende, Thi Kieu Oanh Doan, Quoc Trung Vu, and Luc Van Meervelt *Acta Crystallogr Sect E*. **2014** Aug 1; 70(Pt 8): 84–86.

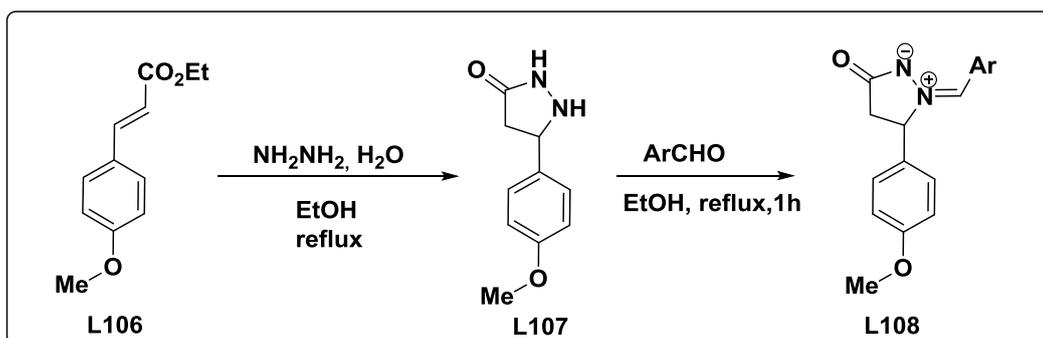


Schéma 49

Pour sa part, Khidre et coll.¹¹⁵ ont condensé la diméthylpyrazolidinone **L109** avec des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol en présence de quelques gouttes de TFA à 20°C pour donner les (Z)-arylméthylène diméthylpyrazolidiniums **L110** (Schéma 50).

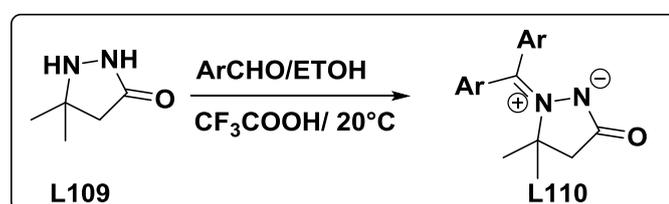


Schéma 50

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des azométhine imines **L111** avec des dipolarophiles tels que le propiolate de méthyle ou d'acétylènedicarboxylate de diméthyle dans des conditions thermiques a donné des cycloadduits correspondants 2,3-dihydro-1*H*,5*H*pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-ones **L112** (Schéma 51).¹⁰⁷

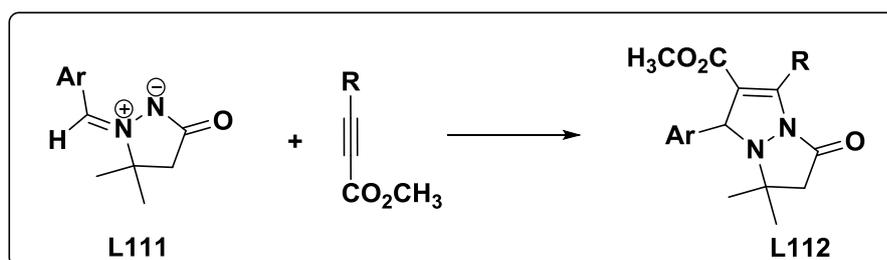


Schéma 51

En 2011, Yong Xin¹¹⁶ a décrit la synthèse des 6-trifluoroacétyl pyrazolidinones bicycliques **L115** à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **L114** et le β-trifluoroacétyl vinyl éthyl éther **L113** dans différents solvants.

¹¹⁵R. E. Khidre, H. A. Mohamed, B. F. Abdel Wahab J Chem. **2013**, 37, 1 – 35

¹¹⁶Y. Xin, J. Zhao, J. Gu, S. Zhu J. Fluor. Chem. **2011**, 132, 402–408

Cette réaction aboutit à un seul cycloadduit (Schéma 52).

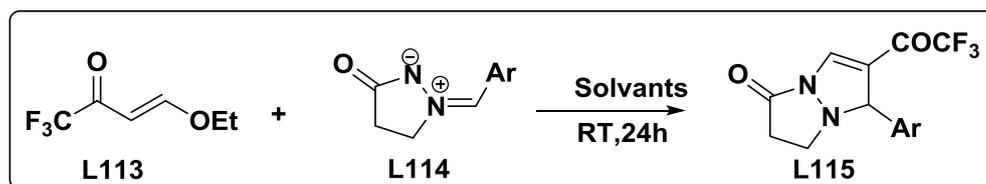


Schéma 52

Récemment, Liang¹¹⁷ a développé une réaction de cycloaddition [3+3] catalysée par la phosphine entre les ynones L116 et les azométhine imines L117. Cette réaction a conduit aux dérivés d'hydropyridazine fonctionnalisés L118 avec des rendements supérieurs à 85% (Schéma 53).

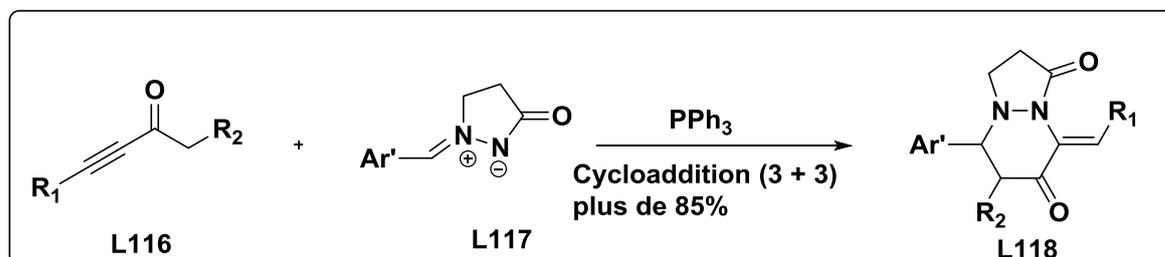


Schéma 53

Dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des azométhine imines, différents types de dipolarophiles ont été étudiés dans des conditions thermiques. Dans le cas de l'utilisation des azolactones L120 comme dipolarophiles, une cycloaddition [3+2] a été suivie d'un réarrangement à température ambiante et a donné les dérivés de pyrazolopyrazolone L121. Les intermédiaires de cycloaddition A sont instables, ils se réarrangent en donnant les composés L121 avec une haute diastéréosélectivité (Schéma 54).¹¹⁸

¹¹⁷L. Liang, Y. Huang *Org. Lett.*, **2016**, 18 (11), 2604–2607

¹¹⁸W. Liu, Y. Xu, X. Sun, D. Lu and L. Guo, *Synlett*, **2014**, 25, 1093.

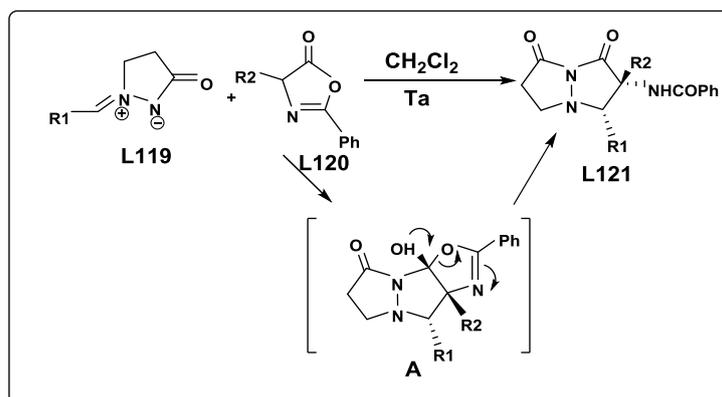


Schéma 54

Outre les conditions thermiques, la littérature rapporte aussi d'autres travaux de recherche de cycloaddition d'azométhines favorisées par des catalyseurs acides ou des organocatalyseurs.

En 2003, Fu et coll.¹¹⁹ ont décrit pour la première fois que CuI (5 mol%) catalysait la cycloaddition de l'azométhine imine **L119** avec l'acrylate d'éthyle **L122** à température ambiante en présence de 0,5 équivalents de Cy₂NMe dans le dichlorométhane en donnant régiosélectivement le cycloadduit correspondant **L123** avec un bon rendement (Schéma 55).

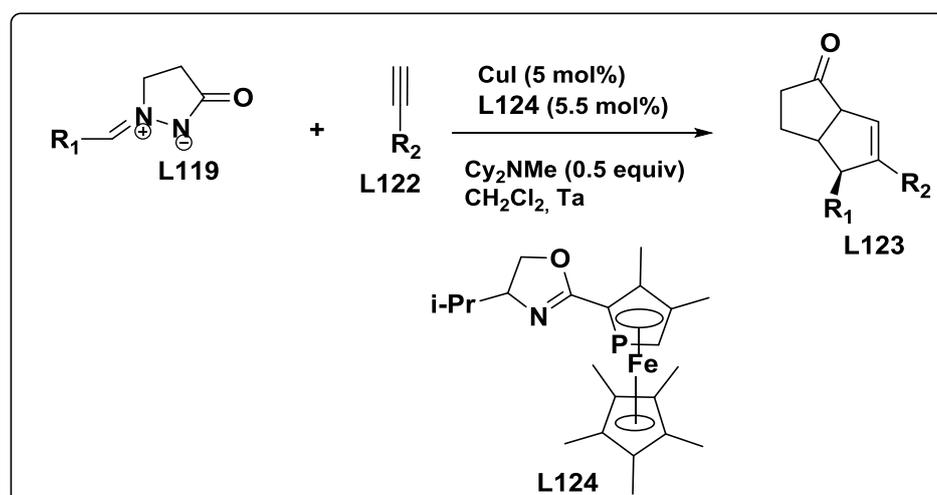


Schéma 55

Un résultat analogue a été observé lors de la réaction de cycloaddition [3+2] des azométhines imines **L125** avec la N-acryloylpyrazolidinone **L126** catalysée par le complexe chiral Cu(OTf) Bisoxazoline **L127**. Les exocycloadduits **L128** sont obtenus régio- et diastéréosélectivement avec de bons rendements (Schéma 56).¹²⁰

¹¹⁹R. Shintani and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10778.

¹²⁰M. P. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley and T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2971.

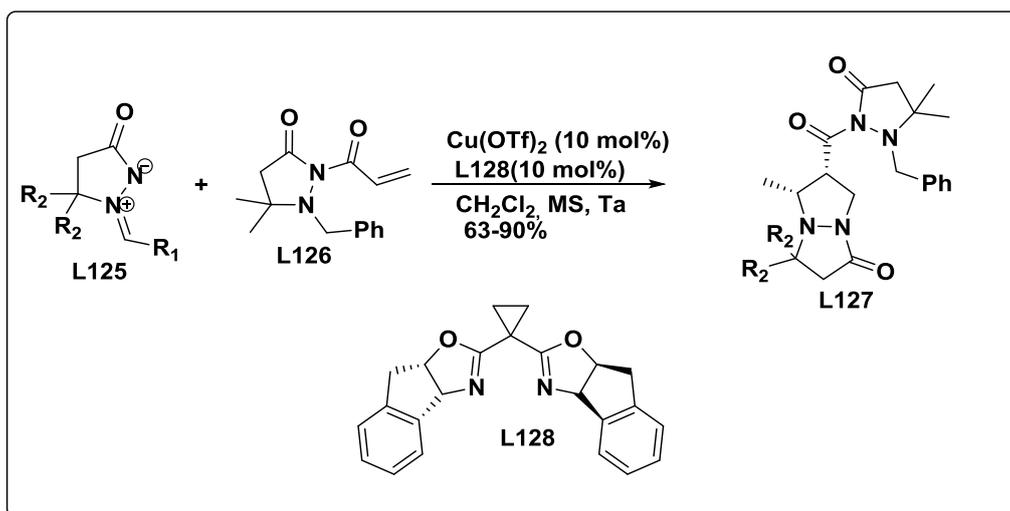


Schéma 56

Le complexe chiral bis(imidazolidine) CuOAc **L130** a été utilisé comme catalyseur pour la cycloaddition [3+2] de l'azométhine imine **L125** avec des propiolates **L129** donnant des cycloadduits **L123** avec des rendements modestes (Schéma 56).¹²¹

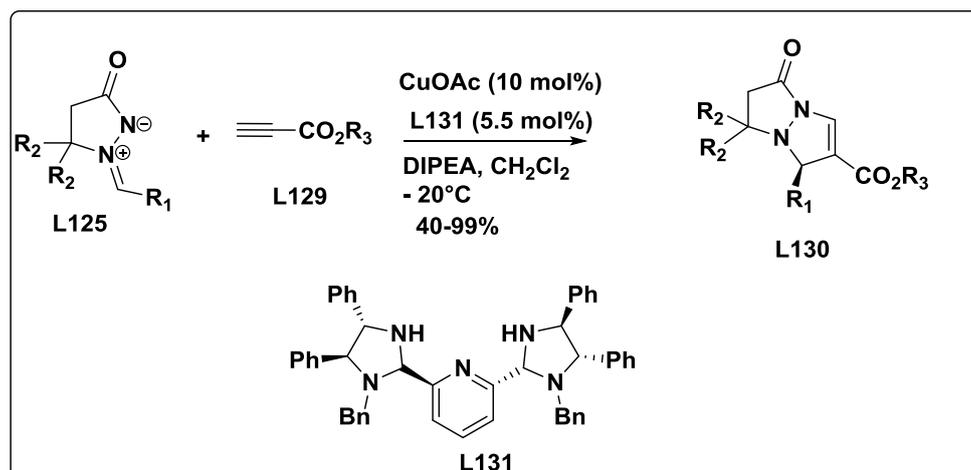


Schéma 57

En utilisant des propiolylpyrazoles **L132** comme acétyléniques dipolarophiles, Hori et coll.¹²² ont obtenu une très bonne énantiosélectivité dans la réaction de cycloaddition [3+2] des azométhines imines **L119** catalysée par un catalyseur π -cationique chiral **L133** (Schéma 58).

¹²¹T. Arai, Y and Y. Ogino, *Molecules*, **2012**, 17, 6170.

¹²²M. Hori, A. Sakakura and K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 13198

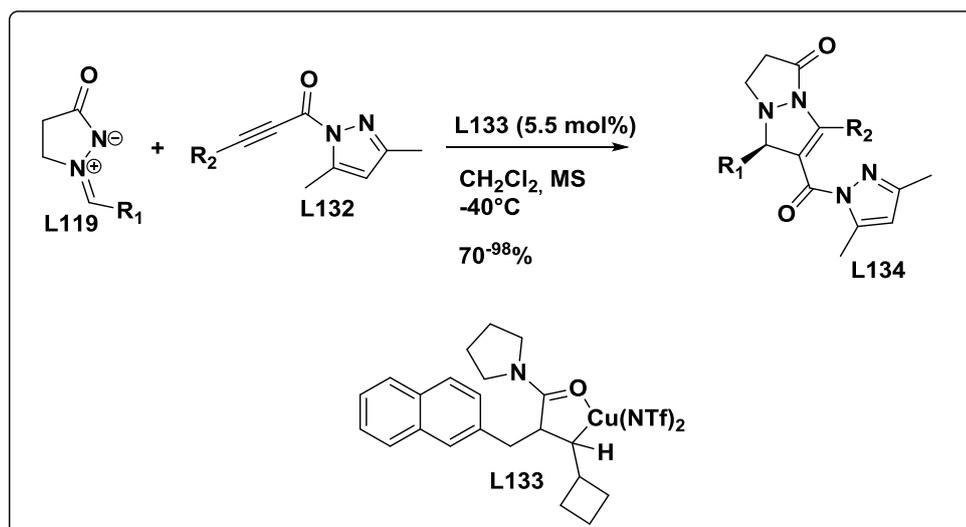


Schéma 58

Une cycloaddition énantiosélective [3+2] de l'azométhine imine **L135** et des alkyldène malonates **L136** comme dipolarophiles catalysée par le Ni (II) a été décrite en 2013 par Feng et Coll.¹²³ Dans ce cas, des dérivés de trans-pyrazolones **L138** ont été obtenus avec une diastéréosélectivité et de bonnes énantiosélectivités en utilisant le N,N'-dioxyle chiral **L137** comme ligand chiral (Schéma 59).

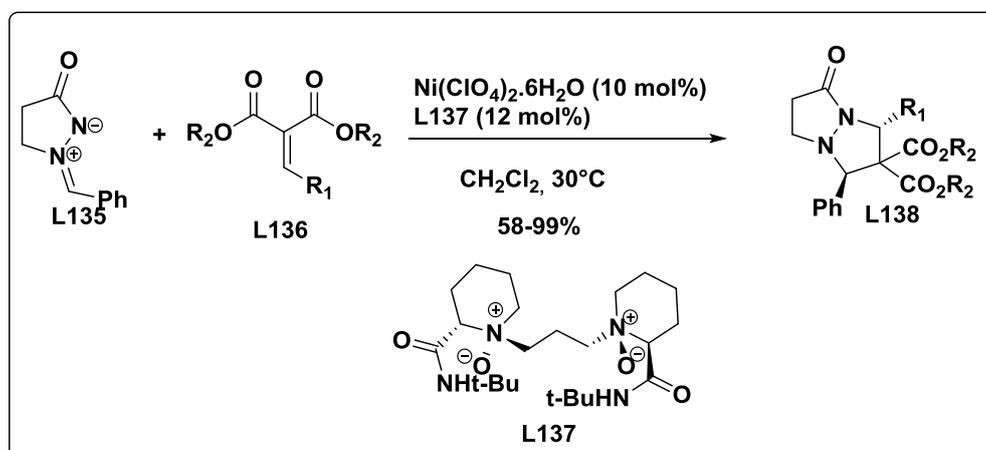


Schéma 59

Récemment, l'équipe de Jovanović¹²⁴ a étudié la réaction de cycloaddition [3+2] des dérivés de l'azométhine **L119** avec les énones **L139** en présence d'AlCl₃ ou ZrCl₄ comme catalyseur. Cette réaction a permis d'accéder à un mélange diastérosélectif (cis et trans) de cycloadduits de type : 6-acyl-5-aryltétrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-ones **L140** avec de bons rendements (schéma 60).

¹²³J. Li, X. Lian, X. Liu, L. Lin and X. Feng, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 5134.

¹²⁴J. P. Jovanović, G. A. Bogdanović, I. Damljanić, *Synlett* **2017**; 28(06): 664-668

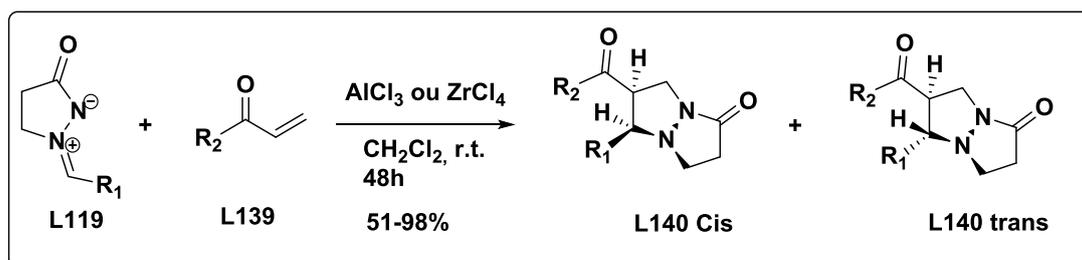


Schéma 60

Contrairement aux résultats précédents, la réaction avec l'azométhine imines **L119** peut donner lieu à un cycloadduit à 6 chaînons via une réaction de cycloaddition [3+3] catalysée par le palladium.¹²⁵ A partir de [2-(acétoxyméthyl)-2-propényl]triméthylsilane **L141**, le complexe Pd-TMM rapporté par Trost,¹²⁶ généré à partir de Pd (PPh₃) dans le dichlorométhane a donné des meilleurs résultats. Les azométhines imines peuvent également être utilisées dans la réaction de cycloaddition [3+3] en donnant des hexahydropyridazines **L142** à haute diastéréosélectivité (Schéma 61).

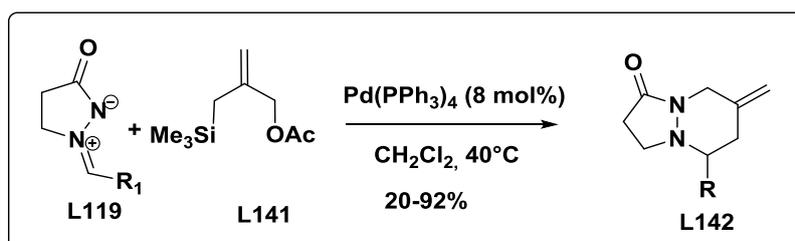


Schéma 61

Une réaction similaire de cycloaddition [3+3] catalysée par l'or a été observée par Toste et coll.¹²⁷ lors de la réaction des azométhine imines **L144** avec les esters propargyliques **L143**. La réaction a lieu en présence de 5% mole de dichlorure de picolinate-or **L136** en tant que catalyseur donnant des cycloadduits **L145** avec une diastéréosélectivité élevée (Schéma 62).

¹²⁵ R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6330.

¹²⁶ B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6429.

¹²⁷ N. D. Shapiro, Y. Shi and F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 11654

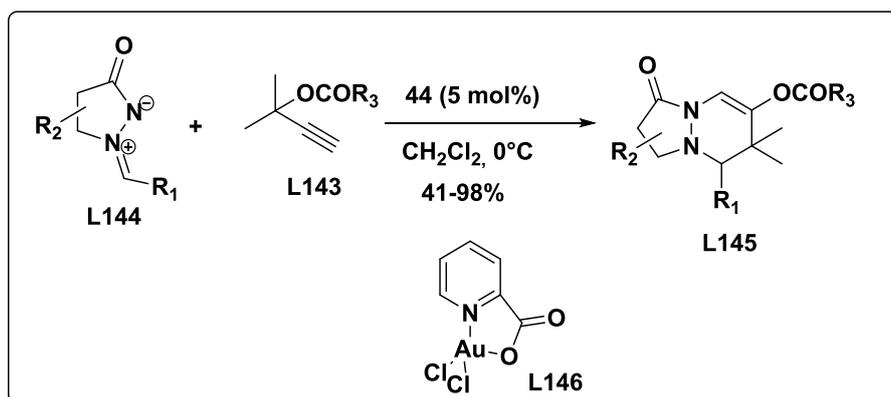


Schéma 62

Comme nous avons pu le voir dans cette partie bibliographique, au cours de ces dernières années, la réaction de cycloaddition des azométhines imines cycliques est une réaction importante en synthèse organique. Elle conduit à des hétérocycles de grande diversité structurale tels que les pyrazolidines, les pyrazoloisoquinoléines et les pyrazolopyrazolones et d'autres hétérocycles à propriétés biologiques potentielles. Cette réaction se fait soit dans des conditions thermiques ou fait appel à de nombreux systèmes catalytiques. Leurs réactivités dans les réactions de cycloadditions avec une grande variété de dipolarophiles sont généralement régio- et diastéréosélectives.

Les azométhine imines N,N'-cycliques attirent l'attention croissante des chercheurs organiciens, car elles sont prouvées comme des précurseurs appropriés pour la synthèse de divers systèmes hétérocycliques. Nous allons présenter ci-dessous la synthèse et la caractérisation de nouveaux dipôles hétérocycliques (ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums). Leurs réactivités vis-à-vis des systèmes hétérocycliques contenant des sites dipolarophiles feront l'objet de la partie suivante.

II.1 Préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

Étape I : Préparation du 4-méthyl pyrazolidin-3-one

Le traitement du méthacrylate de méthyl **5** par un excès d'hydrate d'hydrazine à reflux d'éthanol permet l'obtention de la pyrazolidinone **6** correspondant avec un meilleur rendement (Schéma 61).

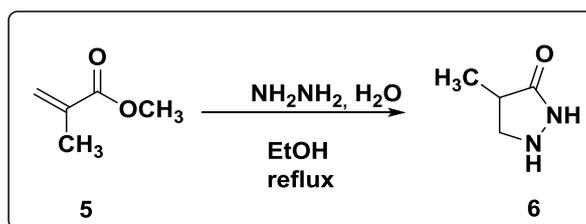


Schéma 63

Etape II : Préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

La réaction de condensation de 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinone **6** avec des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol à température ambiante en présence de quelques gouttes de TFA conduit aux ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **7a-l** avec de bons rendements (Schéma 64). Les composés sont préparés selon la procédure décrite dans la littérature.^{128,129}

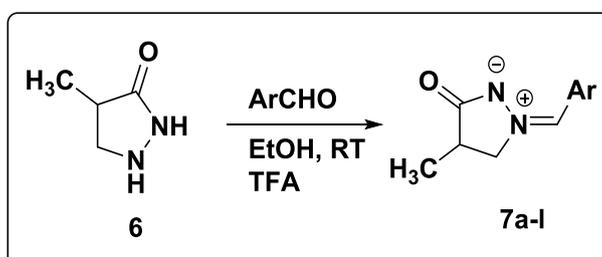


Schéma 64

En se basant sur ce protocole, nous avons réussi à préparer une dizaine de dipôles différemment substitués avec des bons rendements (**Figure 33**).

¹²⁸Xin, Y.; Zhao, J.; Gu, J.; Zhu, S. J. Fluor. Chem. **2011**, 132, 402–408.

¹²⁹Turk, C.; Golič, L.; Selič, L.; Svete, S.; Stanovnik, B. Arkivoc **2001**, 5, 87–97

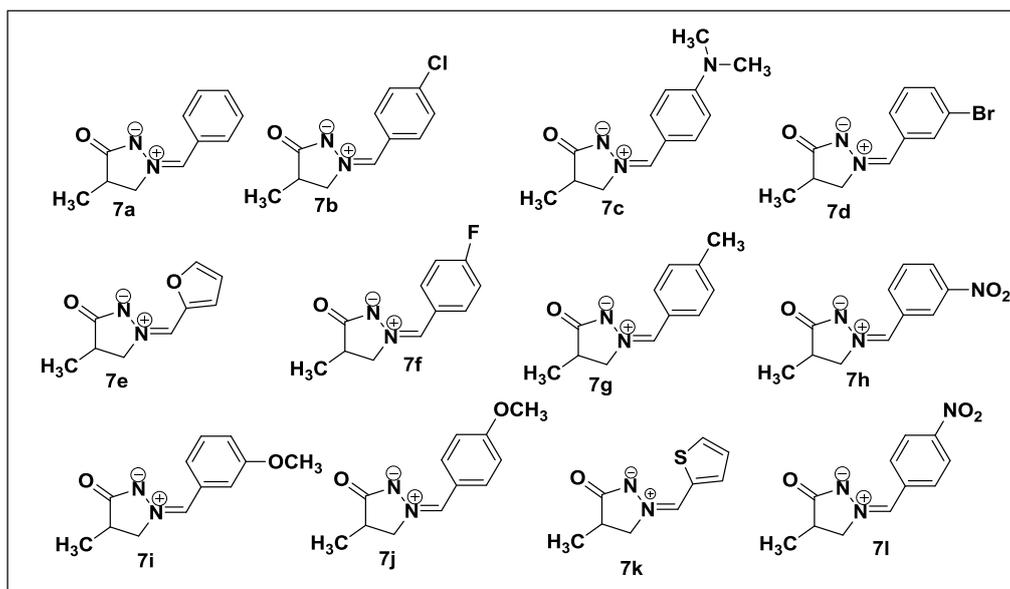


Figure 33: Synthèse des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums 7a-l.

Les caractéristiques physico-chimiques des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums préparés sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 7: Caractéristiques physico-chimiques des composés 7a-l

Composé	Ar	Temps (h)	PF (°c)	Rdt (%)
7a	C ₆ H ₅	12	123-125	80
7b	4-ClC ₆ H ₅	16	185-187	86
7c	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	12	178-180	82
7d	3-BrC ₆ H ₄	24	162-164	78
7e	2-Furyl	20	170-172	86
7f	4-FC ₆ H ₄	10	183-185	90
7g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8	160-162	90
7h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	187-189	75
7i	4-MeOC ₆ H ₄	8	143-145	84
7j	3-OMeC ₆ H ₄	8	145-147	86
7k	2-Thienyl	20	178-180	94
7l	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	186-188	82

Les structures des nouveaux dipôles préparés ont été établies via des analyses spectrales de RMN ¹H, RMN ¹³C et Dept.

Nous présentons ci-dessous des exemples de spectres de RMN ¹H, RMN ¹³C et DEPT de quelques composés.

Chapitre II : Etude de la réactivité de 4-hydroxycoumarine vis à vis des ylures 3-oxypyrazolidiniums et des arylidénemalononitriles

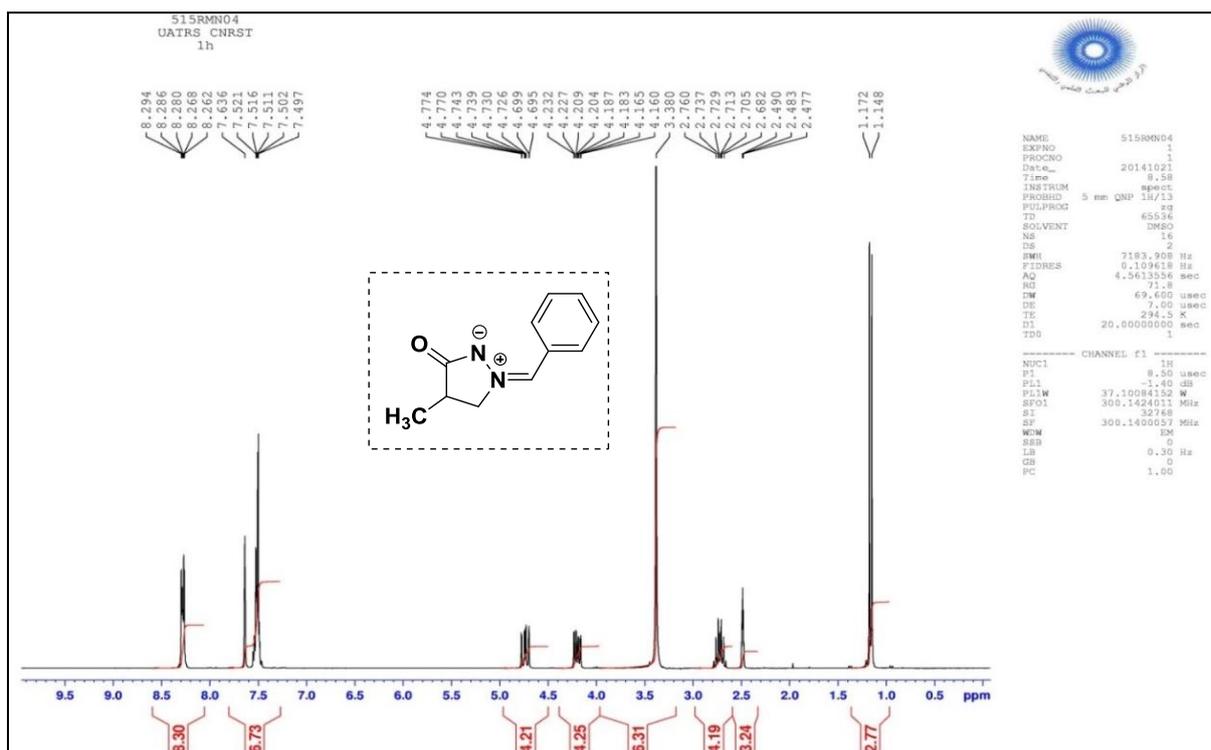


Figure 34: Spectre RMN¹H du produit 7a

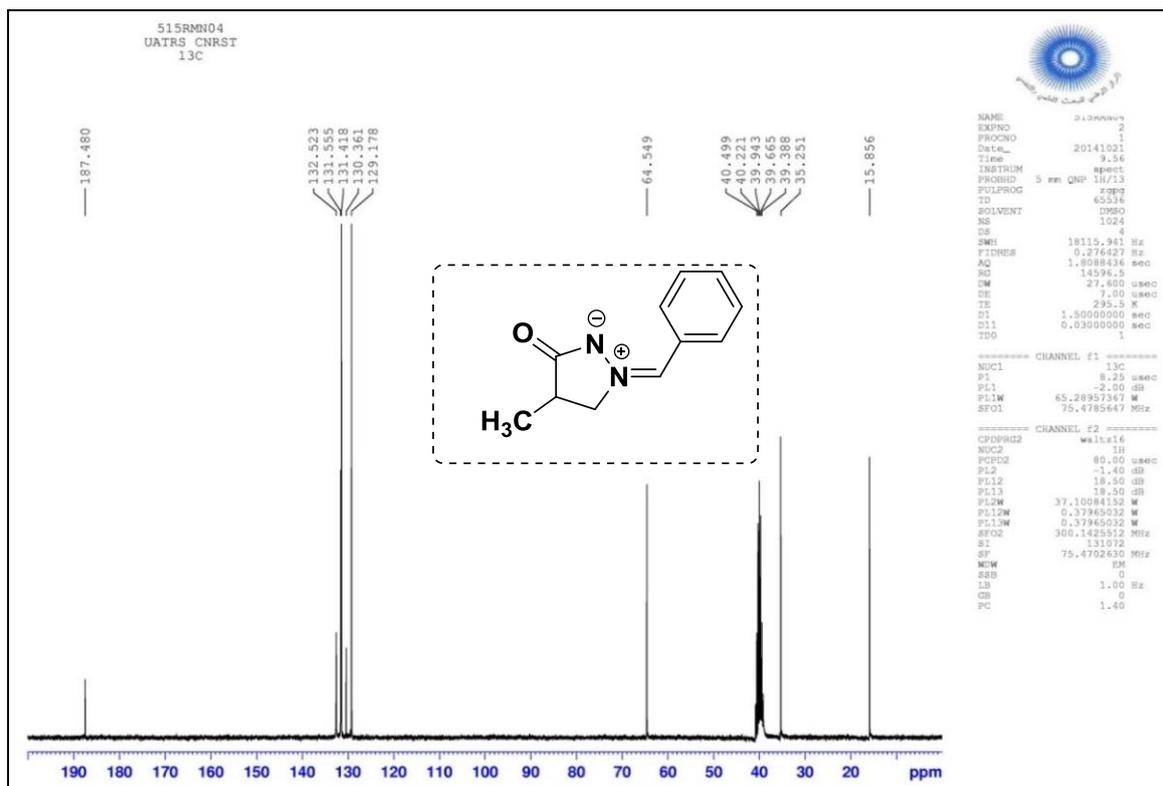


Figure 35: Spectre RMN¹³C du produit 7a

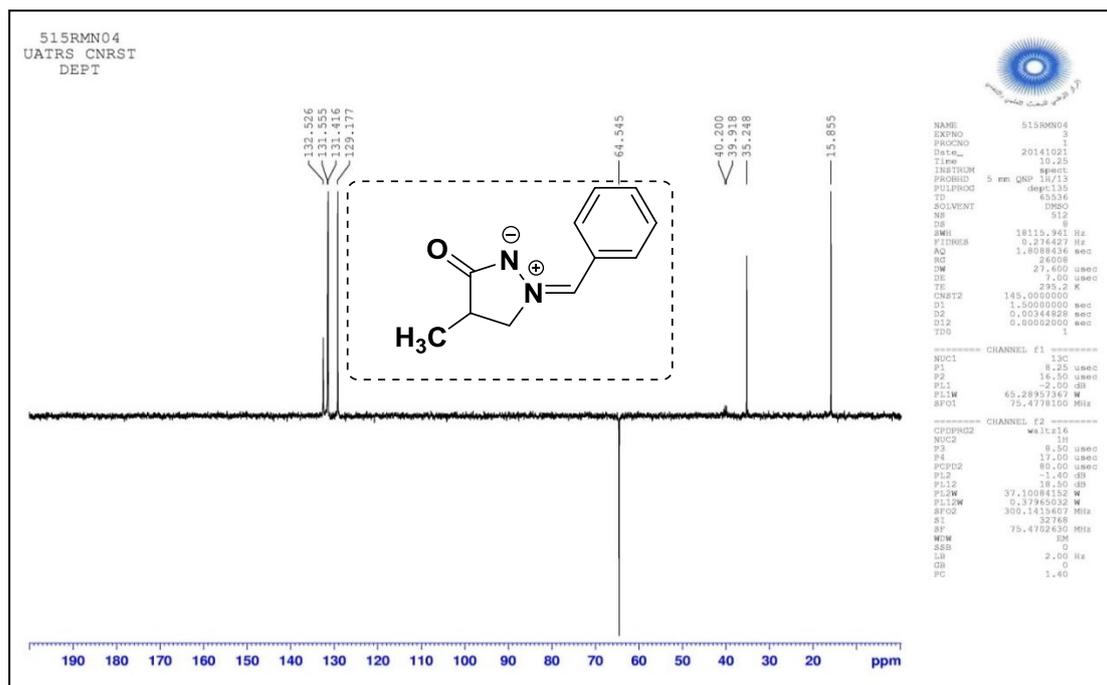


Figure 36: Spectre RMN ¹³C Dept du produit 7a

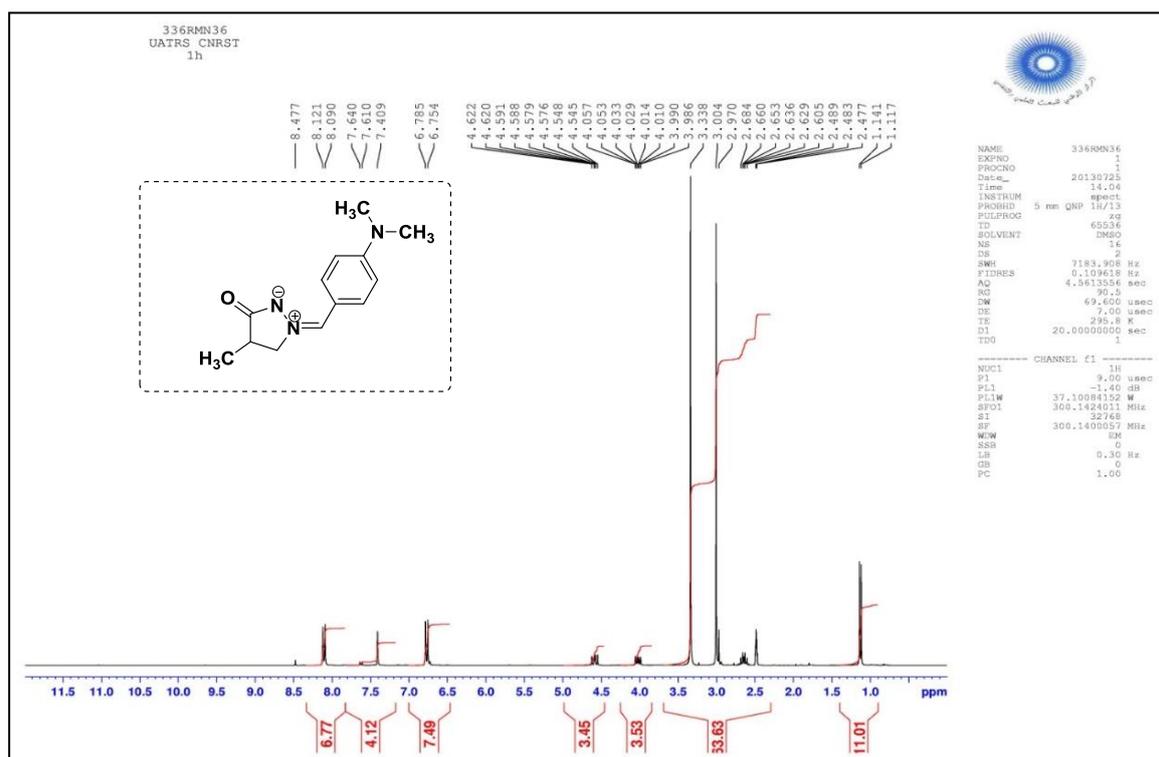


Figure 37: Spectre RMN ¹H du produit 7c.

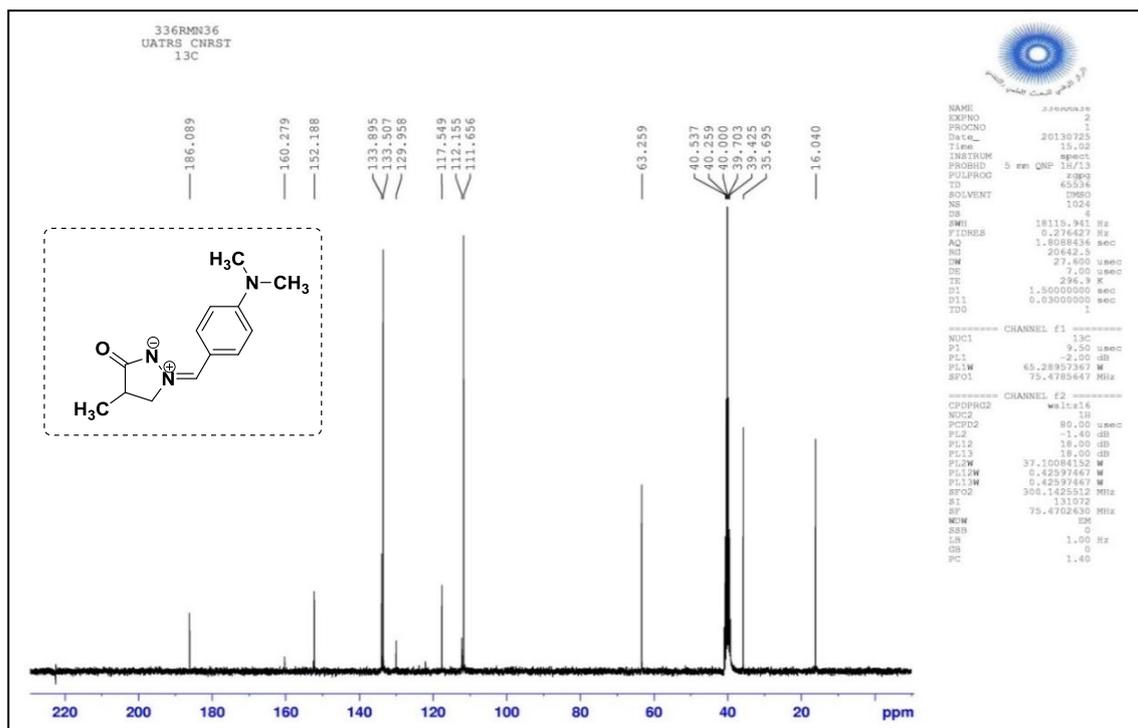


Figure 38: Spectre RMN ¹³C du produit 7c.

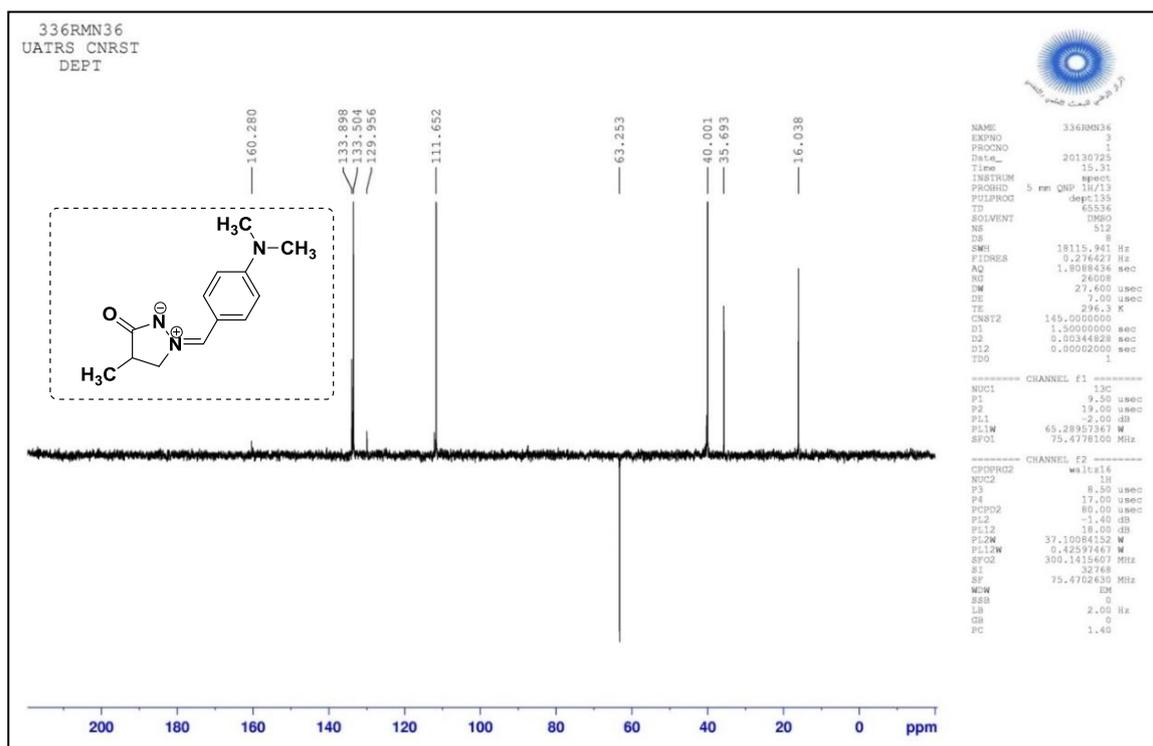


Figure 39: Spectre RMN ¹³C Dept du produit 7c

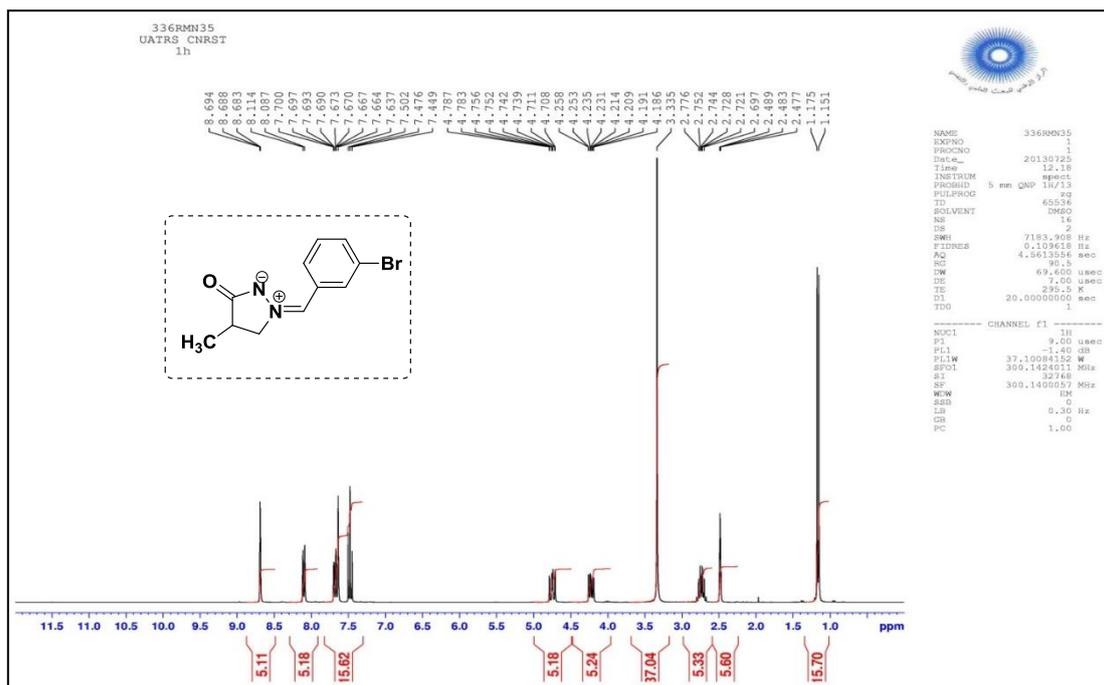


Figure 40: Spectre RMN ^1H du produit 7d.

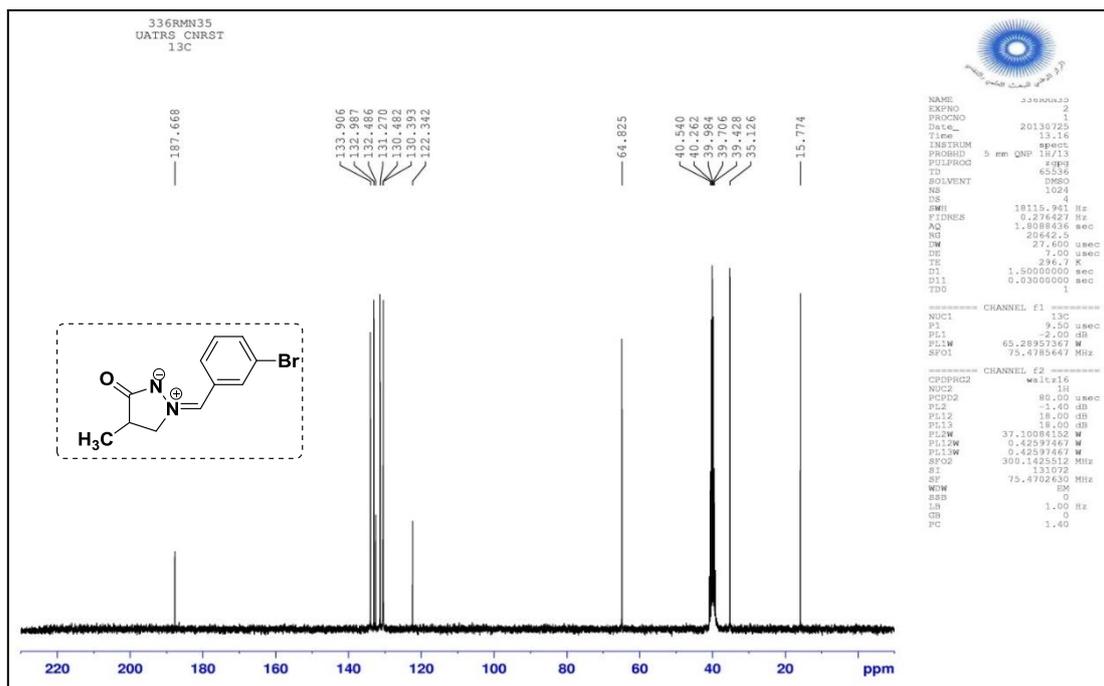


Figure 41: Spectre RMN ^{13}C du produit 7d.

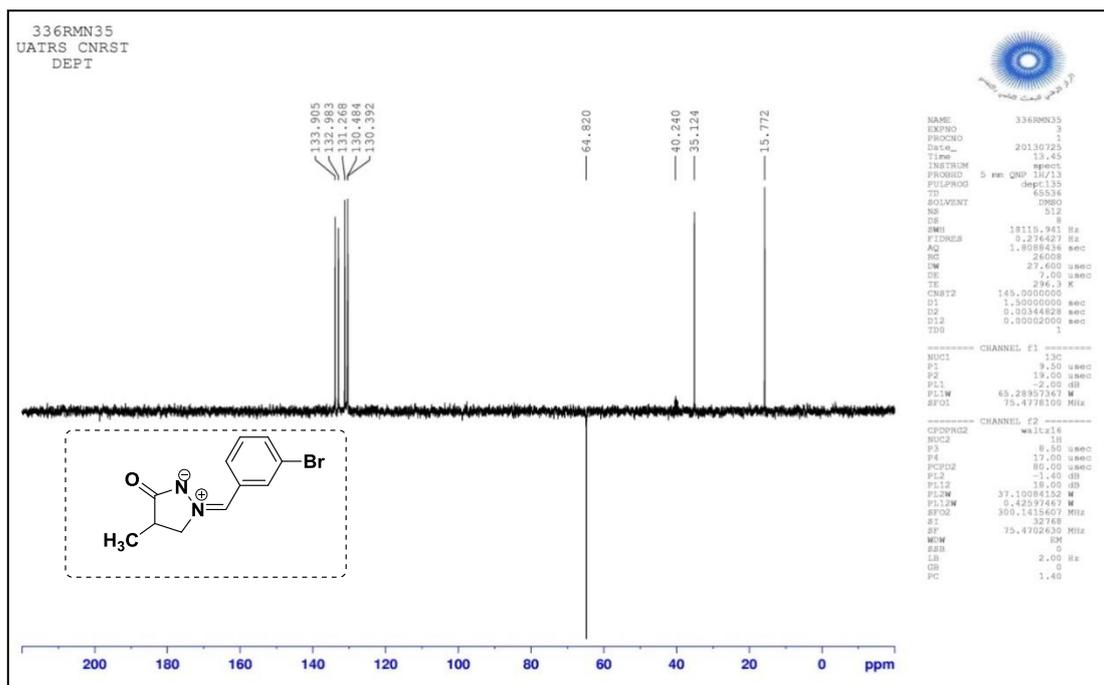


Figure 42: Spectre RMN ^{13}C Dept du produit 7d.

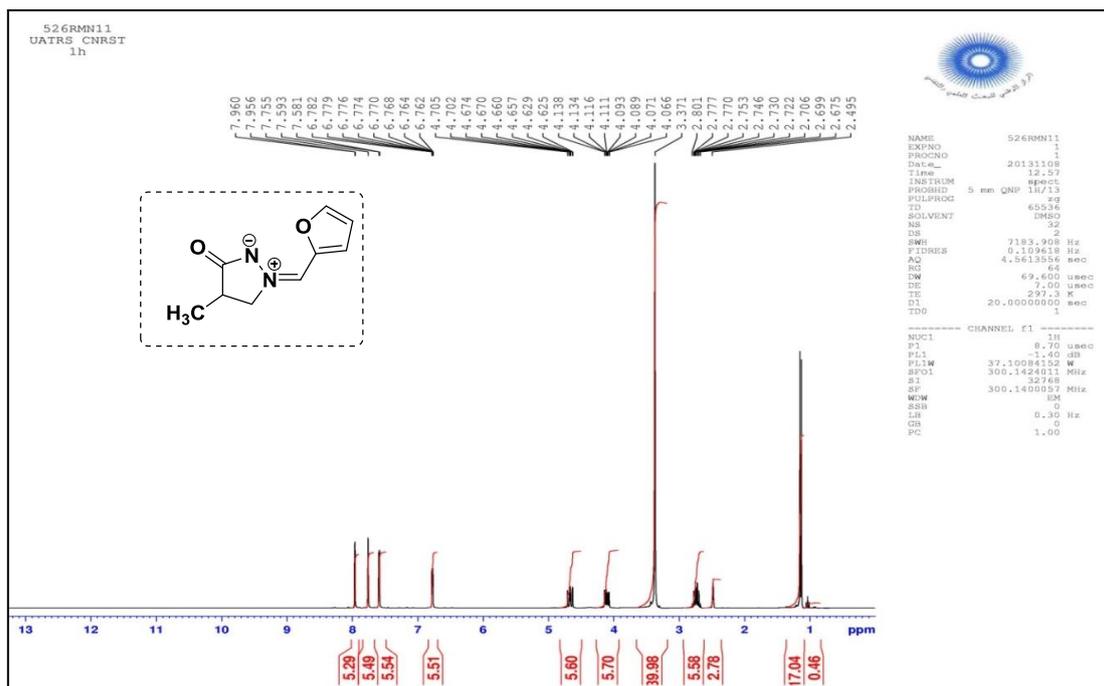


Figure 43: Spectre RMN ^1H du produit 7e.

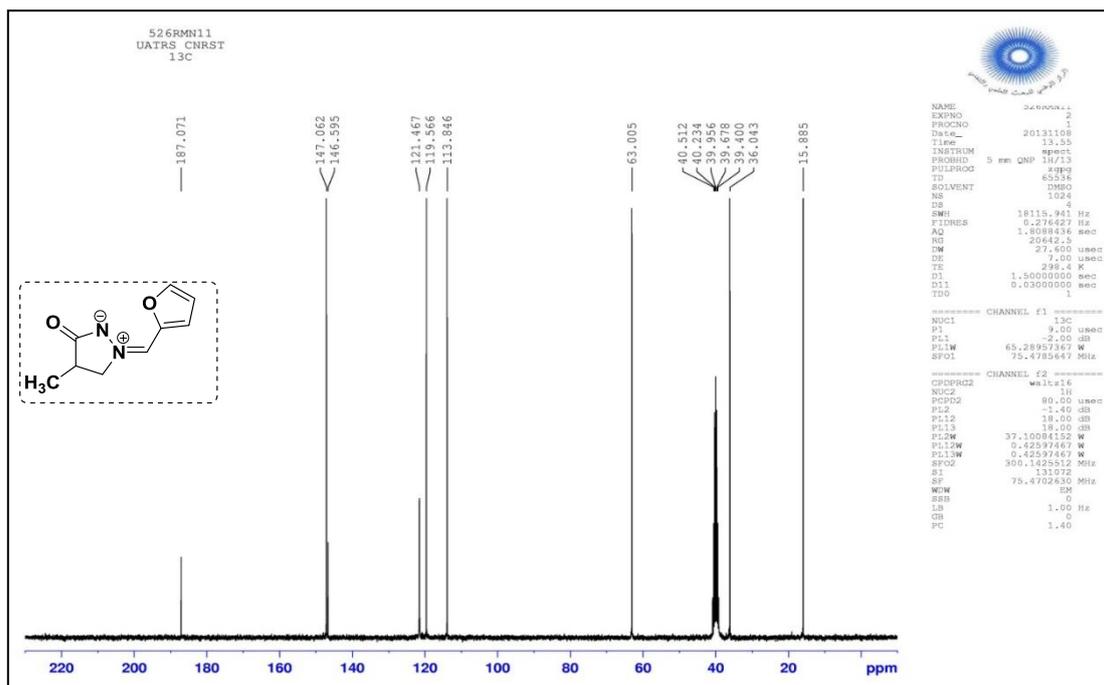


Figure 44: Spectre RMN ¹³C du produit 7e.

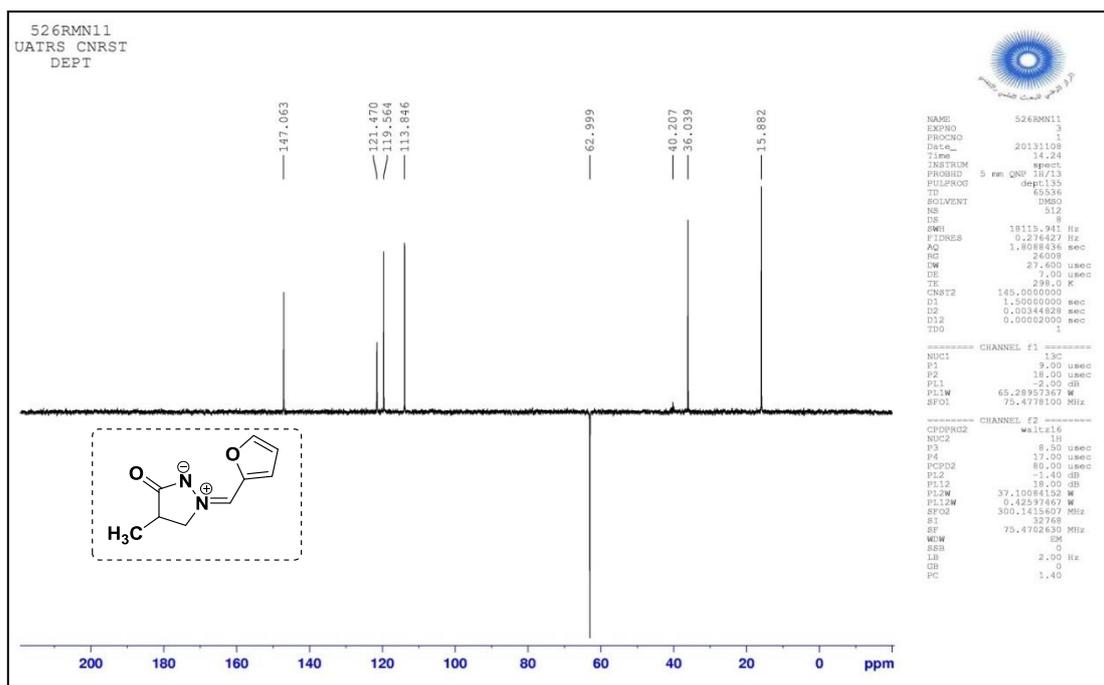


Figure 45: Spectre RMN ¹³C Dept du produit 7e.

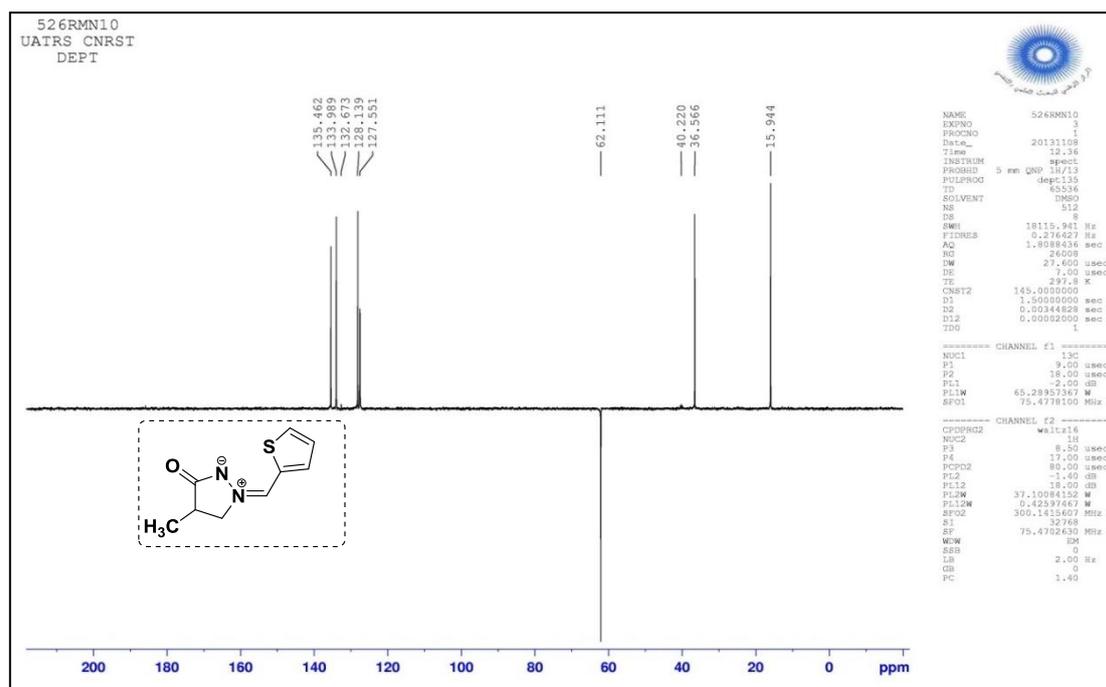


Figure 48: Spectre RMN ^{13}C Dept du produit 71

II.2 Conclusion

En conclusion, nous avons préparé de nouveaux dipôles de type : ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **7a-l**. Les structures de ces composés sont caractérisées par les données spectrales de RMN ^1H et RMN ^{13}C . Leurs réactivités vis-à-vis des systèmes hétérocycliques contenant des sites dipolarophiles feront l'objet de la partie qui suit.

III Réactivité des azométhines imine vis-à-vis du 4-Hydroxycoumarine

III.1 Introduction

Le 4-hydroxycoumarine et ses dérivés constituent une classe de produits naturels, qui présentent un large éventail d'activités pharmacologiques telles que les activités antifongiques, antiulcéreuses¹³⁰, anti-leucémiques, antiallergiques¹³¹, et antipaludiques¹³². Structuellement, la plupart de ces produits naturels possèdent un substituant aryle ou alkyle en C-3 et un groupe hydroxy en C-8 du noyau d'isocoumarine.

Historiquement le nom de coumarine vient de « cumaru » qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de tonka dont les fèves contiennent 1 à 3 % de coumarine.

¹³⁰(a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. Chem. Pharm. Bull. **1981**, 29, 2689–2691; (b) Shimojima, Y.; Shirai, T.; Baba, T.; Hayashi, H. J. Med. Chem. **1985**, 28, 3–9

¹³¹Fusetani, N.; Sugawar, T.; Matsunaga, S.; Hirota, H. J. Org. Chem. **1991**, 56, 4971–4974; (d) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Kobayashi, H.; Naitoh, Y.; Okuno, Y.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. Chem. Pharm. Bull. **1992**, 40, 3352–3354;

¹³²Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. J. Nat. Prod. **2003**, 66, 709–711.

Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820. Elles sont présentes dans plusieurs plantes comme le foin d'odeur, la fève tonka, l'herbe vanille, le cassia cannelle, le mélilot, la sauge sclarée et lavande, on les trouve aussi dans le miel, le thé vert, etc.¹³³

Les coumarines sont des substances naturelles et synthétiques connues depuis longtemps. Elles ont un grand intérêt en raison de leurs applications potentielles biologiques¹³⁴. Il s'agit de composés à neuf atomes de carbone possédant le noyau benzo(2 H)-1 pyranone 2. Ce composé dériverait de la cyclisation de l'acide cis cinnamique oxygéné en C-2¹³⁵.



La première coumarine **L139** (figure L139) a été isolée à partir des graines de l'arbre de Coumarone Odorata Aube¹³⁶ et tire son nom de la famille de ces composés avec des structures plus au moins complexes.

¹³³L. Santana, E. Uriarte ; Gonzalez -Diaz, H.; Zagotto, G. Soto- Otero, R. Mendez Alvarez, E. J. Med. Chem., 49 (2006) 1118.

¹³⁴F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, Uriarte, E. Curr. Med. Chem., 12 (2005) 887.

¹³⁵T. O. Soine. J. Pharm. Sci. 53 (1964) 231.

¹³⁶A. V Kalinin, V. Snieckus., Tetra. Lett. 39 (1998) 4999.

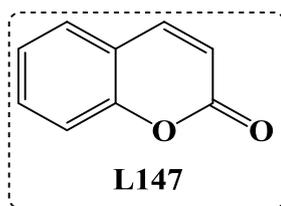


Figure 47

III.2 Propriétés physico-chimiques des coumarines

Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et dans les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés avec lesquels on peut les extraire. Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau. Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituants, profondément modifiées en milieu alcalin (KOH, NaOCH₃)¹³⁷.

III.3 Activité biologique des coumarines

En raison de leur grande diversité structurale, ces molécules possèdent beaucoup de propriétés pharmacologiques associées, y compris : antimicrobiennes, antiinflammatoires, antispasmodiques, antivirales, antioxydantes, ou inhibiteurs enzymatiques^{138,139}. Il y a aussi des dérivés tricycliques ou tétra cycliques qui se comportent comme des coumarines. La carbocromène et la warfarine sont les deux molécules actuellement utilisées dans la pharmacologie, des exemples connus de la famille des coumarines ont une activité cardiovasculaire, en raison de leurs actions inhibitrice et vasodilatatrice¹⁴⁰.

III.4 Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines

Nous commençons cette partie par un bref aperçu de quelques méthodes couramment utilisées pour synthétiser des composés renfermant le noyau coumarinique, à savoir les réactions de Perkin¹³⁴ et de Pechmann.¹³⁵

III.4.1 La réaction de Perkin

La réaction de Perkin (Schéma 65) correspond à une condensation aldolique de l'anhydride acétique avec l'aldéhyde salicylique en présence d'un sel alcalin de l'acide acétique¹⁴¹.

¹³⁷A. M Periers. Tetra Lett. 41 **2000** 867.

¹³⁸L. Xie.,; Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, K. H. Lee. J. Med. Chem.42 **1999** 2662.

¹³⁹T. Kaneko, N. Baba, M. Matsuo. Cytotechnology, 35 **2001** 43.

¹⁴⁰M. Campos-Toimil; F. Orallo; L. Santana, E. Uriarte. Med. Chem., 12 **2002** 783.

¹⁴¹WH. Perkin. J. Chem., Soc., **1868** 21.

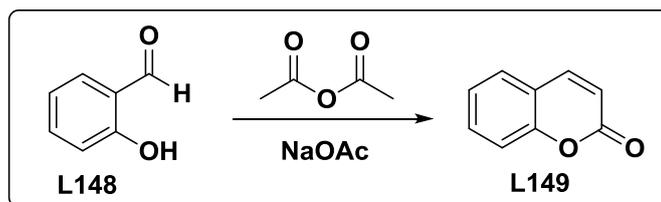


Schéma 65: Schéma réactionnel de la réaction de Perkin.

III.4.2 La réaction de Pechmann

La réaction de Pechmann (Schéma 66) consiste en une condensation d'un phénol avec un cétoester en milieu acide. Le mécanisme réactionnel implique une transestérification suivie d'une cyclisation en présence d' AlCl_3 (Friedel-Crafts) et d'une déshydratation ¹⁴².

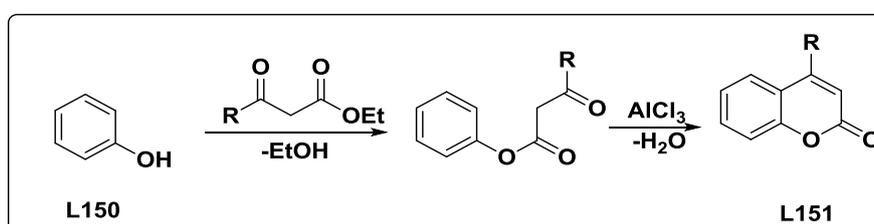


Schéma 66: Schéma réactionnel de la réaction de Pechmann.

Pour ces raisons nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux produits hétérocycliques à base du 4-hydroxycoumarine.

IV Réactivité de la 4-hydroxycoumarine vis-à-vis des ylures 3-oxopyrazolidiniums

Comme nous venons de le voir dans les parties précédentes, l'ylure azométhine se comporte comme dipôle-1,3 dans les réactions de cycloaddition vis-à-vis de différents sites dipolarophiles, tels que les alcynes et les alcènes, les cétones insaturées et d'autres.

Contrairement à ce qui a été observée dans la littérature, la réaction de la 4-hydroxycoumarine **L152** avec divers ylures de 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **7a-e** dans l'acétonitrile et en présence d' AlCl_3 comme catalyseur à température ambiante a conduit à la formation des biscoumarines **8a-e** avec des bons rendements (80-96%, schéma 65). Aucun cycloadduit **9** résultant de l'addition du dipôle sur la double liaison $\text{C} = \text{C}$ n'a été détecté dans les conditions précitées.

¹⁴²Hv.Pechmann. J. Chem., Soc., 17 (1884) 929.

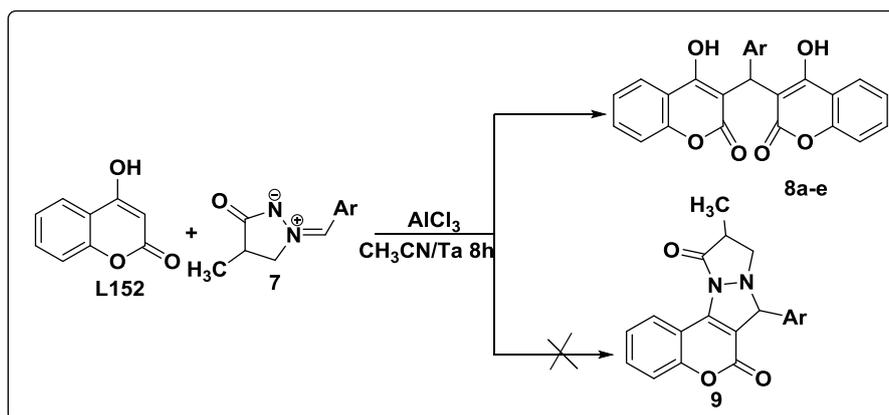


Schéma 67

Tableau 8: Rendements des dérivés de bis-coumarine.

Composé	Ar	Mp (°C)	Rdt (%)
8a	C ₆ H ₅	225-227	80
8b	4-ClC ₆ H ₅	250-252	86
8c	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	270-272	82
8d	3-BrC ₆ H ₄	258-260	90
8e	2-furyl	245-248	96

Les structures des composés **8a-e** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT.

Dans le spectre RMN¹H des composés **8a-e**, on note outre les signaux des protons aromatiques un signal sous forme d'un singulet entre 6.20 et 6.30 ppm attribuable au proton du groupe méthylène CH. Le déplacement chimique du carbone CH apparaît vers 36 ppm dans le spectre RMN¹³C des composés **8**.

Nous présentons ci-dessous deux exemples de spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT des composés **8b** et **8c**:

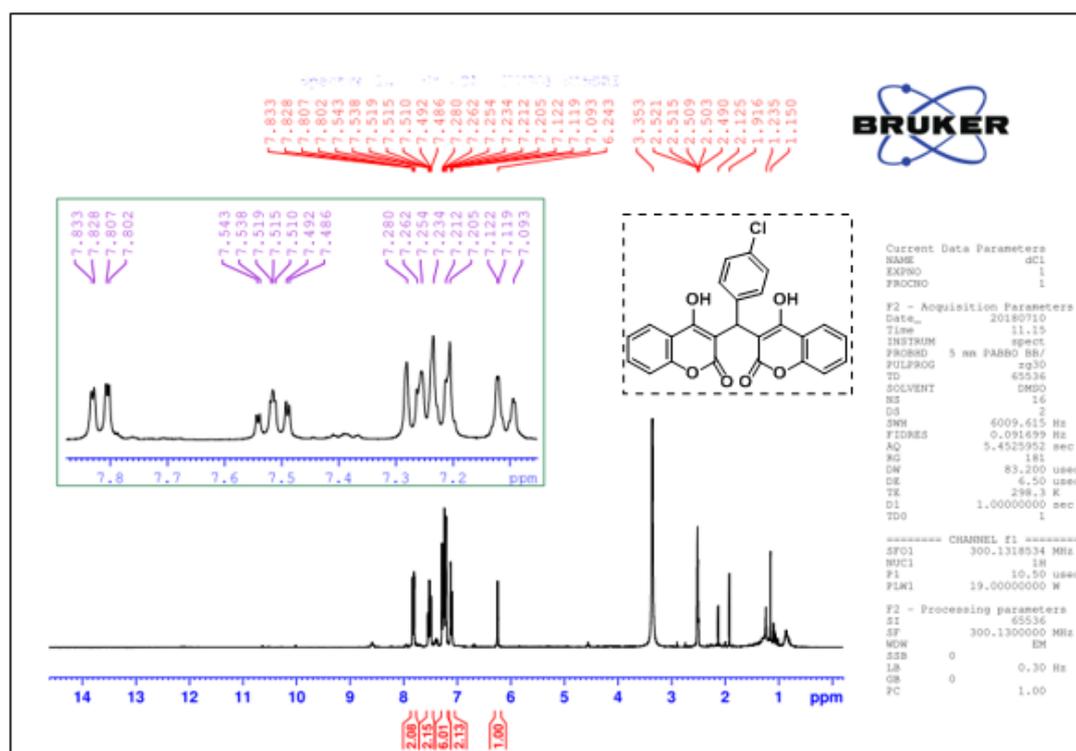


Figure 49: Spectre RMN¹H du composé 8b

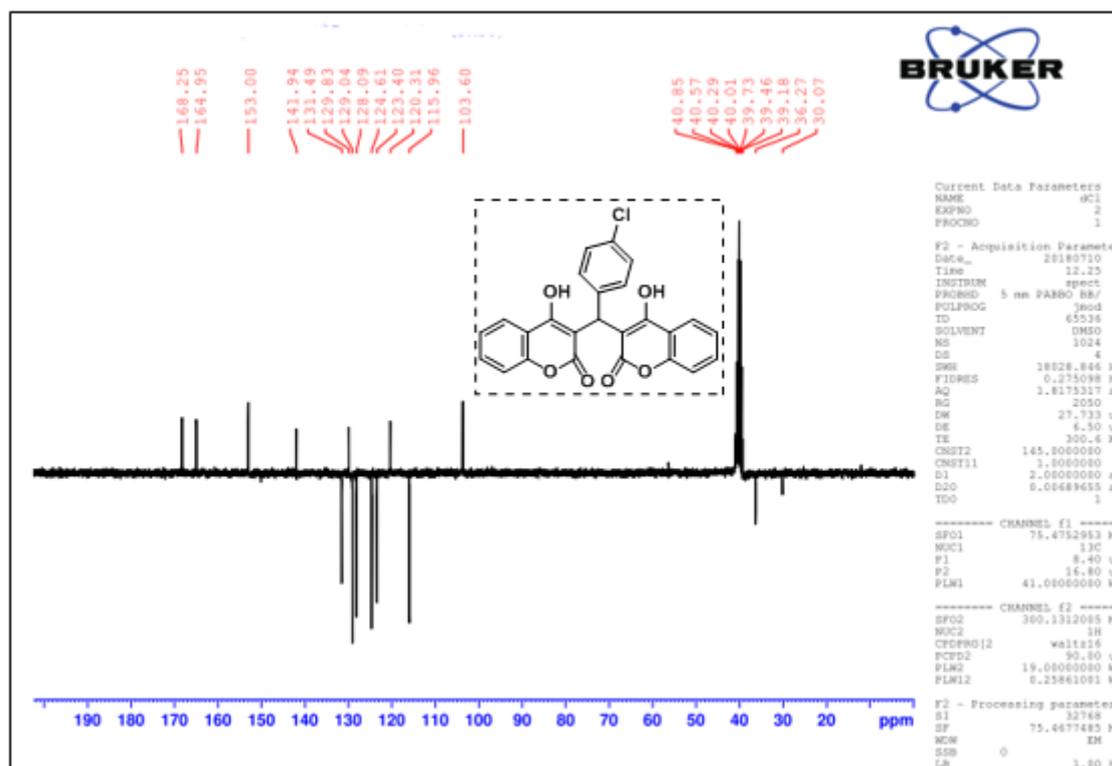


Figure 50: Spectre RMN¹³C du composé 8b

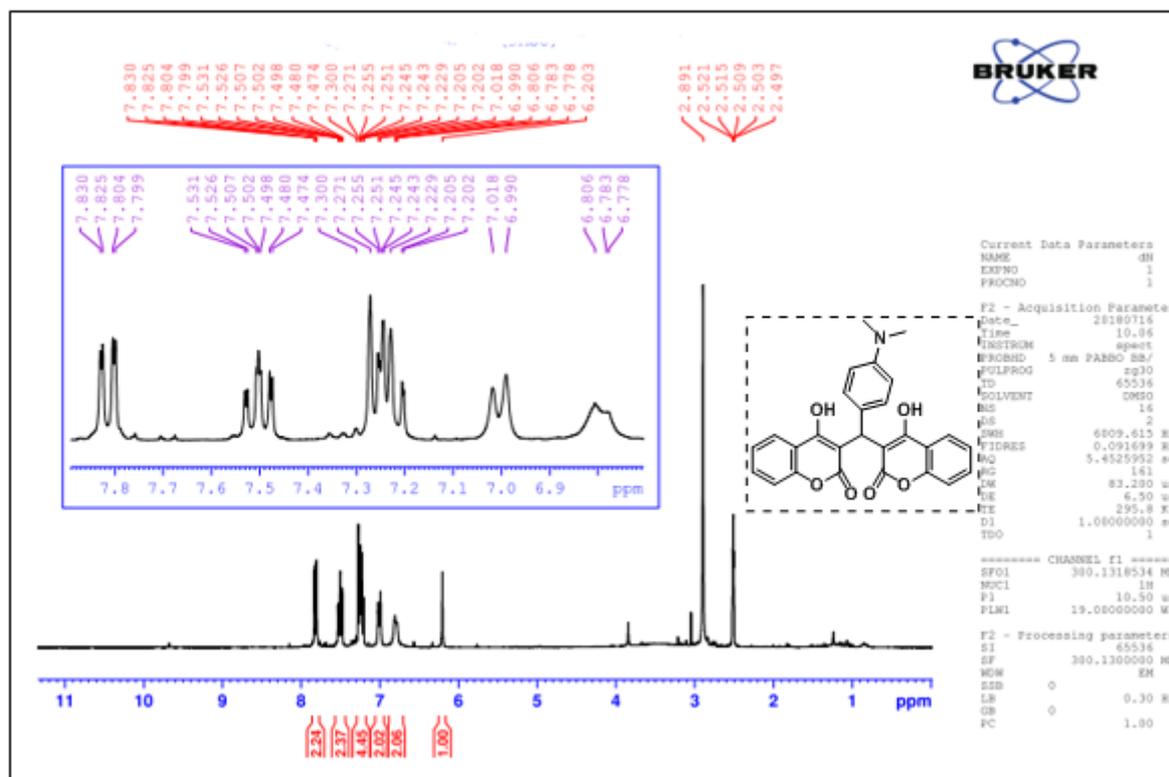


Figure 51: Spectre RMN¹H du composé 8c

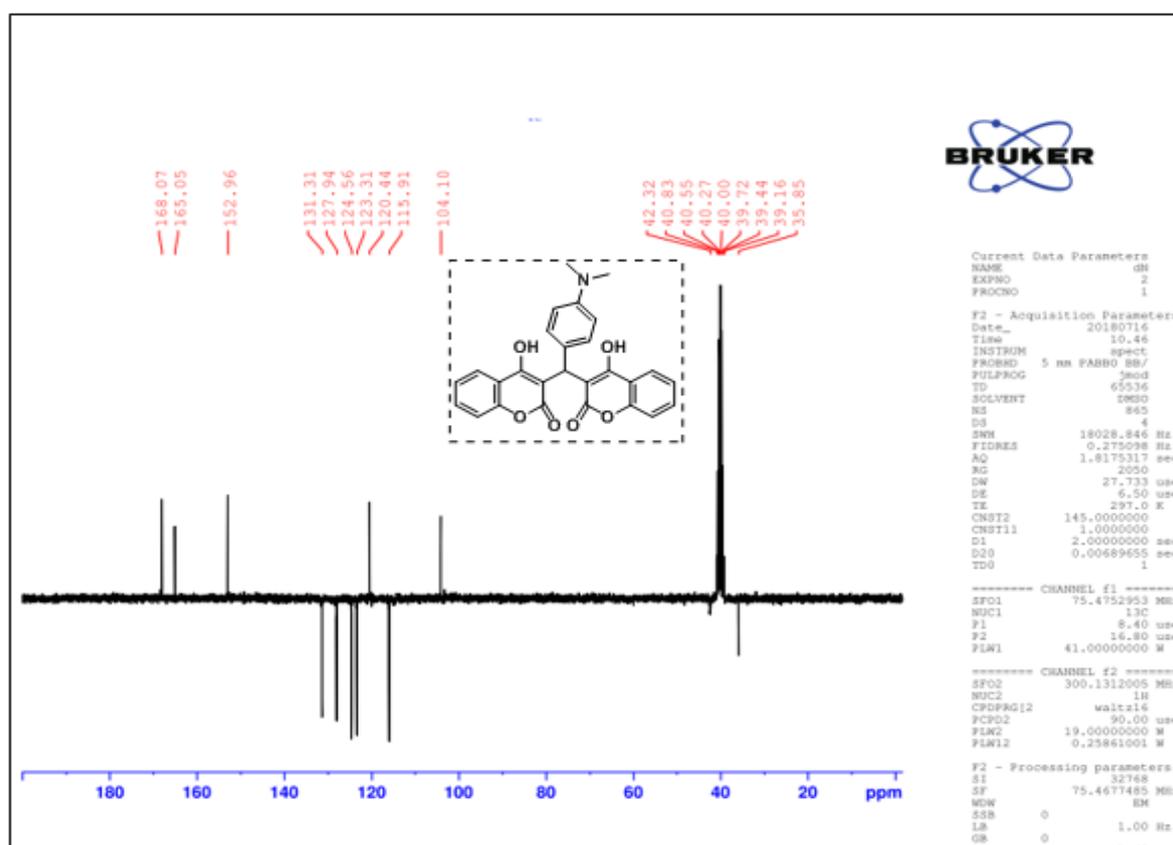


Figure 52: Spectre RMN¹³C du composé 8c

Un mécanisme plausible pour expliquer la formation des composés **8a-e** est proposé dans le schéma 68. Premièrement le 4-hydroxycoumarine réagit avec 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium pour donner l'intermédiaire **A**. Ce dernier se réarrange via l'élimination de la pyrazolidinone conduisant ainsi à la formation de l'intermédiaire **B** qui réagit avec une deuxième molécule de 4-hydroxycoumarine pour donner le bis-coumarine **8a-e**.

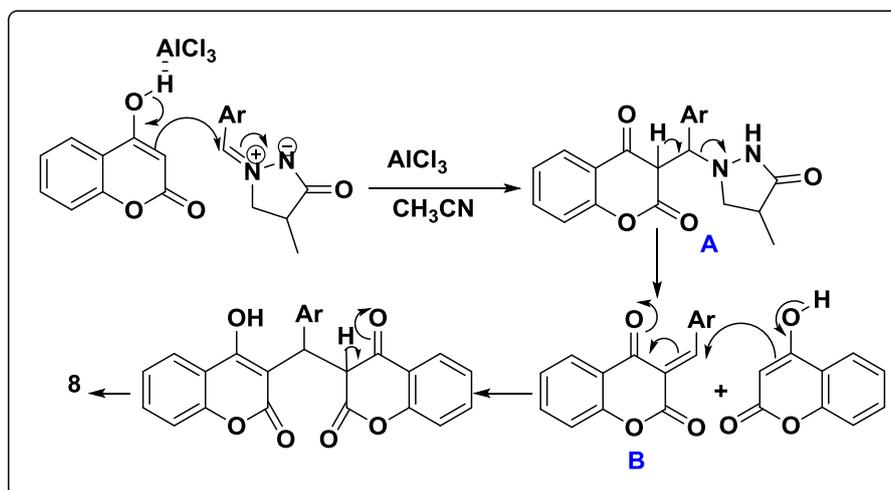


Schéma 68

V Conclusion

Notre étude fait appel à un nouvel accès pratique à la synthèse de bis-coumarines par la condensation aldolique de la 4-hydroxycoumarine via un dipôle de type : ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.

Le mélange réactionnel a donné les dérivés dimères de la coumarine portant un substituant aryle dans la partie centrale avec un excellent rendement dans l'acétonitrile à température ambiante et en présence d' AlCl_3 comme catalyseur.

VI Réactivité des arylidènemalononitriles vis-à-vis du 4-hydroxycoumarine :

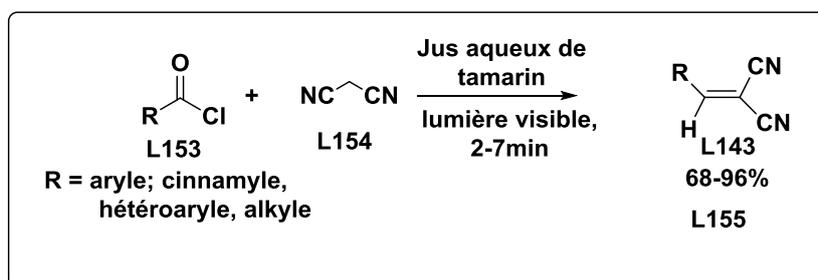
La première étape de cette étude consiste à faire réagir des aldéhydes différemment substitués avec le malononitrile à reflux d'éthanol en présence de pentoxyde de phosphore en tant que catalyseur conduisant à la formation des arylidènemalononitriles correspondants. Ces derniers sont ensuite traités, en deuxième étape, avec le 4-hydroxycoumarine à reflux dans la pyridine pour aboutir à de nouveaux produits de type : 2-amino-4-(aryl)-4H-benzo[h]chromène-3-carbonitriles.

VI.1 Synthèse des arylidènemalononitriles

La plupart des méthodes utilisées pour la préparation des arylidènemalononitriles se font essentiellement par la condensation d'un aldéhyde avec le malononitrile dans différentes conditions opératoires selon le mécanisme réactionnel de Knoevenagel. Parmi les conditions

opérationnelles, on trouve l'utilisation de divers acides /bases de Lewis^{143,144}, solvant vert¹⁴⁵, réaction assistée par micro-ondes¹⁴⁶, irradiation par ultrasons¹⁴⁷, phase solide¹⁴⁸, réaction basée sur l'approche biotechnologie¹⁴⁹, des conditions sans solvant¹⁵⁰, liquide ionique¹⁵¹.

Récemment, Pal R.¹⁵² a décrit une nouvelle méthode efficace de la réaction de condensation de Knoevenagel en utilisant des accélérateurs de jus de fruits. A partir d'un mélange équimolaire de différents aldéhydes substitués **L153** et le malononitrile **L154**, catalysé par une solution aqueuse de jus de tamarin en présence de lumière visible pendant quelques minutes (2 à 7min) ; ils ont synthétisé des arylidenemalononitriles **L155** avec de bons rendements (68-96%) (Schéma 69).



Pour notre part, nous avons préparé une série des arylidénemalononitriles **11a-h** en adoptant la séquence réactionnelle suivante : la condensation mole à mole des différents aldéhydes substitués **10a-h** avec le malononitrile à reflux d'éthanol en présence de pentoxyde de phosphore en tant que catalyseur impliqué dans la condensation de Knoevenagel (Schéma 70). Ces conditions opératoires ont conduit aux produits souhaités **11a-h** avec des bons rendements.

¹⁴³Rao P.S., Venkataratnam R.V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(41), 5821-5822.

¹⁴⁴Gill C., Pandhare G., Raut R., Gore V., Gholap S., *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2008**, 7, 153-157.

¹⁴⁵Oskooie H.A., Heravi M.M., Derikvand F., Khorasani M., Bamoharram F.F. *Synth. Commun.* **2006**, 36(19), 2819-2823.

¹⁴⁶Bhuiyan M.M.H., Hossain M.I., Ashraful M., Mahmud M.M., *Chemistry Journal* **2012**, 2(1), 30-36.

¹⁴⁷Palmisano G., Tibiletti F., Penoni A., Colombo F., Tollari S., Garella D., Tagliapietra S., Cravotto G., *Ultrasonics Sonochemistry*; **2011**, 18(2), 652-660.

¹⁴⁸Guo G., Arvanitis E.A., Pottorf R.S., Player M.P., *Journal of Combinatorial Chemistry* **2003**, 5(4), 408-413

¹⁴⁹Pratap U., Jawale D., Waghmare R., Lingampalle D., Mane R.; *New J. Chem.* **2011**, 35(1), 49-51.

¹⁵⁰Pasha M.A., Manjula K., *Journal of Saudi Chemical Society*, **2011**, 15(3), 283-286.

¹⁵¹Verdia P., Santamarta F., Tojo E., *Molecules*, **2011**, 16(6), 4379-4388.

¹⁵²Pal R., *International Journal of Advanced Chemistry*, **2014**, 2 (1), 27-33

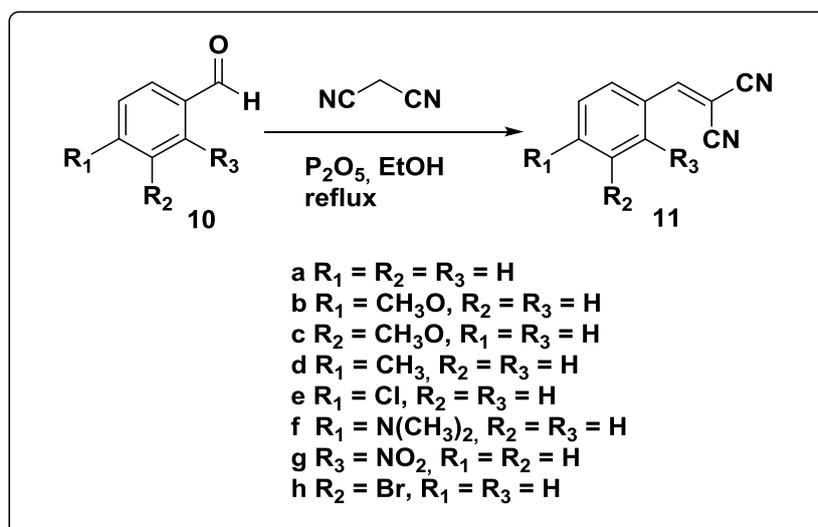


Schéma 70

Les structures des composés **11a-h** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans les figures **51-53**, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **11d**. Dans le spectre RMN¹H des composés **11a-h**, on note en particulier la présence d'un proton vinylique à 8,32-8,45 ppm.

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 9: Caractéristiques physico-chimiques des arylidènemalononitriles **11a-h**:

Composés	Temps h	Rdt %	PF (°C)	MM(g/mol)	Aspect
11a	2	89	88	154	Cristaux blancs
11b	2h30min	86	112	184	Cristaux jaunes
11c	2h45min	88	136	184	Cristaux jaunes
11d	5h	68	130	168	Cristaux blancs
11e	4h	85	149	189	Cristaux blancs
11f	5h	96	173	197	Cristaux jaunes-oranges
11g	4h	86	132	126	Cristaux blancs
11h	4h	90	160	172	Cristaux blancs

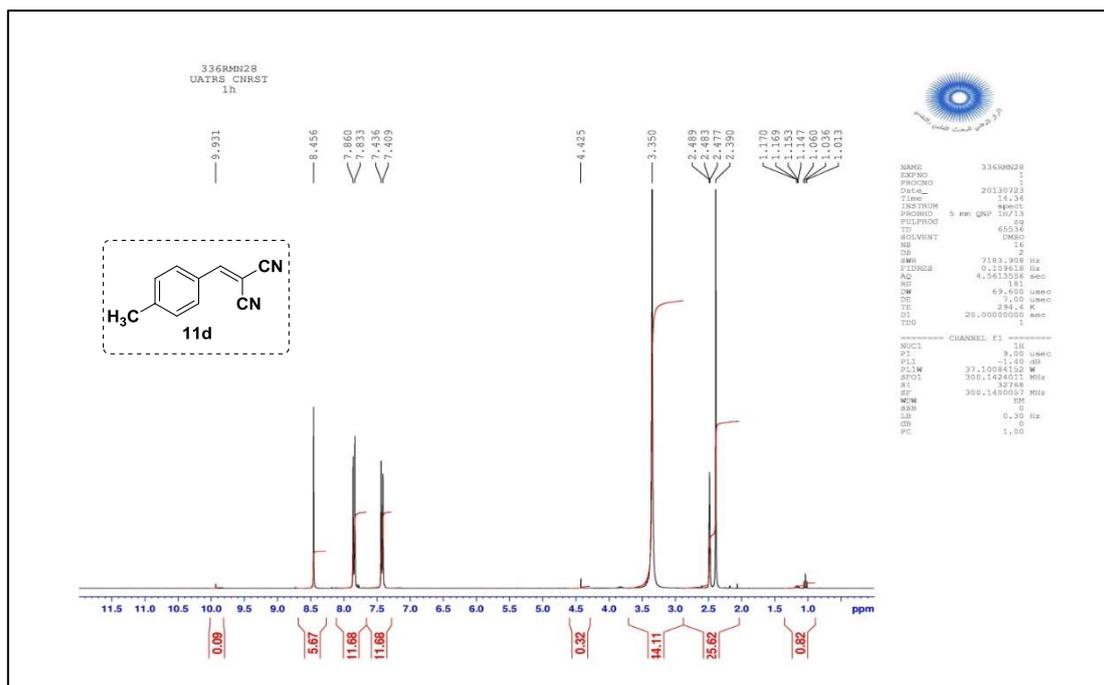


Figure 53: Spectre RMN¹H du composé 11d

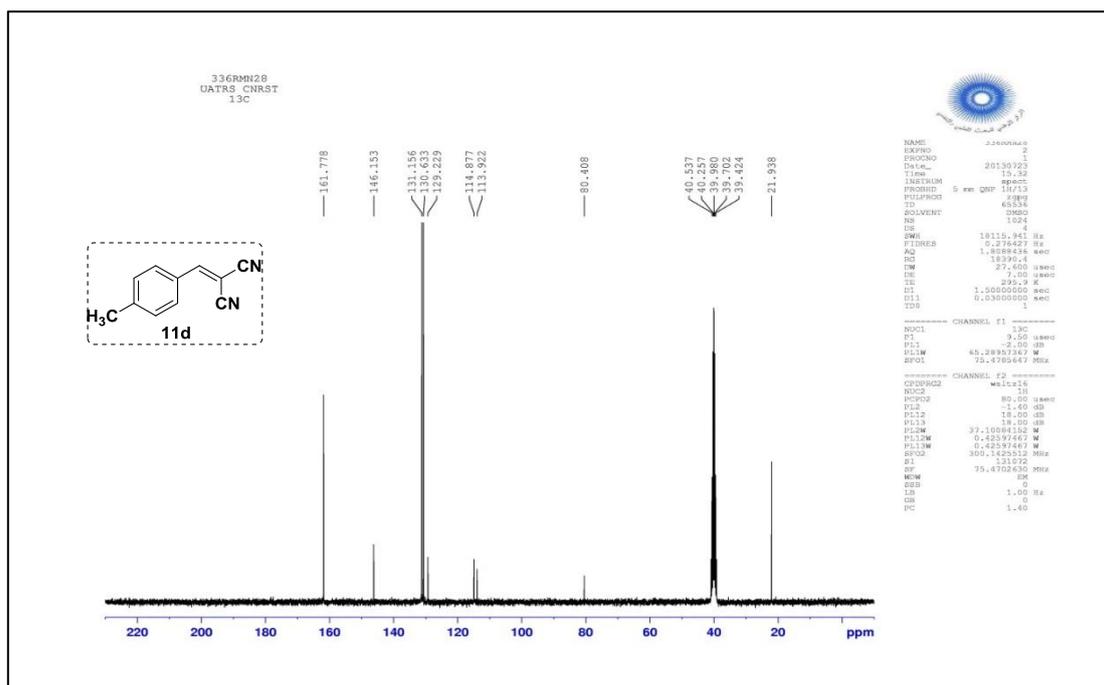


Figure 54: Spectre RMN¹³C du composé 11d

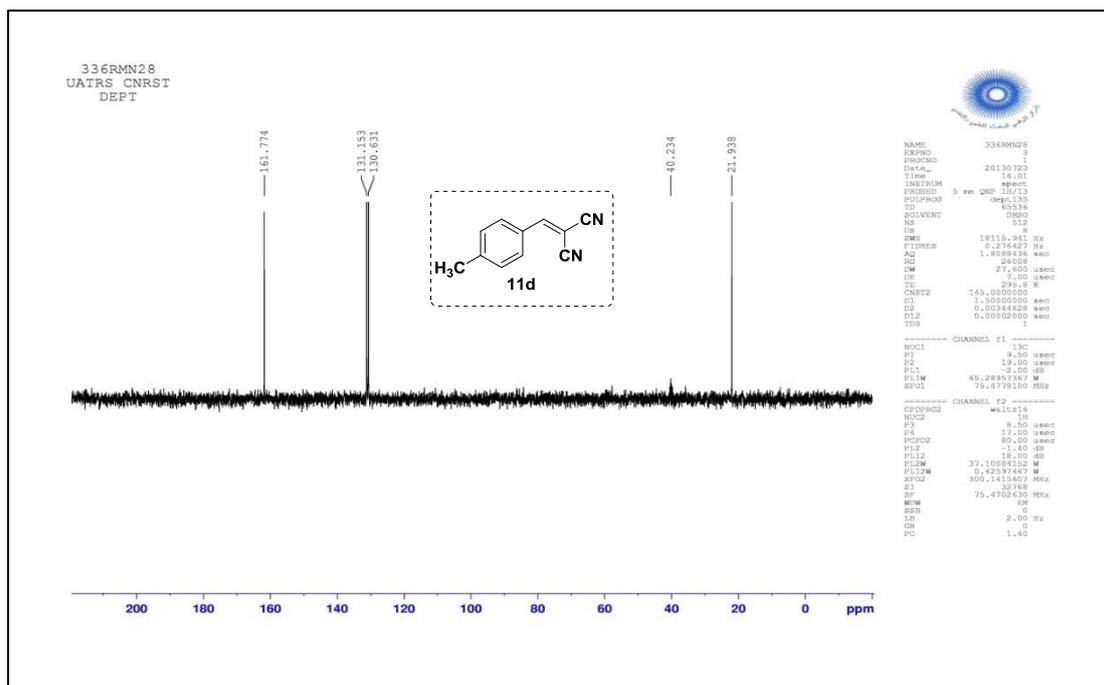


Figure 55: Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 11d

VI.2 Réaction de la 4-hydroxycoumarine avec les arylidènemalononitriles

Pour élargir notre étude sur la réactivité de la 4-hydroxycoumarine vis-à-vis d'autres réactifs, nous avons examiné la réaction de la 4-hydroxycoumarine avec l'arylidènemalononitriles **11** à reflux de la pyridine. Cette réaction nous a permis d'isoler de nouveaux produits de type : 2-amino-4-(aryl)-4H-benzo[h]chromene-3-carbonitriles avec de bons rendements (schéma 71).

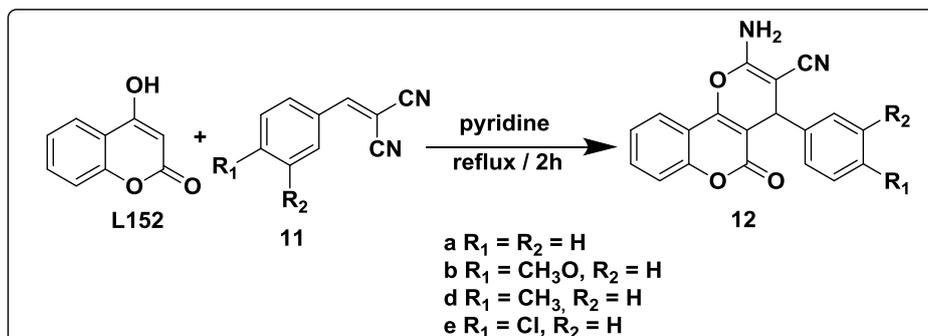


Schéma 71

Les structures des composés **12a-e** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C. Dans le spectre RMN¹H des composés **12a** et **12d**, on note en particulier la présence d'un signal vers 4,38 ppm attribuable au proton du groupe CH et un signal à 7,38 ppm du aux protons du groupement NH₂.

Tableau 10 : Rendements des nouveaux produits 12a-e

Produit	R	Rdt (%)	Mp (°C)
12a	R ₁ = R ₂ = H	95	258-260
12b	R ₁ = CH ₃ O, R ₂ = H	90	248-250
12d	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H	98	261-263
12e	R ₁ = Cl, R ₂ = H	95	256-258

Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, et RMN¹³C des composés 12a et 12d.

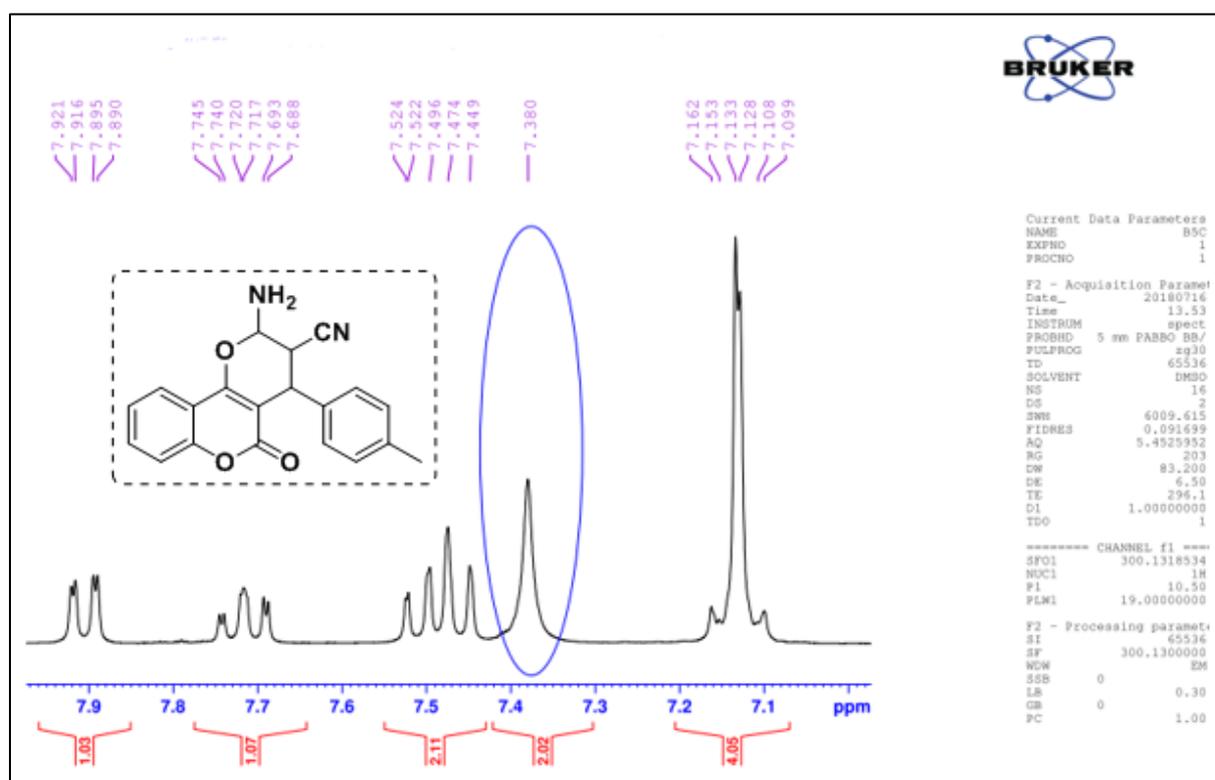


Figure 56: Spectre RMN¹H de la zone aromatique du composé 12d

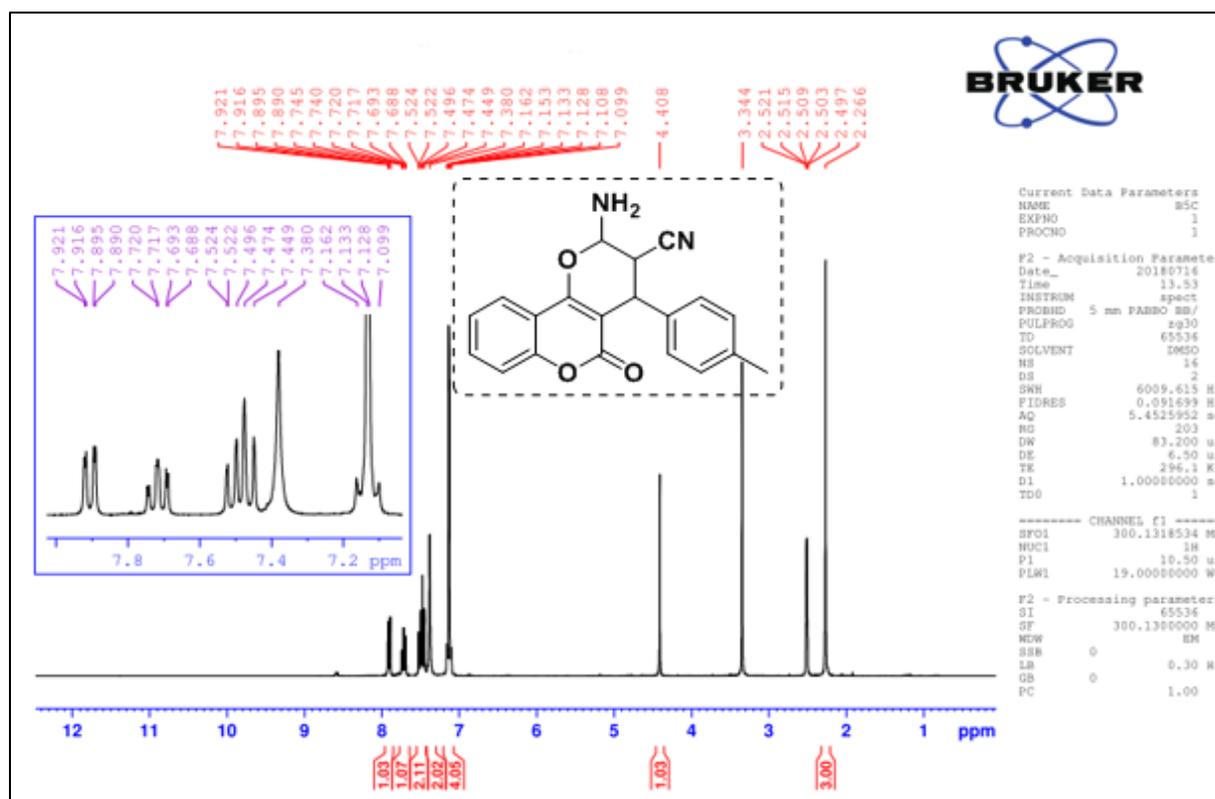


Figure 57: Spectre RMN¹H du composé 12d

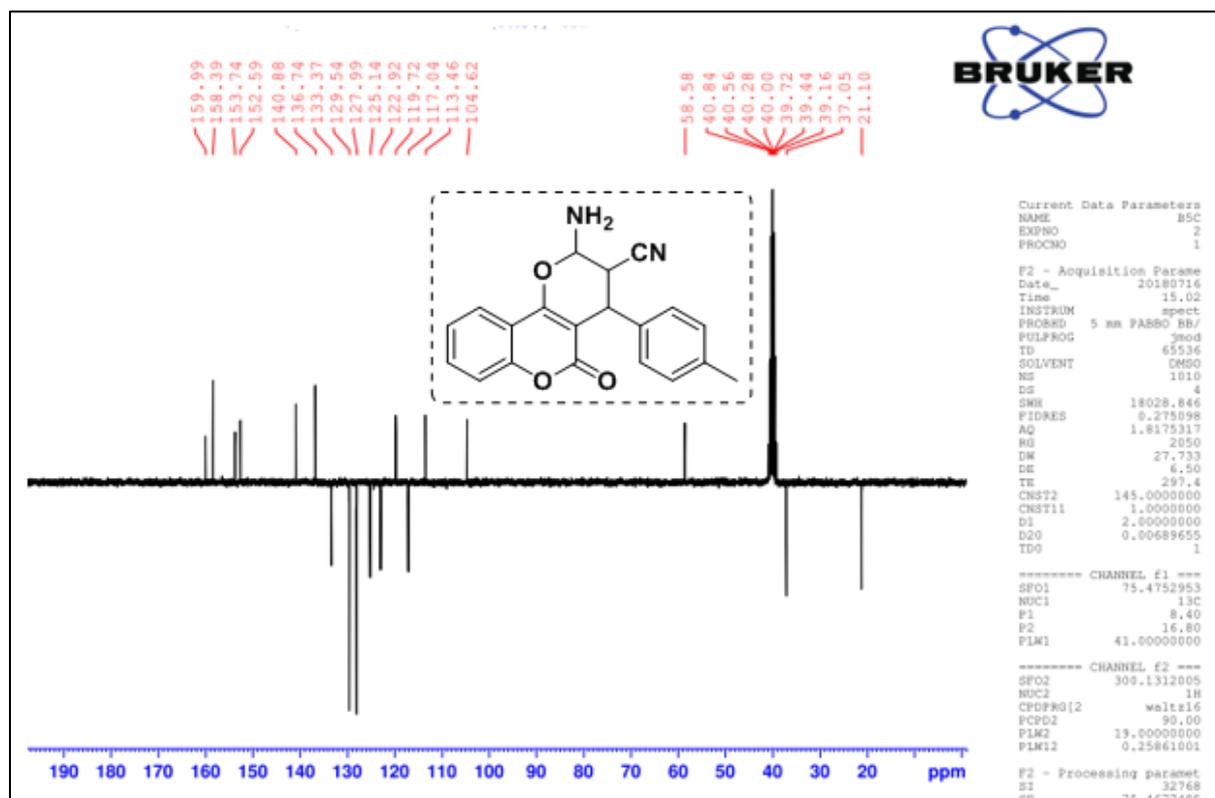


Figure 58: Spectre RMN¹³C du composé 12d

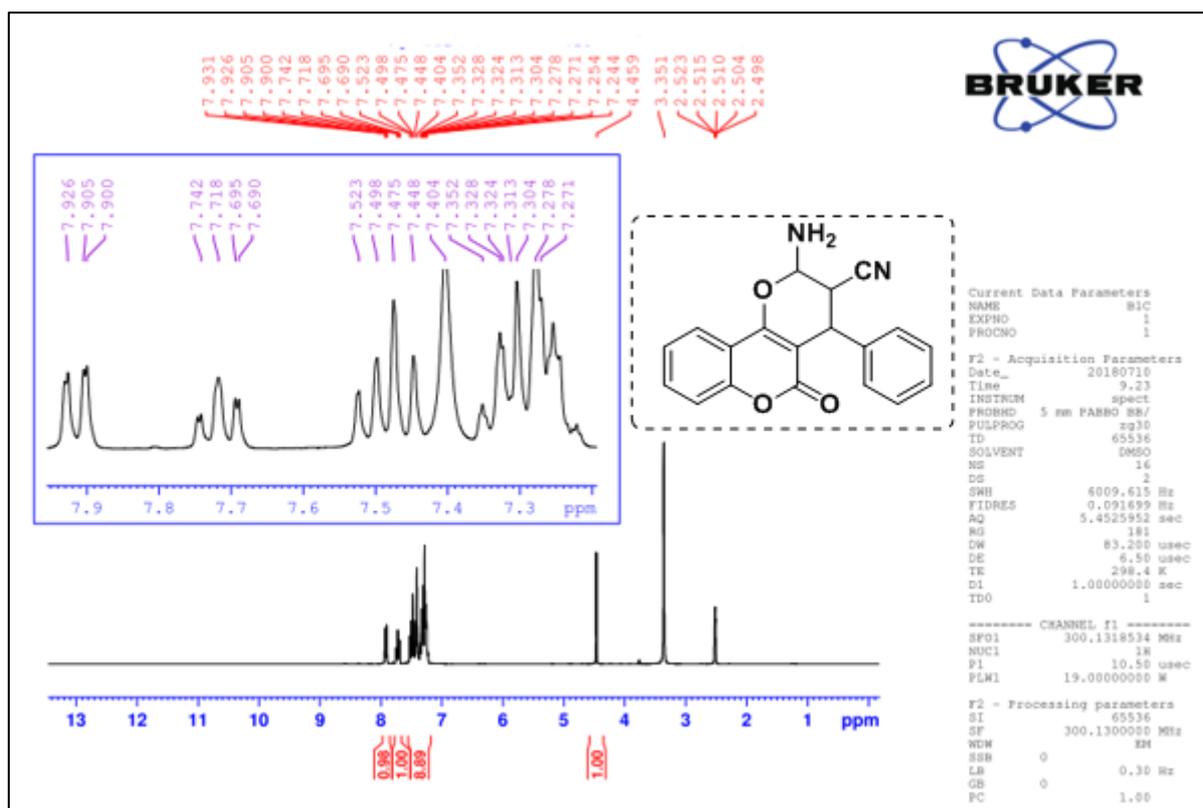


Figure 59: Spectre RMN¹H du composé 12a

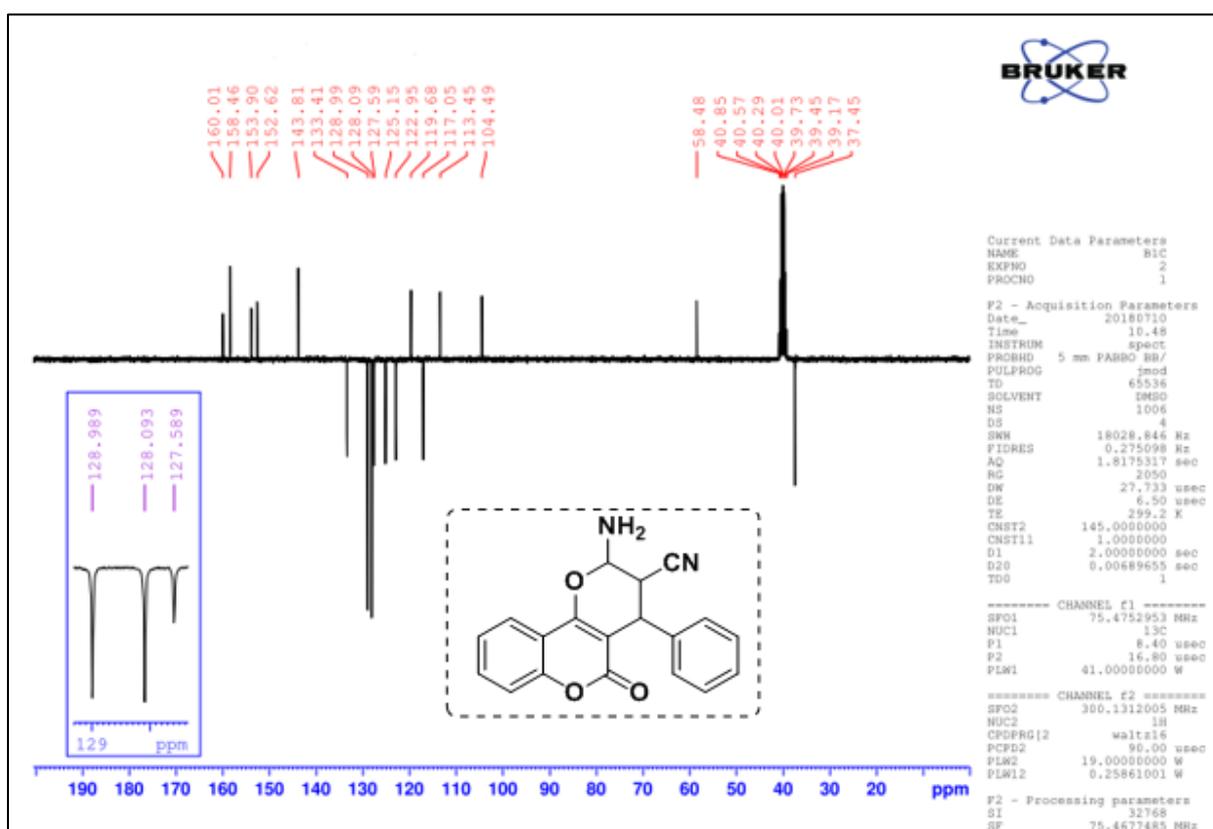


Figure 60: Spectre RMN¹³C du composé 12a

Pour expliquer la formation des composés **12a-e** nous avons proposé le mécanisme suivant : la 4-hydroxycoumarine réagit avec l'arylidénemalononitrile pour donner l'intermédiaire **A**. Ce dernier se réarrange via une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de l'intermédiaire **B** qui se réarrange pour donner les composés escomptés **12a-e**.

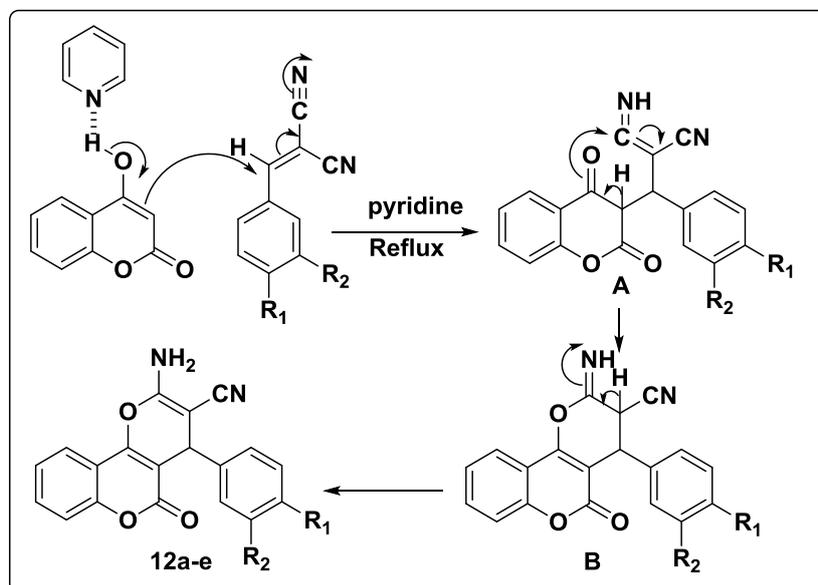


Schéma 72

VI.3 Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons mis au point une étude de la synthèse rapide et efficace permettant l'accès à diverses pyranocoumarines.

Cette synthèse implique une réaction de condensation de la 4 hydroxycoumarine facilement disponible avec les arylidénemalononitriles à reflux de la pyridine pour accéder à de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : 2-amino-4-(aryl)-4H-benzo[h]chromene-3-carbonitriles **12a-e** avec de bons rendements, qui peuvent présenter des propriétés biolpogiques prometteuses.

VII Partie Expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC instruments 300 (^1H) ou 75MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des

expériences de polarisation (DEPT).

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0,2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

VII.1 Procédure générale de préparation des dipôles

Mode opératoire de la synthèse du 4-méthyl pyrazolidin-3-one.

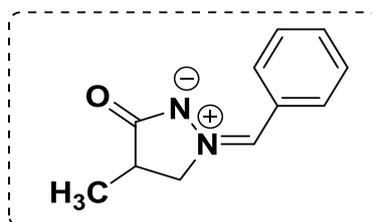
Dans un bain de glace, le méthacrylate de méthyl 60 ml a été ajouté à la solution d'hydrate d'hydrazine (26 ml) dans 240 ml d'éthanol. Après l'addition, le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h. Ensuite, le solvant et les composants volatils sont éliminés sous pression réduite. L'huile épaisse incolore, acide 4-méthyl pyrazolidin-3-one, est obtenue avec un rendement de 77%.

Mode opératoire de la synthèse des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium.

On dissout 20 mmol de 4-méthyl pyrazolidin-3-one et 20 mmol de l'aldéhyde aromatique dans 15 ml de l'éthanol puis on ajoute quelques goutte de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant des durées variées. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol puis lavé par l'acétate d'éthyle et filtré sous vide.

Le produit pur a été obtenu avec un bon rendement.

(Z)-Benzylidène-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7a



Rdt : 80%,

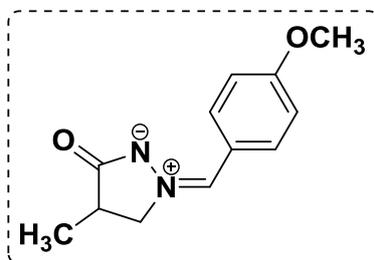
PF 123–125 °C ;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz) : δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.68–2.76 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 13.0 Hz), 4.73 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 13.0 Hz), 7.48–7.51 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.26–

8.30 (m, 2H);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.3 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.1 (2CH), 130.3 (C), 131.4 (2CH), 131.5 (CH), 132.5 (CH), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Méthoxybenzylidène)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7b



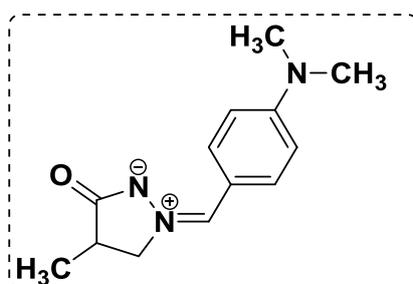
Rdt: 84%,

PF 143-145 °C;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 9.0 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 55.9 (CH₃O), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

(Z)-(4-Diméthylaminobenzylidène)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7c



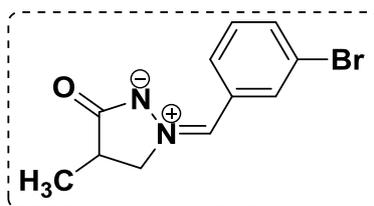
Rdt: 82 %,

PF 178-180 °C;

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.13 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 6.76 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.41 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J = 9.3 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 16.0 (CH₃), 35.7 (CH), 40.0 (2CH₃), 63.2 (CH₂N), 111.6 (2CH), 117.5 (C), 133.5 (2CH), 133.9 (=CH), 152.2 (C), 186.1 (CO).

(Z)-(3-Bromobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7d



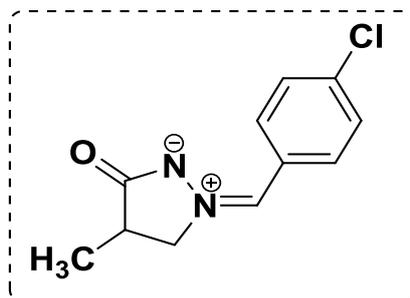
Rdt: 78 %,

PF 162-164 °C;

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.16 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.70–2.77 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 0.9 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.68 (t, 1H, J = 1.5 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 35.1 (CH), 64.8 (CH₂N), 122.3 (C), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (CH), 132.4 (C), 132.9 (CH), 133.9 (CH), 187.7 (CO).

(Z)-(4-Chlorobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7e



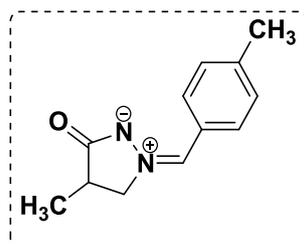
Rdt: 86%,

PF 185-187 °C;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 35.2 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Méthylbenzylidène)-4-méthyl-5,3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7f



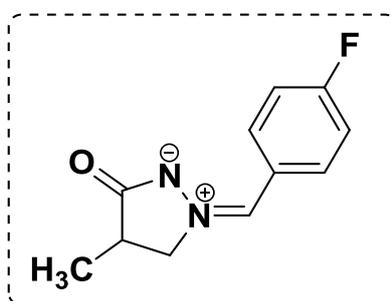
Rdt: 90 %,

PF 160-162 °C;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.66–2.74 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 13.5 Hz), 4.70 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 13.5 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, J = 8.1 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 35.3 (CH), 64.3 (CH₂N), 127.8 (C), 129.8 (2CH), 131.5 (2CH), 132.6 (=CH), 141.8 (C), 187.2 (CO).

(Z)-(4-Fluorobenzylidène)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7g



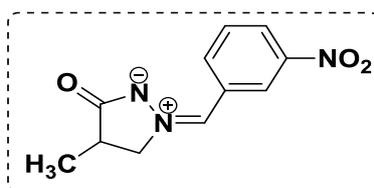
Rdt: 86%,

PF 185-187 °C;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 35.2 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

(Z)-(3-Nitrobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7h



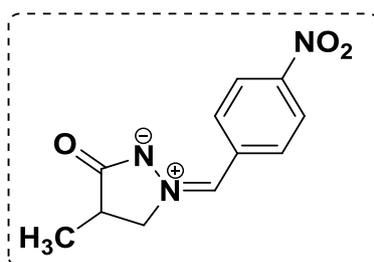
Rdt: 75 %,

PF 187-189 °C;

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 7.76-7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.35 (s, 1H);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.7 (CH₃), 35.1 (CH), 65.0 (CH₂N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-(4-Nitrobenzylidene)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7i



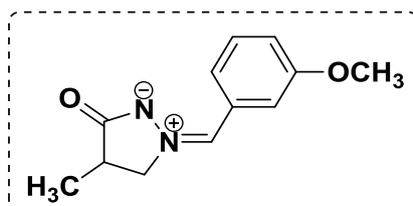
Rdt: 84%,

PF: 143-145 °C;

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 9.0 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

(Z)-(3-Méthoxybenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7j



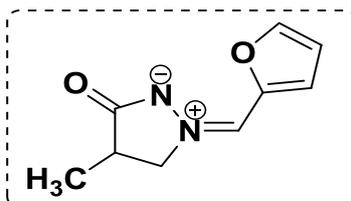
Rdt: 75 %

PF 187-189 °C;

RMN¹H (DMSO, 300 MHz): δ 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23–4.30 (m, 1H), 4.76–4.84 (m, 1H), 7.76–7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.35 (s, 1H);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.7 (CH₃), 35.1 (CH), 65.0 (CH₂N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(furylidene)-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7k



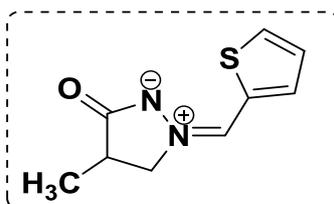
Rdt: 96 %,

PF 170–172 °C;

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.67–2.80 (m, 1H), 4.06–4.13 (m, 1H), 4.62–4.70 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, 3.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 3.0 Hz);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 36.0 (CH), 63.0 (CH₂N), 113.8 (CH), 119.5 (CH), 121.4 (CH), 146.6 (C), 147.1 (CH), 187.1 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(thienylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide 7l



Rdt: 94 %,

PF 178–180 °C;

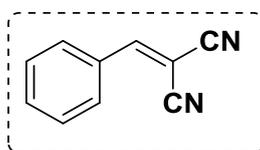
RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.71–2.84 (m, 1H), 4.08–4.15 (m, 1H), 4.64–4.72 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, 4.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.06 (s, 1H);

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 36.5 (CH), 62.1 (CH₂N), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 133.9 (CH), 132.6 (C), 135.4 (CH), 185.7 (CO).

VII.2 Procédure Générale pour la synthèse de la 2-(arylidène) malononitriles 11a-h.

Dans un ballon 250 ml à fond rond, un aldéhyde aromatique (10 mmol), du malononitrile (10 mmol) et de pentoxyde phosphore (3,54 mmol) sont mises en suspension sous agitation mécanique pendant 10 minutes dans 25 ml d'éthanol absolu à température ambiante, puis le milieu réactionnel est ramené à reflux dans un bain d'eau. Après l'achèvement de la réaction contrôlée par CCM- sous agitation, le mélange réactionnel est versé dans un bain de glace. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole, séché et recristallisé dans l'éthanol.

2-(Benzylidène)malononitrile 11a



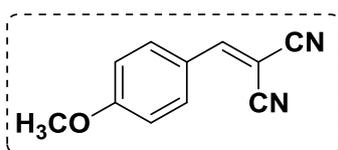
Rdt: 89%

PF: 88-90 ° C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7.57–7.68 (m, 3H, H-Ar), 7.91–7.95 (m, 2H, H-Ar), 8.52 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 82.1 (C), 113.7 (CN), 114.6 (CN), 129.9 (2CH), 131.0 (2CH), 131.8 (C), 134.8 (CH), 162.0 (CHvinyl).

2-(4-Methoxybenzylidène)malononitrile 11b



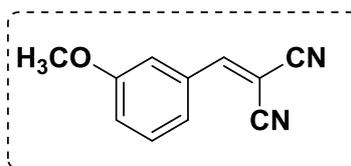
Rdt: 86%

PF: 110–112°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3.86 (s, 3H, CH₃O), 7.14 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.34 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 56.4 (CH₃O), 77.3 (C), 114.3 (CN), 115.2 (CN), 115.6 (2CH), 124.6 (C), 133.8 (2CH), 160.9 (CHvinyl), 164.8(=CO).

2-(3-Methoxybenzylidene)malononitrile 11c



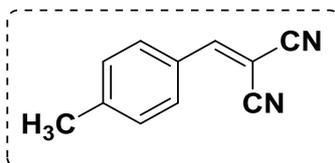
Rdt: 88%

PF: 134–136°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.79 (s, 3H, CH₃O), 7.24–7.28 (m, 1H, H-Ar), 7.49–7.52 (m, 3H, H-Ar), 8.48 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 55.9 (CH₃O), 82.3 (C), 113.6 (CN), 114.5 (CN), 115.6 (CH), 120.7 (CH), 123.4 (CH), 131.2 (CH), 132.9 (C), 159.9 (=CO), 161.8 (CHvinyl).

2-(4-Methylbenzylidene)malononitrile 11d



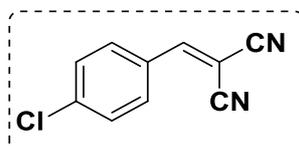
Rdt : 68%

PF: 130–132°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.45 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21.9 (CH₃), 80.4 (C), 113.9 (CN), 114.8 (CN), 129.2 (C), 130.6 (2CH), 131.1 (2CH), 146.1 (C), 161.8 (CHvinyl).

2-(4-Chlorobenzylidene)malononitrile 11e



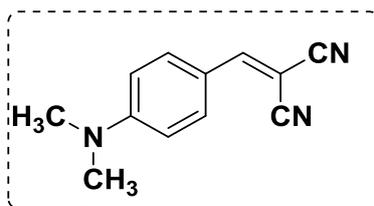
Rdt : 79%

FP: 148–150°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.51 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 82.7 (C), 113.5 (CN), 114.5 (CN), 130.2 (2CH), 130.6 (C), 132.6 (2CH), 139.5 (C), 160.6 (CHvinyl).

2-(4-(Diméthylamino)benzylidène)malononitrile 11f



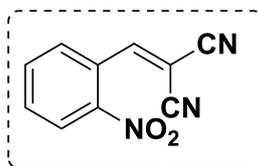
Rdt : 96%

PF: 172–174°C;

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.81 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.99 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 40.1 (NCH₃), 69.1 (C), 112.2 (2CH), 115.9 (CN), 116.7 (CN), 119.2 (C), 134.1 (2CH), 154.8 (C), 159.3 (CHvinyl).

2-(2-Nitrobenzylidène)malononitrile 11g



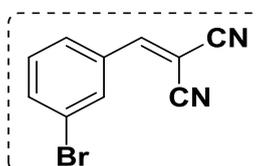
Rdt : 90%

PF: 124–126°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7.87–8.00 (m, 3H, H-Ar), 8.32 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 1.2 Hz), 8.95 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 87.5 (C), 112.3 (CN), 113.6 (CN), 125.9 (CH), 127.6 (C), 130.9 (CH), 133.8 (CH), 135.5 (CH), 147.3 (C), 161.8 (CHvinyl)

2-(3-Bromobenzylidène)malononitrile 11h



Rdt: 69%

PF: 112–114°C

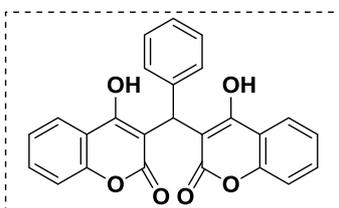
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7.56 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.85–7.94 (m, 2H, H-Ar), 8.08 (m, 1H, H-Ar), 8.50 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 84.0 (C), 113.2 (CN), 114.3 (CN), 122.8 (C), 129.4 (CH), 132.0 (CH), 133.3 (CH), 133.8 (C), 136.9 (CH), 160.3 (CHvinyl).

VII.3 Procédure Générale pour la synthèse des Biscoumarine 8a-e.

Dans un ballon 250 ml à fond rond, le dipôle (10 mmol), 4-hydroxycoumarin (10 mmol) et AlCl₃ (2 mmol) sont mises en suspension sous agitation mécanique dans 25 ml d'acétonitrile absolu à température ambiante. Après l'achèvement de la réaction contrôlée par CCM- sous agitation, le solvant est éliminé sous pression réduite, le mélange brut est séparé par chromatographie sur gel de silice (hexane-acétate= 4:6).

3,3'-[(Phényl)méthylène]bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one) 8a

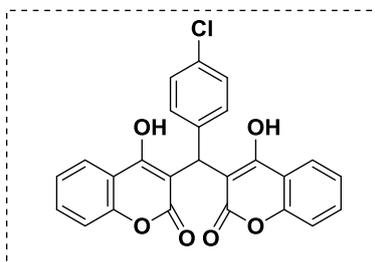


PF: 225-227°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 6.28 (s, 1H; CH), 7.07-7.28 (m, 9H, H-Ar), 7.48-7.51 (m, 2H, H-Ar), 7.80-7.83 (m, 2H, H-Ar), 11.58 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 36.6 (CH), 103.9 (2C), 115.9 (2CH), 120.4 (2C), 123.3 (2CH), 124.6 (2CH), 125.3 (CH), 127.1 (2CH), 128.2 (2CH), 131.4 (2CH), 142.8 (C), 153.0 (2C), 165.1 (2C), 168.2 (2CO).

3,3'-[(4-Chlorophényl)méthylène]bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one) 8b

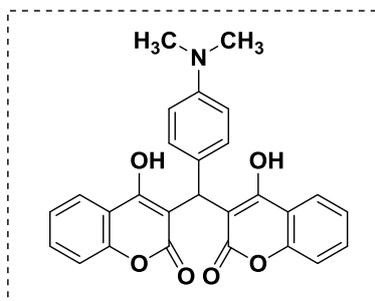


PF: 190-192°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 6.24 (s, 1H; CH), 7.09-7.28 (m, 8H, H-Ar), 7.48-7.54 (m, 2H, H-Ar), 7.80-7.83 (m, 2H, H-Ar), 11.64 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 36.2 (CH), 103.6 (2C), 115.9 (2CH), 120.3 (2C), 123.4 (2CH), 124.6 (2CH), 128.1 (2CH), 129.0 (2CH), 129.8 (C), 131.5 (2CH), 141.9 (C), 153.0 (2C), 164.9 (2C), 168.2 (2CO).

3,3'-[(4-(Diméthylaminophényl)méthylène]bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one) 8c

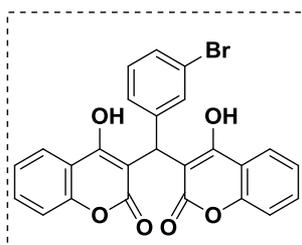


PF : 270-272°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.20 (s, 1H; CH), 6.77-6.81 (m, 2H, H-Ar), 6.99 (d, 2H, H-Ar), 7.20-7.30 (m, 4H, H-Ar), 7.47-7.53 (m, 2H, H-Ar), 7.81 (dd, 2H, H-Ar), 11.45 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 35.8 (CH), 42.3 (NCH₃), 104.1 (2C), 115.9 (2CH), 120.4 (2C), 123.3 (2CH), 124.5 (2CH), 127.9 (2CH), 131.3 (2CH), 141.9 (C), 152.9 (2C), 165.0 (2C), 168.1 (2CO).

3,3'-[(3-Bromophényl)méthylène]bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one) 8d

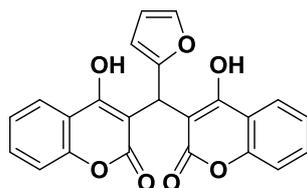


PF: 258-260°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 6.27 (s, 1H; CH), 7.13-7.30 (m, 8H, H-Ar), 7.49-7.55 (m, 2H, H-Ar), 7.83 (dd, 2H, H-Ar), 11.58 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 36.5 (CH), 103.3 (2C), 116.0 (C), 120.3 (2C), 121.8 (2CH), 123.5 (2CH), 126.4 (CH), 129.6 (CH), 130.5 (CH), 131.6 (2CH), 146.9 (C), 152.9 (2C), 164.9 (2C), 168.3 (2CO).

3,3'-[(Furyl)méthylène]bis(4-hydroxy-2H-chromen-2-one) 8e



PF: 245-248°C

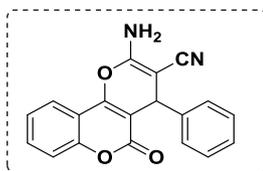
RMN ¹H (DMSO-d₆): 6.24 (s, 1H; CH), 7.14-7.34 (m, 7H, H-Ar), 7.32-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.68-7.82 (m, 2H, H-Ar), 11.76 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 32.1 (CH), 102.0 (2C), 102.3 (CH), 105.6 (CH), 115.9 (2CH), 116.2 (2C), 123.2 (2CH), 124.6 (2CH), 130.0 (2CH), 140.1 (CH), 152.9 (2C), 164.4 (2C), 168.3 (2CO).

VII.4 Procédure Générale pour la synthèse des pyranocoumarines 12a-e.

4-Hydroxycoumarine (0,01 mol) et aryldénemalononitriles substitués (0,01 mol) sont ajoutés à 15 ml de la pyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8h. Le produit brut recueilli par filtration est recristallisé dans l'éthanol est conduit au produit approprié avec un bon rendement.

2-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-4-phénylpyrano[3,2-c]chromene-3-carbonitrile 12a



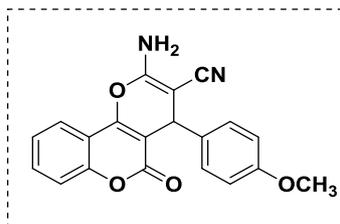
PF: 242-244°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 4.45 (s, 1H, CH), 7.27-7.35 (m, 5H, H-Ar), 7.40 (s, 2H, NH₂), 7.45-7.52 (m, 2H, H-Ar), 7.7 (td, 1H, H-Ar), 7.91 (dd, 1H, H-Ar).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 37.4 (CH), 58.5 (=C), 104.5 (C), 113.4 (C), 117.0 (CH), 119.7 (CN), 122.9 (CH), 125.1 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (2CH), 128.9 (2CH), 133.4 (CH), 143.7 (C), 152.6 (C), 153.9 (C), 158.5 (C), 160.0 (C=O).

2-Amino-4,5-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxopyrano[3,2-c]chromene-3-carbonitrile

12b

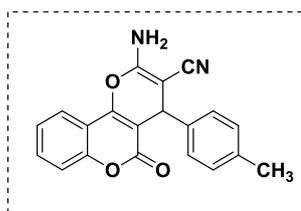


PF: 248-250°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (s, 1H, H-4), 6.87 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-Ar), 7.18 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-Ar), 7.37 (s, 2H, NH₂), 7.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-Ar), 7.49 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-Ar), 7.70 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-Ar), 7.89 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-Ar).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 55.9, 59.1, 105.1, 113.8, 114.7, 117.4, 120.2, 123.3, 125.5, 129.6, 133.7, 136.3, 152.9, 153.9, 158.8, 159.2, 160.4.

2-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-4-p-tolylpyrano[3,2-c]chromene-3-carbonitrile 12d



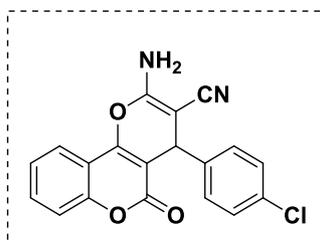
PF: 235-237°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2.27 (s, 3H, CH₃), 4.41 (s, 1H, H-4), 7.10-7.16 (m, 4H, H-Ar), 7.38 (s, 2H, NH₂), 7.44-7.52 (m, 2H, H-Ar), 7.7 (td, 1H, H-Ar), 7.90 (dd, 1H, H-Ar).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 21.1 (CH₃), 37.0 (CH), 58.6 (=C), 104.6 (C), 113.5 (C), 117.0 (CH), 119.7 (CN), 122.9 (CH), 125.1 (CH), 128.0 (2CH), 129.5 (2CH), 133.4 (CH), 136.7 (C), 140.8 (C), 152.6 (C), 153.7 (C), 158.4 (C), 160.0 (C=O).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-5-oxopyrano[3,2-c]chromene-3-carbonitrile

12e



PF: 256-258°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 4.50 (s, 1H, H-4), 7.31 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-Ar), 7.36 (s, 2H, NH₂), 7.38

(s, 2H, H-Ar), 7.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-Ar), 7.49 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-Ar), 7.71 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-Ar), 7.92 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-Ar).

RMN¹³C (DMSO-d₆) : 58.6, 104.4, 113.8, 117.3, 119.8, 123.4, 125.4, 129.3, 130.4, 132.6, 133.7, 143.1, 153.0, 154.4, 158.9, 160.3.

**Chapitre III : Etude de la Réduction de l'Acide 2-
Nitrocinnamique et 2-Nitrophénylepurivique par SnCl₂/ROH :
Synthèse de Nouveaux Dérivés de l'Indole**

Dans ce chapitre, nous présentons brièvement un aperçu bibliographique sur le noyau indolique, les méthodes de synthèse, qui sont bien connues et l'étude de la réaction de réduction des diverses molécules organiques ayant la fonction NO₂ par le chlorure d'étain anhydre (SnCl₂).

I Généralités

L'indole est un composé organique hétéroaromatique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Figure 61). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869.¹⁵³ Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés. La nomenclature proposée par Bayer¹⁵⁴ puis utilisée par Fisher¹⁵⁵, met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant le benzo[b]pyrrole. Cette nomenclature, maintenant obsolète, a été remplacée par celle acceptée par l'IUPAC communément utilisée pour la dénomination des nombreux composés construits autour de son squelette.

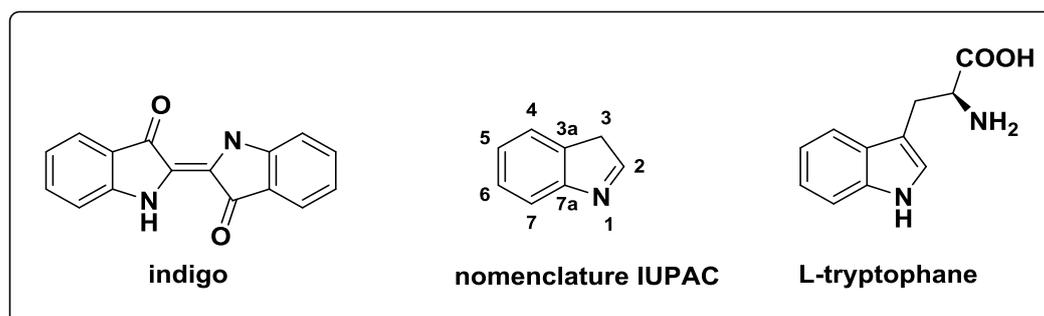


Figure 61

L'indole et ses dérivés sont présents dans de nombreuses plantes. Il est admis que les grandes quantités d'indoles extraites au début du XX^e siècle provenaient de la dégradation de molécules plus complexes. Ainsi, de nombreuses plantes, comme les jasmins, ou certains agrumes (citrons et oranges), sont connues pour contenir de grandes quantités de composés indoliques.¹⁵⁶ Il se retrouve aussi dans les mécanismes de putréfactions biologiques, en raison de la forte présence de L-tryptophane dans les organismes (Figure 62)¹⁵⁷.

De nombreuses structures de produits naturels et/ou biologiquement actifs contiennent un motif indolique.

¹⁵³Bayer, A.; Emmerling, A. Ber. **1869**, 2, 679-682.

¹⁵⁴Bayer, A. Ber. **1884**, 17, 960-963.

¹⁵⁵Fischer, E. Ann. **1886**, 236, 116

¹⁵⁶ (a) Cerighelli, R. Compt. Rend. **1924**, 179, 1193. (b) Sack, J. Pharm. Weekblad **1911**, 48, 307. (c) Hesse, A.; Zeitschel, O. J. Prakt. Chem. **1902**, 66, 481.

¹⁵⁷ Van Order, R. V.; Lindwall, H. G. Chem. Rev. **1942**, 30, 69-96

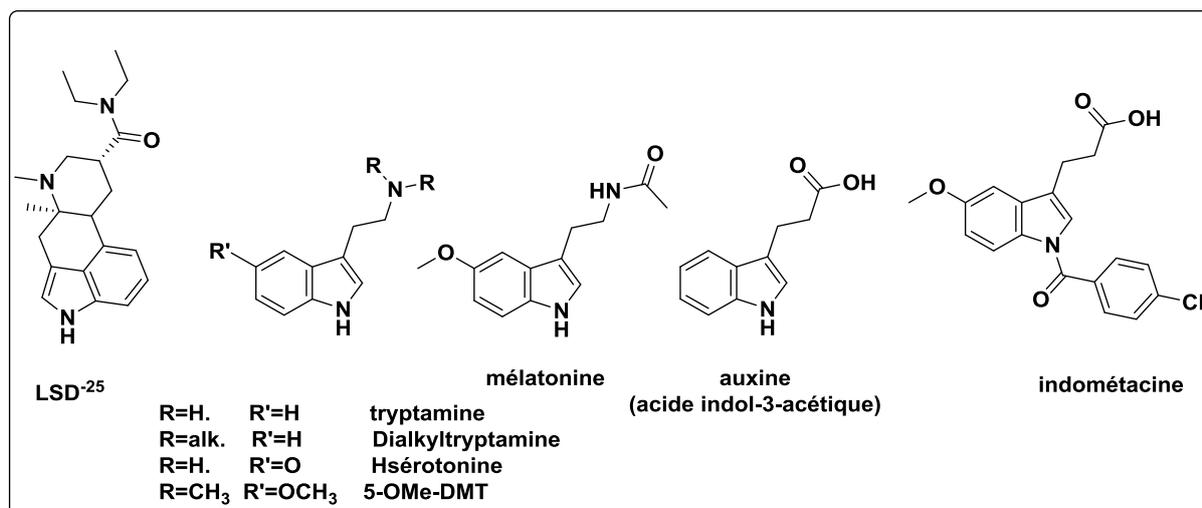


Figure 62: Exemples de composés indoliques biologiquement actifs

De nombreuses plantes comportant des molécules indoliques fonctionnalisées sont utilisées dans les rites chamaniques depuis des milliers d'années pour leurs propriétés hallucinatoires.¹⁵⁸ Les composés indoliques substitués constituent les blocs de base des alcaloïdes de type tryptamine, comme la sérotonine (un neurotransmetteur), la mélatonine, les tryptamines hallucinogènes, la 5-MeO-DMT (5-méthoxydiméthyltryptamine) ou encore le LSD-25.¹⁵⁹ Parmi les autres composés dérivés de l'indole, on peut citer l'auxine (une hormone végétale) ou l'indométhacine commercialisée par Merck comme anti-inflammatoire¹⁶⁰.

L'indole possède un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic (Schéma 73).

¹⁵⁸ Pearson, J. L. Shamanism and the ancient mind: a cognitive approach to archaeology Rowman Altamira Ed., 2002, p.101.

¹⁵⁹ Shulgin, A.; Shulgin, A. Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation, Transform Press Ed., 1997.

¹⁶⁰ Hart, F. D.; Boardman, P. L. Br. Med. J. 1963, 2, 965-970.

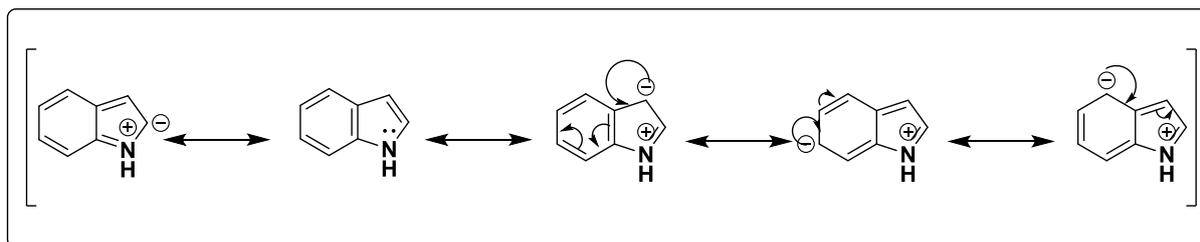


Schéma 73

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet.^{161,162}

L'indole a un caractère nucléophile marqué. La position la plus réactive vis-à-vis des électrophiles est la position 3, car c'est celle qui possède la densité électronique la plus importante¹⁶³. Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui devrait être la plus nucléophile. Cette position est effectivement la position 3 de l'indole¹⁵⁰.

II Synthèse des dérivés de l'indole

De nombreuses synthèses des noyaux indoliques sont utilisées pour obtenir des dérivés substitués dans les diverses positions¹⁶⁴. Dans cette partie seront abordées les synthèses générales. Leurs principales variantes sont décrites dans les références correspondantes.

II.1 Par réarrangement sigmatropique : les réactions de Fischer et Julia

II.1.1 Synthèse de Fischer

La synthèse de Fischer, première synthèse d'indole connue¹⁶⁵, met en jeu un réarrangement de type diaza-Cope (Schéma 74)¹⁶⁶.

Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs.

¹⁶¹ Milcent, R. Chimie Organique Hétérocyclique, EDP Sciences, **2003**, p. 354-374.

¹⁶² Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. Chem. Rev. **2004**, 104, 2777-2812.

¹⁶³ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. J. Org. Chem. **2006**, 71, 9088-9095.

¹⁶⁴ Gribble, G. W. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **2000**, 1045-1075

¹⁶⁵ (a) Fischer, E.; Hess, O. Chem. Ber. 1884, 17, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. Chem. Ber. **1883**, 16, 2239-2241.

¹⁶⁶ Robinson, B. Chem. Rev. **1963**, 63, 373-401.

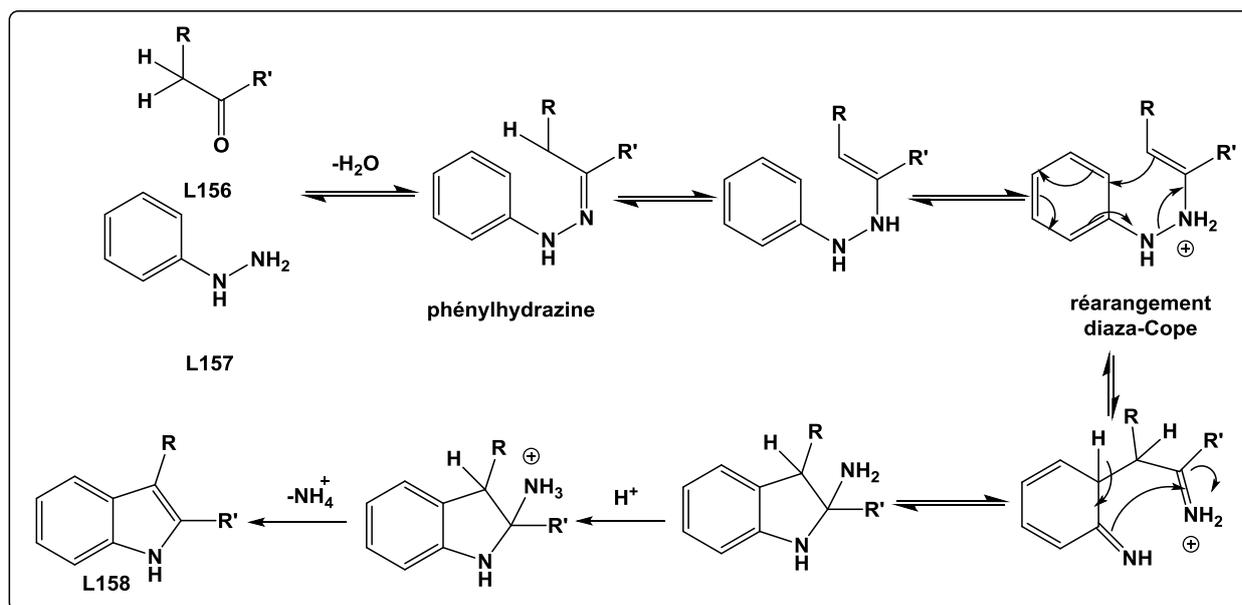


Schéma 74

Lorsque la cétone de départ est dissymétrique, la phénylhydrazone E et l'ènehydrazone correspondante se forment plus facilement et conduisent alors à un mélange d'isomères¹⁶⁷. Cette réaction présente de nombreuses variantes et est encore très utilisée aujourd'hui pour la formation de squelettes indoliques lors de synthèses totales¹⁶⁸.

II.1.2 Synthèse de Julia

La synthèse de Julia met en jeu un réarrangement $[3,3']$ -sigmatropique de sulfinamides avec extrusion du groupement sulfonyle.

¹⁶⁷ Miller, F. M.; Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3384-3388.

¹⁶⁸(a) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2167-2170. (b) Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1665-1668. (c) Chen, C.-Y.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, R. T.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3738-3741

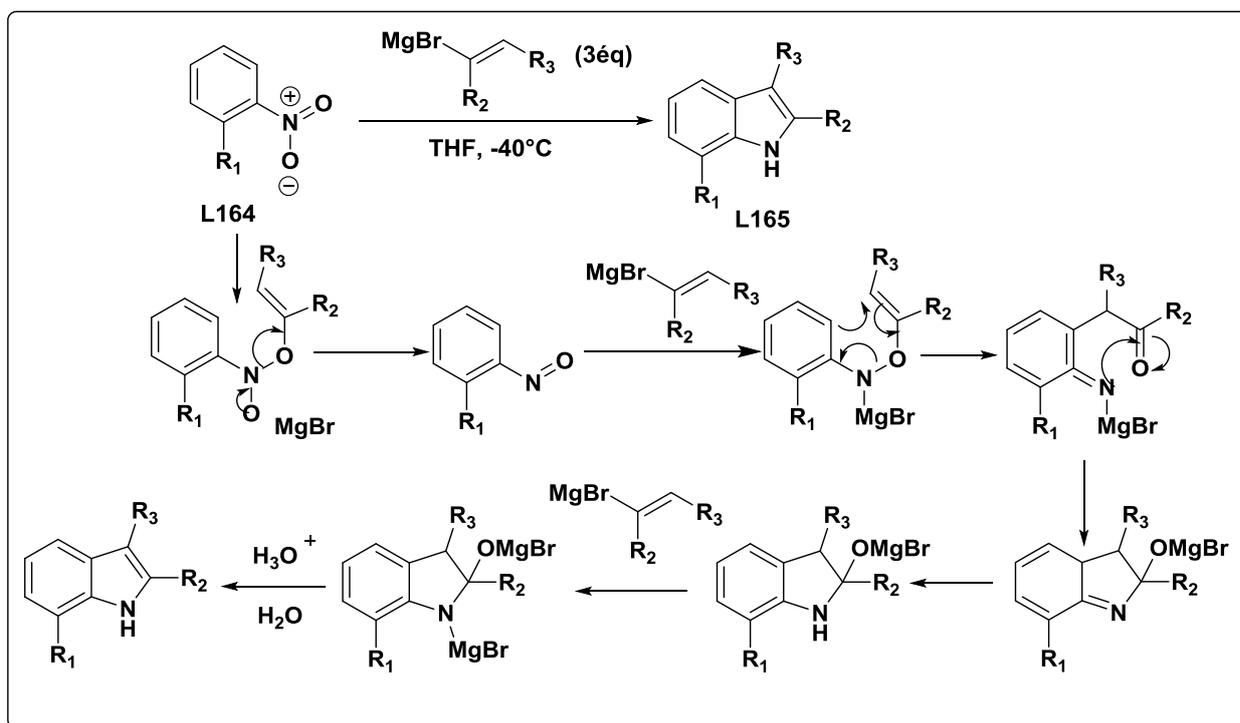


Schéma 77

II.2 Par cyclisation réductrice : la synthèse de Reissert

La méthode de Reissert permet l'accès aux indoles 2-carbonylés. Cette réaction consiste en la déprotonation en milieu basique de l'*o*-nitrotoluène. Ce substrat va ensuite attaquer une molécule d'oxalate d'éthyle. Des conditions d'hydrogénation sur palladium sur charbon en milieu acide permettent ensuite de réduire le groupement nitro en amine et de cycliser en indole (Schéma 78)¹⁷².

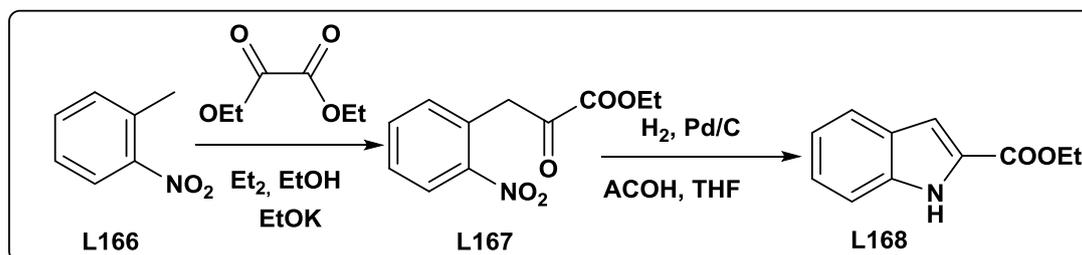


Schéma 78

La variante de Leimgruber-Batcho qui permet d'obtenir les 7-carbonylindoles est très utilisée en synthèse totale.^{173,174}

¹⁷²Reissert, A. Ber. **1909**, 41, 3921-3931.

¹⁷³Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. J. Org. Chem. **1981**, 46, 4317-4319. (b) Hirata, T.; Yamada, Y.; Iatsui, Y. Tetrahedron Lett. **1969**, 1, 19-22.

¹⁷⁴(a) Noland, W.E.; Baude, F. J. Org. Syn. **1963**, 43, 40-42.

Parmi les différentes modifications apportées à la synthèse de Reissert¹⁶³, une version mettant en jeu l'ouverture d'un furane a permis à l'équipe de Butin et al. d'obtenir des indoles 2-(γ -carbonylés)¹⁷⁵.

II.3 Par cyclisation nucléophile : les synthèses de Madelung et Nenitzescu

II.3.1 La synthèse de Madelung

Cette synthèse permet d'accéder au noyau indolique par cyclisation intramoléculaire d'*o*-alkylanilides (Schéma 79).

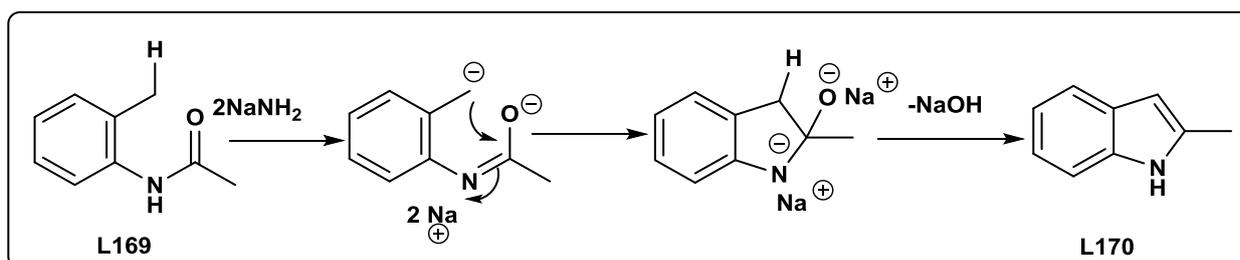


Schéma 79

La synthèse de Madelung, telle qu'elle fut publiée par son auteur, nécessite des températures très élevées (200-400°C). Pour pallier à cette contrainte, la variante de Houlihan utilise du *n*-BuLi ou du LDA. La lithiation de l'*o*-alkylanilide conduit à la formation de l'indole à température ambiante en quelques heures. Elle est très utilisée en synthèse totale. Cette variante permet l'obtention d'indoles 5-halogénés, 5-méthoxylés, des benzoindoles (en utilisant un anilide du naphthalène comme substrat de départ), ou bien encore les 7-azaindoles¹⁷⁶.

II.3.2 La synthèse de Nenitzescu

Peu utilisée, elle connaît un regain d'intérêt depuis quelques années et a permis la formation du noyau indolique de l'intermédiaire clé lors de la synthèse totale de l'antitumoral (Figure 63)¹⁷⁷.

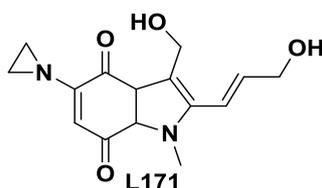


Figure 63: composé antitumoral (apaziqoune)

¹⁷⁵ Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2031-2033

¹⁷⁶ Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4511-4515.

¹⁷⁷ Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2677-2678.

Elle met en jeu une paraquinone et une énamine, qui permettent l'accès aux 5-hydroxyindoles via la formation d'une énamine intermédiaire. Le mécanisme probable de cette réaction est détaillé dans le Schéma 80.

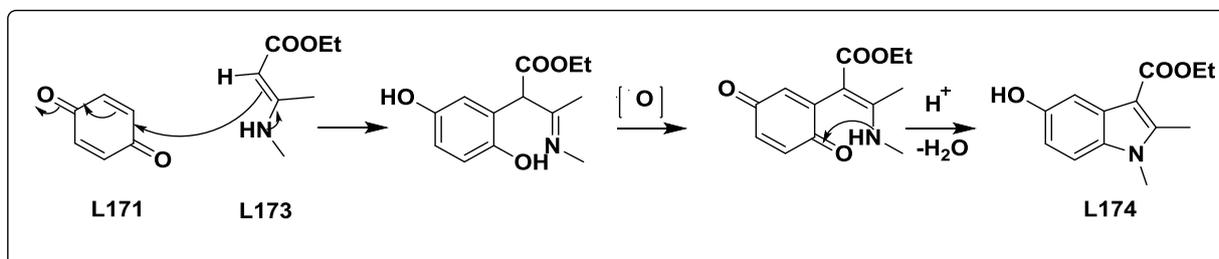


Schéma 80

II.4 Par cyclisation électrophile : la réaction de Bischler

II.4.1 La réaction de Bischler

Cette réaction mettant en jeu l'aniline et des cétones α -halogénées permet d'obtenir les indoles 2,3-disubstitués. La présence de produits secondaires résulte principalement de la formation d'imines α -chlorées dans la première phase de la réaction. L'utilisation d'acétals de cétone combinée avec la N-acylation de l'aniline de départ permettent de diminuer la proportion de produits secondaires (Schéma 81)¹⁵⁰.

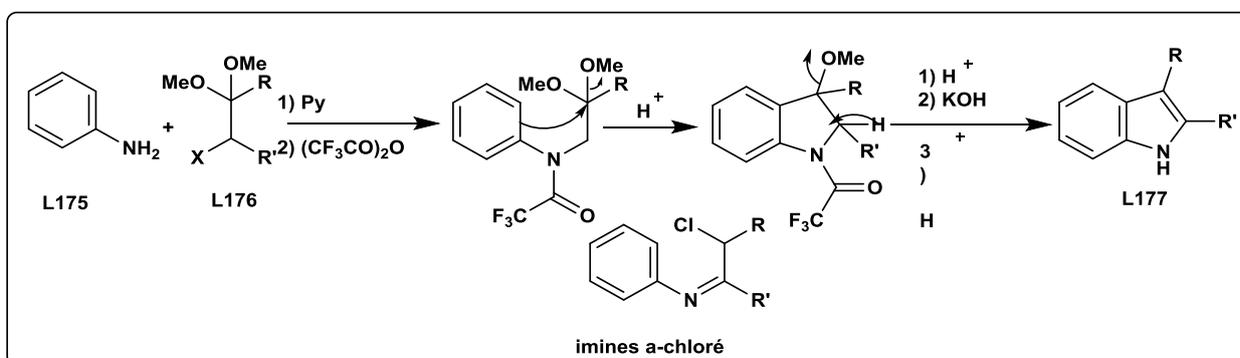


Schéma 81

Moody et Swann ont rapporté une version modifiée de la synthèse de Bischler par catalyse au rhodium¹⁷⁸.

¹⁵⁰Fischer, E. Ann. **1886**, 236, 116

¹⁷⁸Moody, C. J.; Swann, E. Synlett **1998**, 135-136.

II.5 Par cyclisation radicalaire : la réaction de Murphy

Murphy et al. ont mis au point une cyclisation radicalaire dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'aspidospermine (Schéma 82)^{179,180}.

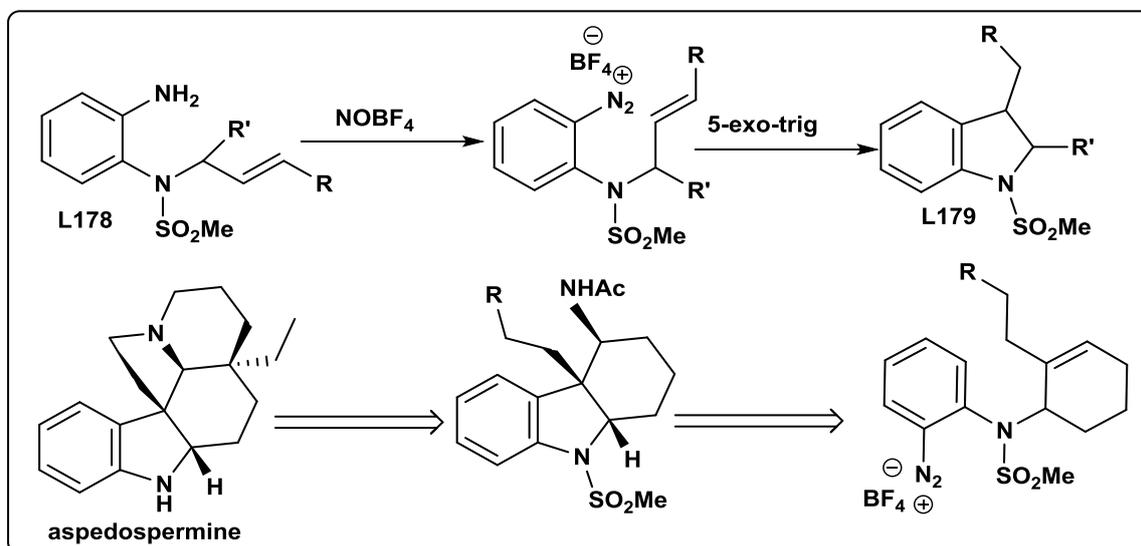


Schéma 82

II.6 Par cyclisation catalysée par les métaux : les réactions de Hegedus-Mori-Heck et Larock

De nombreuses synthèses d'indoles se font aujourd'hui via la catalyse organométallique. Présentées ici, les synthèses de Hegedus-Mori-Heck et Larock utilisent des catalyseurs à base de palladium. D'autres réactions peuvent se faire avec une activation au rhodium, comme celle de Watanabe¹⁸¹. De nombreux autres métaux peuvent être utilisés pour la synthèse d'indoles : cuivre, titane, zirconium, ruthénium, chrome, molybdène¹⁵³

II.6.1 Les réactions intramoléculaires de Hegedus-Mori-Heck

L'application des conditions de Heck-intramoléculaire à des substrats de types allylanilines peut conduire à la formation de noyaux indoliques. L'utilisation d'o-allylanilines en présence de Palladium (II) (voie A, Schéma 83) conduit à la formation du 2-méthylindole¹⁸².

¹⁷⁹Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949-952.

¹⁸⁰Kizil, M.; Lampard, C.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2511-2514.

¹⁸¹(a) Lee, D. Y.; Sho, C. S.; Kim, J. H.; Youn, Y. Z.; Shim, S. C.; Song, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, 17, 1132-1135. (b) Tsuji, Y.; Huh, K.-T.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 377-380.

¹⁵³Pearson, J. L. *Shamanism and the ancient mind: a cognitive approach to archaeology* Rowman Altamira Ed., **2002**, p.101.

¹⁸²Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2674-2676.

L'application de ces conditions aux N-allyl-o-haloanilines en présence de Pd(0) (voie B, Schéma 83)¹⁸³ permet l'accès aux indoles 3-substitués. Heck a adapté ces conditions à la formation d'oxyindoles, en présence de Pd(0) (voie C, Schéma 83)¹⁸⁴. Ces conditions sont compatibles avec des substrats complexes, elles sont souvent utilisées en synthèse totales^{185,186}.

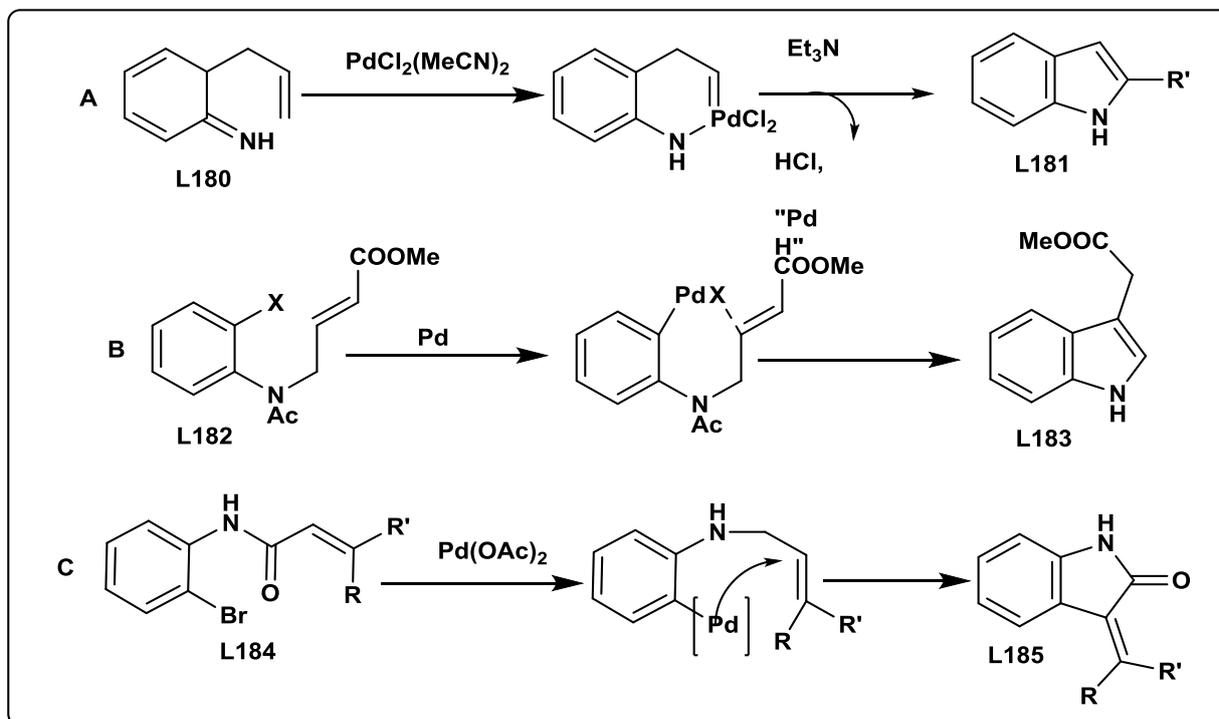


Schéma 83

II.6.2 La réaction intermoléculaire de Larock

La réaction de Larock est une réaction palladocatalysée entre une 2-iodoaniline et un alcyne (Schéma 84)¹⁸⁷.

¹⁸³Mori, M.; Shiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 12, 1037-1040.

¹⁸⁴Terpko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5281-5283.

¹⁸⁵(a) Tietze, L. F.; Hannemann, R.; Buhr, W.; Lögers, M.; Menningen, P.; Lieb, M.; Starck, D.; Grote, T.; Döring, A.; Schuberth, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2674-2677. (b) Tietze, L. F.; Grote, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 192-196.

¹⁸⁶Newcombe, N. J.; Ya, F.; Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 767-768.

¹⁸⁷Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689-6690.

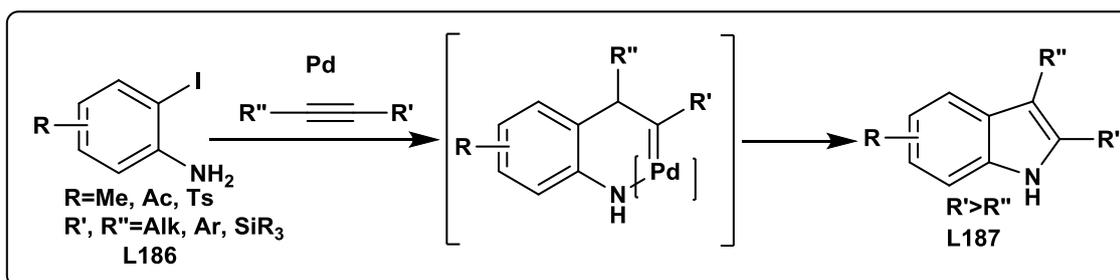


Schéma 84

Les alcynes dissymétriques conduisent à la formation d'un seul régioisomère. Le groupement le plus encombrant sera toujours celui le plus proche de l'azote, comme dans le cas de la synthèse de Fisher. Bota et al. ont développé une version asymétrique de cette réaction en utilisant des alcools propargyliques secondaires énantiomériquement purs. Les excès énantiomériques sont supérieurs à 96%^{188,189}. Cette méthode convient aussi pour la synthèse d'azaindoles grâce à l'utilisation d'iodoaminopyridines¹⁹⁰.

II.7 Par cycloadditions : réaction de Diels-Alder

Padwa et coll. ont pu synthétiser par cycloadditions [4+2] de Diels-Alder l'oxoassoanine (Schéma 85)¹⁹¹.

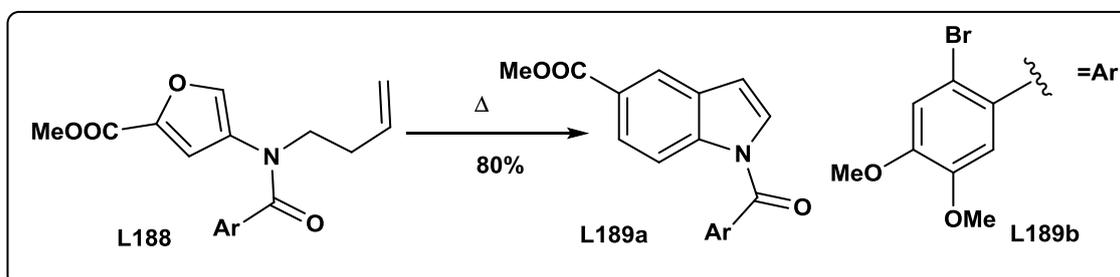


Schéma 85

Outre la réaction de Diels-Alder développée ici, l'indole peut être formé via des cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones et des allènes¹⁹².

¹⁸⁸ Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652-7662.

¹⁸⁹ Bota, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1263-1266.

¹⁹⁰ (a) Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5159-5162. (b) Ujjainwalla, F.; Warner, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5355-5358. (c) Park, S. S.; Choi, J.-K.; Yum, E. K.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 627-630.

¹⁹¹ (a) Kissel, W. S.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4003-4006. (b) Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3986-3997. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Dimitroff, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5304-5305. (d) Kappe, O.; Cochran, J. E.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9285-9288.

¹⁹² Ishar, M. P. S.; Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 175-176.

III Etude de la réduction catalytique avec SnCl₂ : Synthèse de nouveaux indoles selon une procédure « One Pot ».

III.1 Etat de la littérature sur les réactions de réduction des dérivés nitrés

La réduction des dérivés nitrés est l'une des réactions les plus étudiées en chimie organique, elle s'effectue généralement au moyen d'une hydrogénation catalytique ou réduction chimique avec des agents réducteurs dont ceux contenant des métaux comme Zn, Sn ou Pd, étant parmi les plus fréquemment utilisés.

La conversion d'un dérivé nitro en amine est passée généralement par différentes étapes comme représenté dans le schéma 86

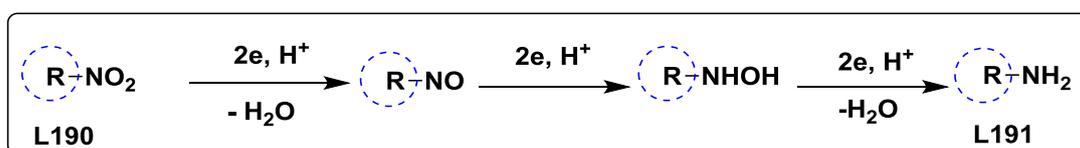


Schéma 86

Nombreuses voies de synthèse ont été développées afin d'obtenir le produit réduit à l'étape désirée, la plus importante étant la réduction totale en amines aromatiques en raison de l'importance de ces composés comme intermédiaires dans le développement des produits à visée thérapeutique.

La réduction des groupements nitro des cycles aromatiques en amines est d'une importance capitale en chimie organique. En effet, le groupe nitro a un effet désactivant sur le noyau aromatique et réduit sa capacité à effectuer des substitutions électrophiles. La raison de cette désactivation est due à l'attraction des électrons du noyau aromatique vers le groupe nitro, ce qui cause une déficience électronique en position para et ortho; la position méta est dès lors favorisée. En revanche, les amines offrent une réactivité plus avancée permettant une poly-fonctionnalisation des molécules.

Dans le cas de l'hydrogénation catalytique, plusieurs méthodes ont été développées pour accéder à l'amine aromatique correspondante. La plus ancienne méthode est la réduction

catalytique des groupements nitro par l'hydrogène en présence de Pd, Ni ou Pt (schéma 87).^{193,194}

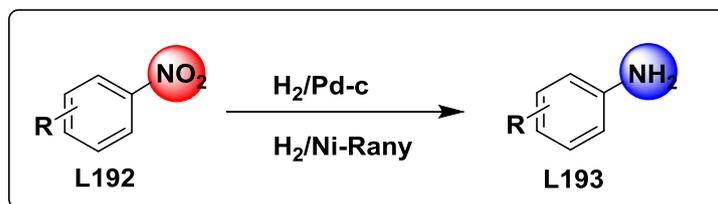


Schéma 87

Cette méthode de l'hydrogénation catalytique a été adoptée par notre groupe de recherche par la réduction des 7-nitroindazoles en présence de palladium sur charbon comme catalyseur de la réaction (schéma 88). Les 7-aminoindazoles sont obtenus avec d'excellents rendements 95%.

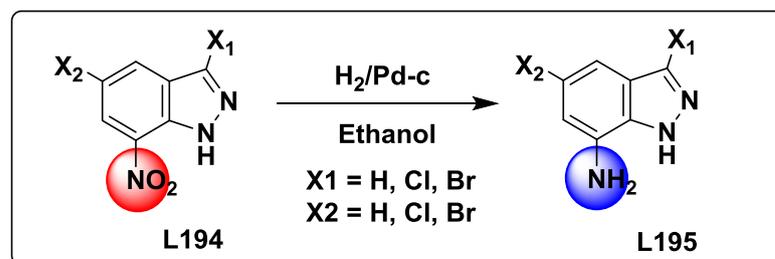


Schéma 88

Récemment, d'autres méthodes de réduction catalytique par l'hydrogène qui tiennent compte de la nature du catalyseur ainsi que la sélectivité de la réduction ont été signalé dans la littérature.

Ainsi, Evangelisti et coll.¹⁹⁵ ont étudié l'hydrogénation catalytique du parachloronitrobenzène en présence de différents catalyseurs (schéma 89). Ils ont montré que en présence de Pt/ γ -Fe₂O₃ seul le produit **L197** est isolé avec un excellent rendement (100%), par contre la réduction du composé **L196** en présence de Pt/ γ -Al₂O₃ conduit à un mélange de

¹⁹³(a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, **1985**. (b) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*. A. P.: New York, **1985**. (c) Siegel, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 8, pp 418-442. (d) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*. Ellis Horwood Ltd: Chichester, **1984**, pp 1-13. (f) Smith, G. V., Nothesiz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. A. P.: New York, **1999**, pp 71-79.

¹⁹⁴(b) Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*. A. P.: New York, **1967**, pp 168-202

¹⁹⁵Evangelisti, C., Aronica, L. A., Botavina, M., Martra, G., Battocchio, C., Polzonetti, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 366, 288–293

deux produits : l'amine correspondante **L197** avec un rendement de 96% et l'amine aromatique déhalogénée **L198** avec un rendement 4%.

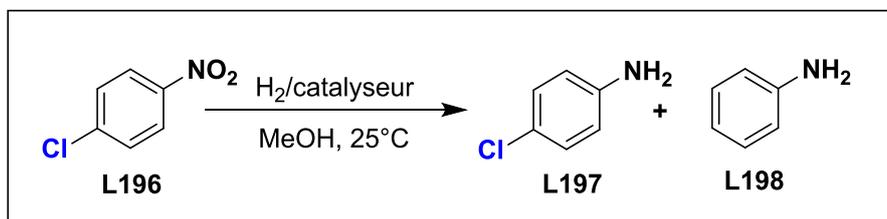


Schéma 89

Cette régio-sélectivité de la réduction catalytique par l'hydrogène a été observée aussi par l'équipe de Kasparian¹⁹⁶ lors de la réduction du 1-Chloro-6-méthyl-5-nitroisoquinoline **L199** (schéma 90). En présence de platine dopé par le soufre Pt(S)/C, seule l'amine correspondante **L200** est isolé, par contre en présence de Pd/C deux produits ont été identifiés: le 5-amino-1-chloro-6-méthyl isoquinoline et le produit réduit déhalogéné 5-amino-6-méthyl isoquinoline **L201**.

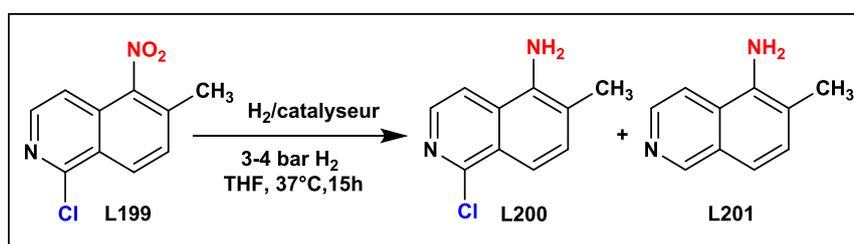


Schéma 90

Le 2-cyano-2-(2-nitrophényl) acétate **L202** a été utilisé comme intermédiaire clé dans la synthèse des dérivés de l'indole (schéma 91). L'hydrogénation catalytique du composé **L202** dans l'acétate d'éthyle en présence de palladium sur charbon conduit à l'amine correspondante qui réagit via une cyclisation intramoléculaire pour donner l'indole-3-carboxylate **L203**.¹⁹⁷

¹⁹⁶Kasparian, A. J., Savarin, C., Allgeier, A. M., Walker, S. D. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 9841–9844.

¹⁹⁷Belley, M., Sauer, E., Beaudoin, D., Duspara, P., Trimble, L. A., Dube, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 159162.

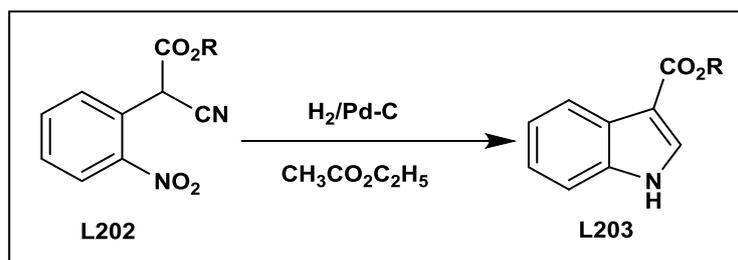


Schéma 91

Pour la réduction catalytique chimique, plusieurs stratégies de synthèse utilisant différents métaux comme catalyseurs de la réduction des groupements nitro ont été largement détaillées dans la littérature. Le chlorure stanneux SnCl₂ est un des réactifs utilisés pour la réduction chimique du groupement nitro en amine correspondante. L'usage du chlorure stanneux permet la réduction afin d'avoir des molécules hautement fonctionnelles.

Ainsi, Kurth et coll.¹⁹⁸ ont synthétisé une série de 2,3-dihydro-1H-quinazoline-4-ones **L205** à partir de 2-nitro-N-arylbzamidés **L204** par action du chlorure d'étain en solution de 0,02M de HCl dans l'alcool sous atmosphère d'oxygène. Le chlorure d'étain en solution provoque une oxydation de l'alcool en aldéhyde qui intervient après la réduction du groupement nitro dans la réaction de synthèse des quinazolines (schéma 92).

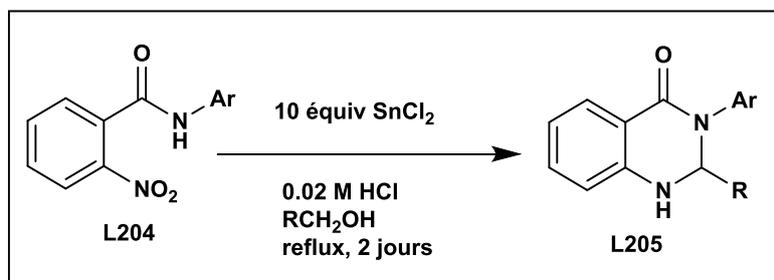


Schéma 92

Les produits cyclisés issus de transformation et/ou de réarrangement suite à la réduction du groupement nitro par SnCl₂ sont obtenus avec d'excellents rendements. Ainsi, le 4-méthyl-2-(2-nitrobenzyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **L206** traité avec SnCl₂ dans l'éthanol n'a pas donné lieu au dérivé d'aniline attendu, mais au 6-méthyl-11,12-dihydro-6H-quinolo[3,2-b][1,4]benzothiazine **L207** avec un excellent rendement, issu de la réduction du produit de départ suivi d'une cyclisation intramoléculaire (schéma 93).¹⁹⁹

¹⁹⁸Yoo, C. L., Fettinger, J. C., Kurth, M. J.J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 6941-6943

¹⁹⁹Bates, D. K., Li, K.J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 8662-8665

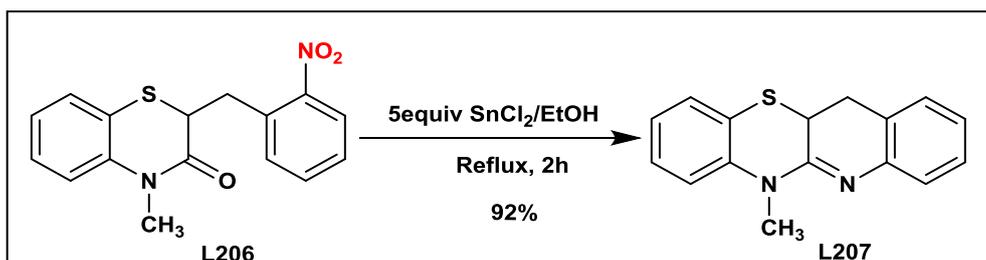


Schéma 93

Les mêmes conditions de réduction de la réaction précédente, appliquées au 2-(2nitrophényl)-thiochroman-4-one **L208** conduit à la formation d'éthyl-5,11-dihydro dibenzo[*b,e*][1,4]thiazepin-11-yl-acétate **L209** avec un excellent rendement issu d'un réarrangement intramoléculaire suite à la réduction du groupement nitro du produit de départ (schéma 94).

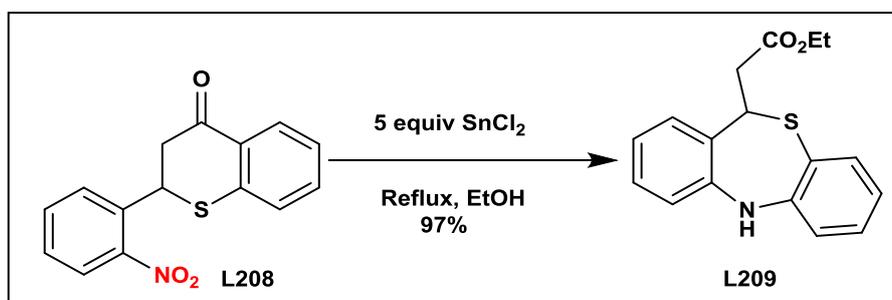


Schéma 94

Fletcher et coll.²⁰⁰ ont synthétisé 2,1-benzisoxazoles **L211** via la réduction catalytique chimique de 2-nitroacylbenzènes **L210** par SnCl₂ dans un mélange équimolaire méthanol/acétate d'éthyle (schéma 95). La réduction du produit de départ est suivie par une hétérocyclisation intramoléculaire pour aboutir au composé **L211**.

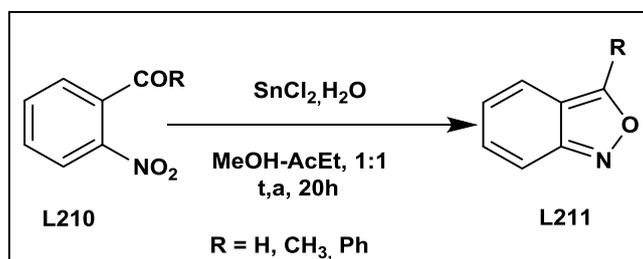


Schéma 95

²⁰⁰Chauhan, J., Fletcher, S. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 4951–4954

De leur côté, Jiang et coll.²⁰¹ ont étudié la réduction de 2-(3-chlorophényl)-4-nitroquinoline **L212** par l'étain en présence d'un mélange de l'acide chlorhydrique et de l'éthanol à une température de 70°C. Ils ont obtenu le 2-(3-chlorophényl)-quinoline **L213** non substitué en position 4 avec un bon rendement (schéma 96). Le 2-(3-chlorophényl)-4-aminoquinoline **L214** issu de la réduction du composé **L212** avec SnCl₂ en solution dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol n'a pas été isolé.

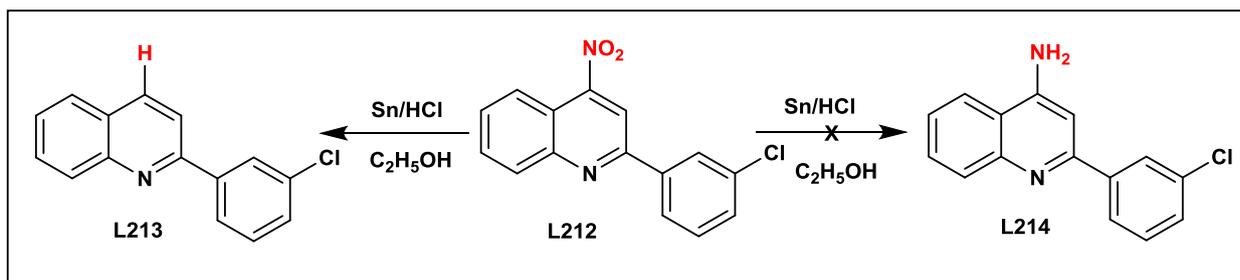


Schéma 96

Dans la série des nitroindazoles, Yager et coll.²⁰² ont synthétisé les 5-aminoindazoles **L216** à partir de la réduction des 5-nitroindazoles **L215** par le chlorure d'étain en présence de l'éthanol (schéma 97).

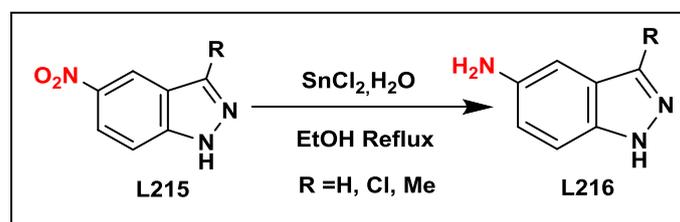


Schéma 97

En revanche, l'équipe de Rakib et al a signalé la réduction de certains nitroindazoles **L217** avec SnCl₂ anhydre dans divers alcools, en présence de chlorures d'arylsulfonyle et de la pyridine.^{203,204,205} Ainsi, ils ont observé un nouveau type de transformation et ont obtenu les composés 4-,5-,6-et aminoindazoles **L218** et **L219**, par l'action de SnCl₂/R₁OH et R₁SH²⁰⁶, et

²⁰¹ Zhou, Y., Li, J., Liu, H., Zhao, L., Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8511–8514

²⁰² Li, X., Chu, S., Feher, V. A., Khalili, M., Nie, Z., Margosiak, S., Nikulin, V., Levin, J., Sprankle, K. G., Tedder, M. E., Almasy, R., Appelt, K., Yager, K. M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5663-5673.

²⁰³ Abbassi N, Rakib EM, Hannioui A, Alaoui M, Benchidmi M, Essassi EM, Geffken D. *Heterocycles.* **2011**;83:891–900

²⁰⁴ Bouissane L, El Kazzouli S, Leger J-M, Jarry C, Rakib EM, Khouili M, Guillaumet G. *Tetrahedron.* **2005**;61:8218–8225.

²⁰⁵ H. Chicha, L. Bouissane, L. El Ammari, M. Saadi, M. Baltas, Rakib E.M, *Synthetic Communications*, 16 Jun **2015**.

²⁰⁶ Kouakou, A. Chicha, H., Rakib, E.M., Gamouh, A., Hannioui, A., Chigr, M., Viale, M. *J. Sulfur Chem.* **2015**, 36 (1), 86-95.

ont pu synthétiser les 4 ou 7-alkoxyaminoindazoles, via une substitution nucléophile oxydante d'hydrogène, avec les 4-,5-,6-et 7-aminoindazoles attendus (schéma 98).

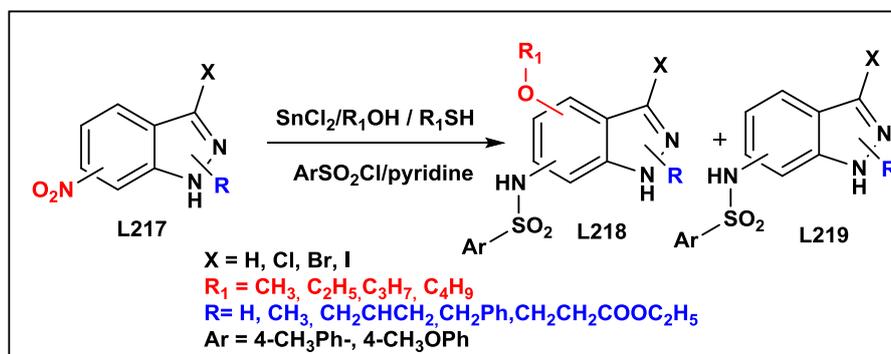


Schéma 98

En 2013, le même équipe²⁰⁷ a développé une nouvelle voie d'accès aux alkyl-1,3-dihydro-3-oxo-2,1-benzisoxazole-4-carboxylates **L221**, et 3-aminophthalique **L222** et ce via une simple réduction du 3-nitrophthalique anhydride **L220** par le chlorure d'étain anhydre dans différents alcools (Schéma 99).

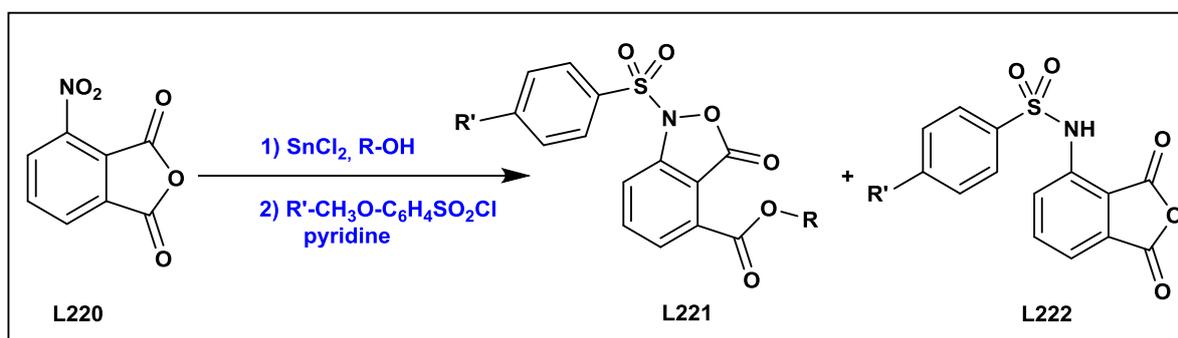


Schéma 99

Nous pouvons citer aussi la réduction du 7-nitroindazole **L223** avec Indium poudre, réalisé dans les mêmes conditions opératoires cités précédemment par notre équipe²⁰⁸ de recherche (schéma 100).

²⁰⁷ Chicha, H., Abbassi, N., Rakib, E. M., Khouili, M., El Ammari, L., Spinelli, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1569-1571.

²⁰⁸ Thèse Assoman Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 18 Juillet, **2016**.

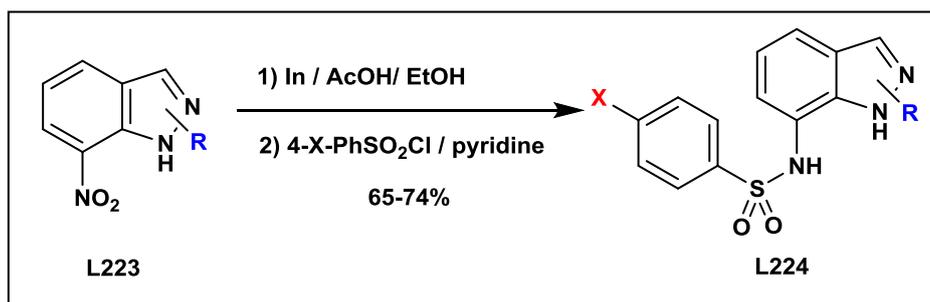


Schéma 100

Récemment, Rakib et al.²⁰⁹ ont pu coupler la molécule de l'indazole avec un fragment hétérocyclique de pyrrole par une procédure simple et efficace qui consiste à réduire le N-alkyl-N-nitroindazole par SnCl_2 en présence de 2,5-hexanedione (schéma 101).

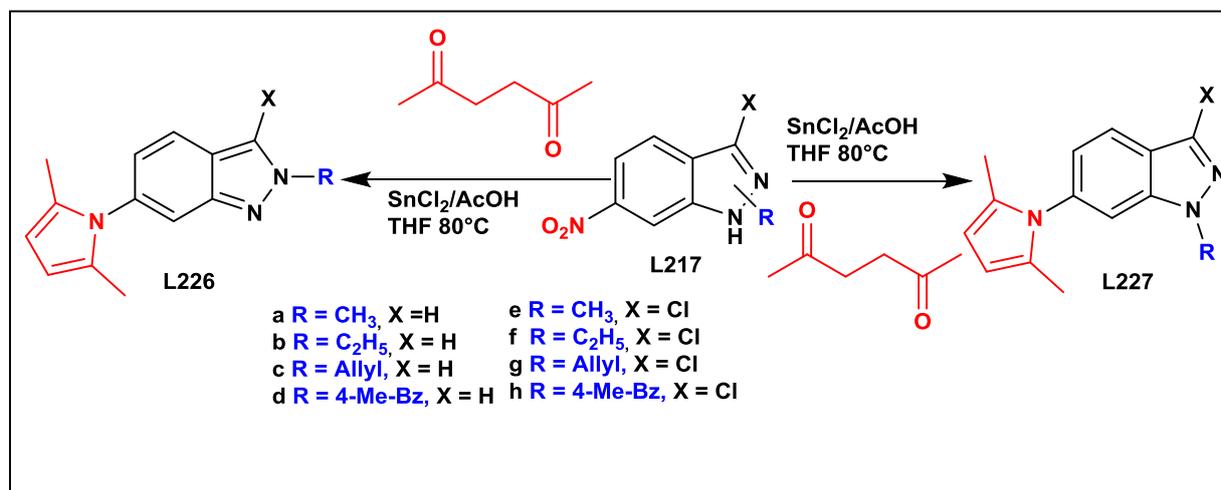


Schéma 101

D'après les résultats présentés dans ce court examen, il existe plusieurs méthodes décrivant la synthèse des indoles mais peu d'exemples de synthèse issus d'une condensation intramoléculaire selon la méthode «one pot». La deuxième partie bibliographique montre que les réactions de réduction des groupements nitro constituent des stratégies de synthèse importantes pour la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques difficiles à obtenir par d'autres voies de synthèse. Plusieurs transformations ont été observées lors de la réduction des nitrohétéroaryles par le chlorure d'étain.

²⁰⁹ M. El Ghozlani, H.Chicha, N.Abbassi, M.Chigr, L.El Ammari, M.Saadi, D. Spinelli, E.M.Rakib Tetrahedron Letters 57 (2016) 113–117

Suite aux travaux réalisés par notre groupe de recherche sur les réactions de réduction des nitrohéroaryles, nous nous sommes intéressés, dans le présent travail à la synthèse de nouveaux dérivés de l'indole à partir de la réduction de 2-nitrocinnamique et/ou acide 2-nitrophénylpyruvique par SnCl₂ dans différents alcools.

III.2 Etude de la réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et 2-nitrophénylpyruvique par SnCl₂ dans différents alcools.

III.2.1 Réduction de l'acide 2-nitrocinnamique par SnCl₂/ROH

L'action du chlorure d'étain anhydre, en excès, dans différents alcools sur l'acide 2-nitrocinnamique **13** à reflux de l'alcool, conduit à un mélange de deux produits : hydroxyquinoline **15** et à de nouveaux composés de type 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate d'alkyles **14a-f** (schéma 100). Les rendements des composés **14a-f** et **15** sont répertoriés dans le tableau 11.

Contrairement à ce qui a été observé dans le cas de la réaction de réduction des nitroindazoles par SnCl₂ dans différents alcools et qui a permis d'accéder à côté de l'amine correspondante aux dérivés alkoxyaminoindazoles, la réaction de réduction de l'acide 2-nitrocinnamique **13** dans les mêmes conditions citées précédemment conduit à un mélange de deux produits dérivés de l'indole et de la quinoline. Ce résultat montre que la nature de la structure joue un rôle fondamental pour l'obtention de nouveaux systèmes hétérocycliques.

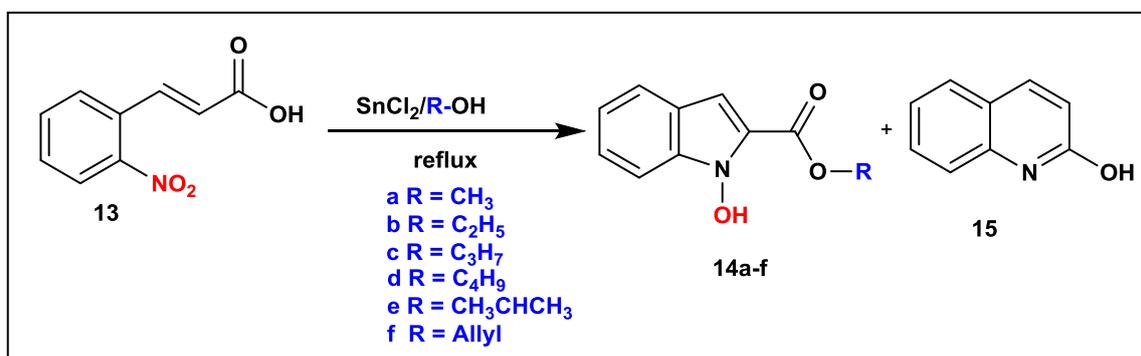


Schéma 102

Les structures des composés **14a-f** et **15** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et spectrométrie de masse. Dans le spectre RMN¹H des composés **14a-f**, on note en plus des signaux dus aux protons du groupe alkoxy, un signal vers 7.24-7.30 ppm attribuable au proton CH en position 3 de l'indole et un signal vers 11.6-11.65 ppm du proton du groupe hydroxy OH. Dans le spectre RMN¹³C des composés **14a-f**, on observe en plus des

signaux dus aux carbones du groupe alkoxy, un signal vers 109.2-110.0 ppm attribuable au carbone CH du pyrrole.

En plus des données spectroscopiques de la RMN, la structure du composé **14b** a été confirmée sans ambiguïté par diffraction des rayons X (figure 64). Le diagramme ORTEP du composé **14b** montre bien la structure proposée.

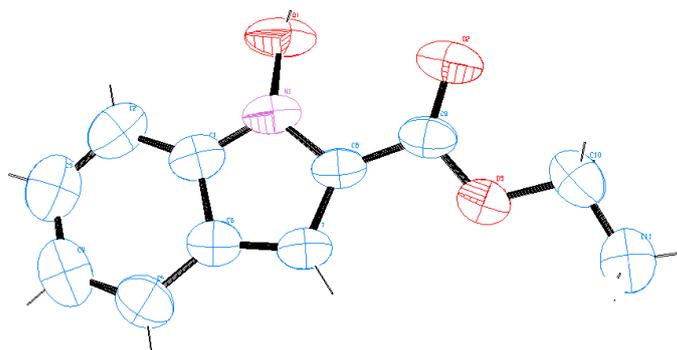


Figure 64: Diagramme ORTEP de la structure du composé 14b

Les résultats obtenus dans le tableau 11, montrent que le réarrangement issu de la réduction de l'acide nitrocinnamique s'avère totale, le rendement global des produits finaux oscillant entre 87% et 98%. Les rendements des N-hydroxyindoles **14a-e** sont meilleurs par rapport à l'hydroxyquinoline **15**. Le composé **14f** issu de la réduction de l'acide nitrocinnamique dans l'hydroxyallyl est obtenu avec un meilleur rendement (60%).

Tableau 11: Rendement des indoles et de l'hydroxyquinoline

Entrée	R	Temps(h)	Produits 14a-f	Rdt 14a-f	Rdt 15
1	CH ₃	8		14a (55%)	40%
2	CH ₂ CH ₃	5		14b (54%)	42%
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6		14c (50%)	40%
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	8		14d (54%)	43%
5	-CH(CH ₃) ₂	8		14e (47%)	38%
6	Allyl	8		14f (60%)	(38%)

Pour expliquer la formation des N-hydroxyindoles **14a-e** et l'hydroxyquinoline **15**, nous avons proposé le mécanisme représenté sur le schéma 90. L'étape initiale de la réaction de réduction du composé **13** correspond à la formation de l'intermédiaire esterifié **A**. Ce dernier évolue selon deux voies :

Voie 1 : **A** subit une cyclisation intramoléculaire et conduit à la formation de l'intermédiaire **B**. ce dernier se réarrange et après aromatisation conduit aux produits escomptés **14a-f**.

Voie 2 : le groupe nitroso de **A** se transforme au groupe amine de l'intermédiaire **C**, ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire et conduit au produit attendu **15**.

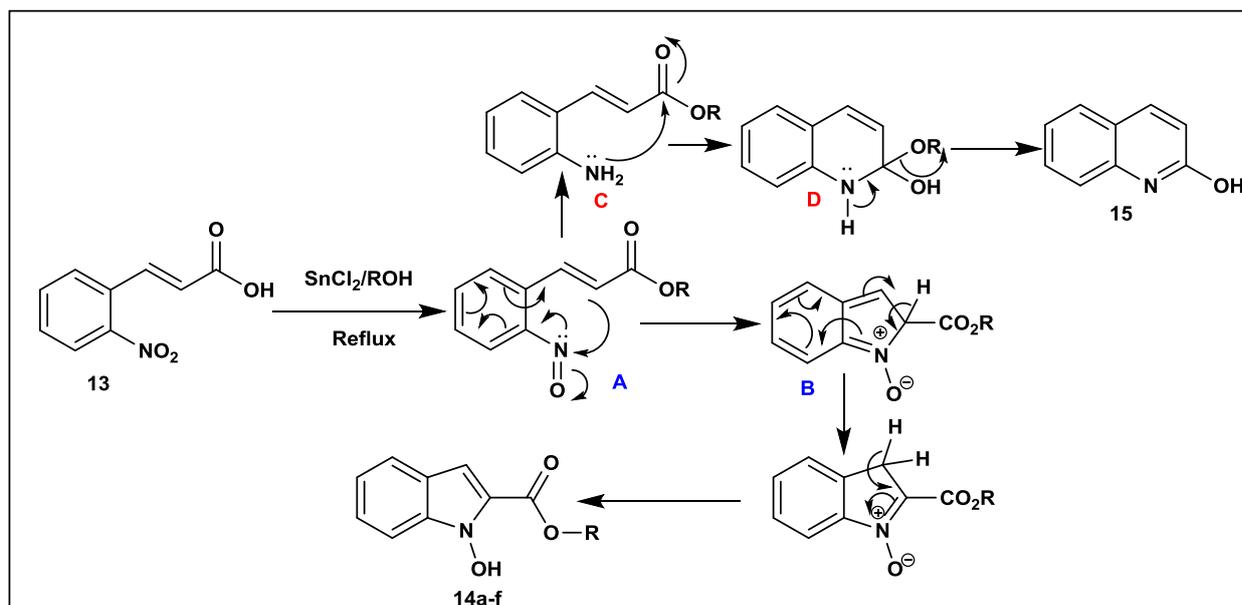


Schéma 103

Après ce premier résultat intéressant de la synthèse des N-hydroxyindoles obtenus pour la première fois via la réaction de réduction de l'acide 2-nitrocinnamique par SnCl₂ dans différents alcools, nous avons opté d'envisager d'autres conditions pour améliorer le rendement des dérivés de l'hydroxyindole. Ainsi, le traitement de l'acide 2-nitrocinnamique **13** par différents équivalents de SnCl₂ dans le méthanol a permis d'obtenir le N-hydroxyindole **14a** avec des rendements variés (tableau 12). Le meilleur rendement est obtenu avec l'utilisation de trois équivalents de SnCl₂. Au delà de trois équivalents de SnCl₂, c'est le produit **15** qu'est favorisé.

Tableau 12 : Rendements des produits 14 et 15 selon nombre des équivalent de SnCl₂

Entrée	Solvant	SnCl ₂	Rdt 14a	Rdt 15
1	Méthanol	1eq	---	trace
2	Méthanol	2eq	trace	10%
3	Méthanol	3eq	55%	40%
4	Méthanol	4eq	30%	38%
5	Méthanol	5eq	trace	30%

Nous avons repris les conditions opératoires citées précédemment, cette fois ci en présence de HCl 2%, la réaction de réduction de l'acide nitrocinnamique avec 3 équivalents de SnCl_2 a conduit uniquement à l'hydroxyquinoline **15** avec un rendement de 65%.

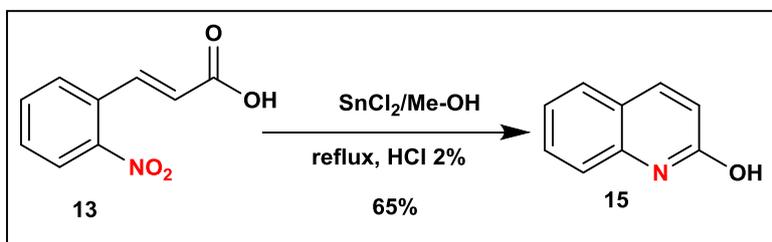


Schéma 104

Dans des conditions réactionnelles similaires à celles développées précédemment, nous avons envisagé aussi la réaction de réduction de l'acide 2-nitrophénylpyruvique avec trois équivalents de SnCl_2 à reflux de l'éthanol. Ces conditions ont permis d'obtenir le N-hydroxyindole **14b** avec un rendement de 60% (schéma 105).

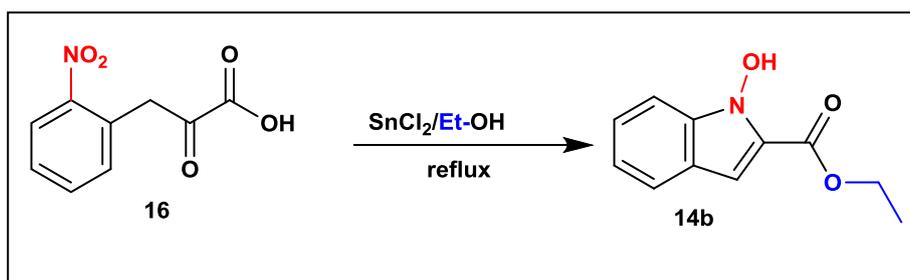


Schéma 105

Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN^1H , RMN^{13}C et DEPT des composés **14c** et **14e**.

Chapitre III : Etude de la réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et 2-nitrophénylepurivique par SnCl₂/ROH: Synthèse de nouveaux dérivés de l'indole

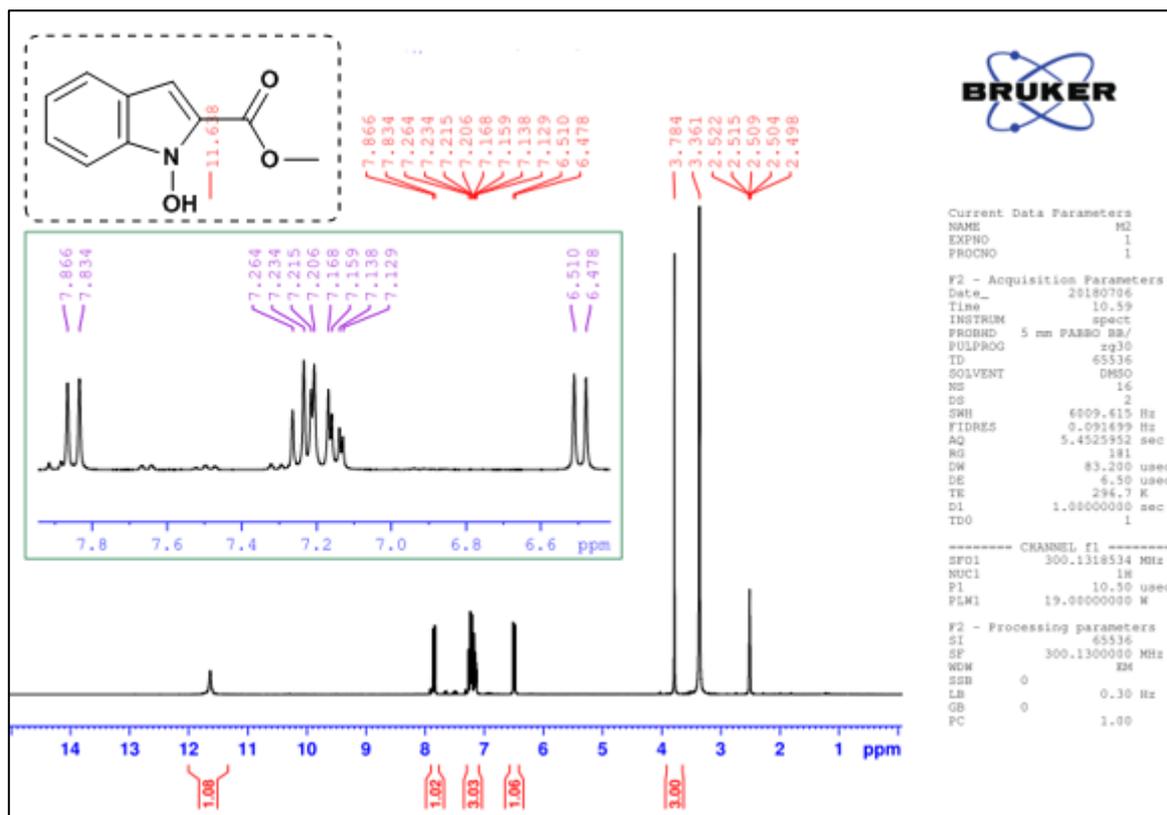


Figure 65: Spectre RMN ¹H du composé 14a

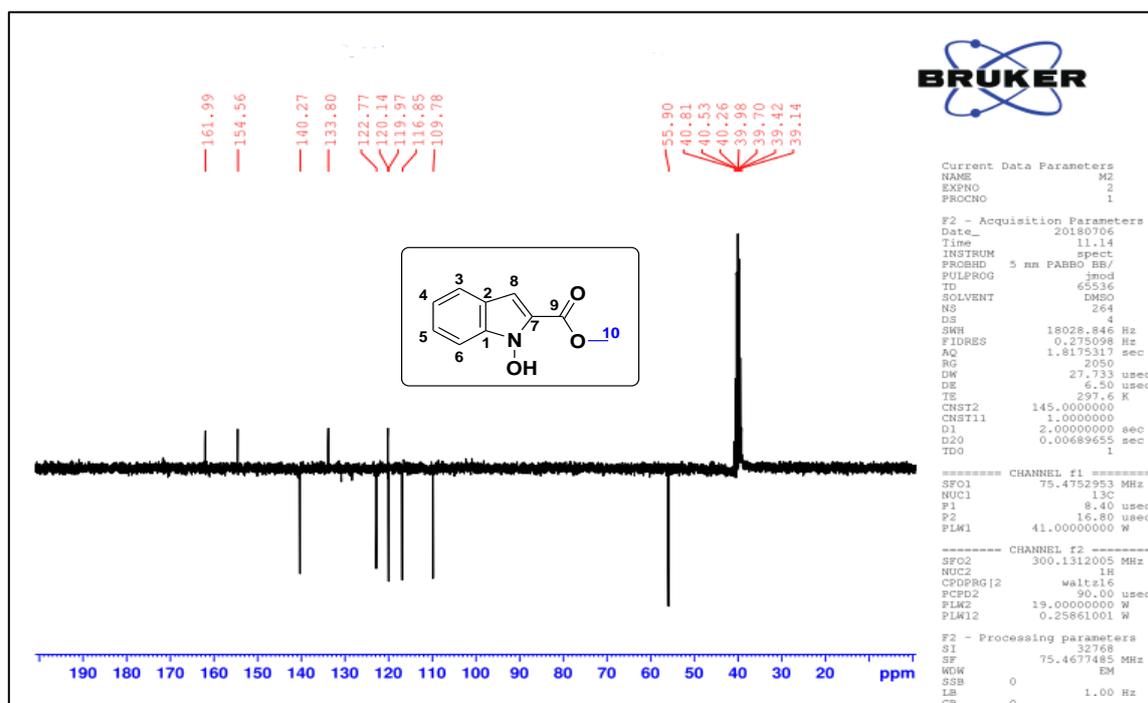


Figure 66: Spectre RMN ¹³C du composé 14a

Chapitre III : Etude de la réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et 2-nitrophényllepurvique par SnCl₂/ROH: Synthèse de nouveaux dérivés de l'indole

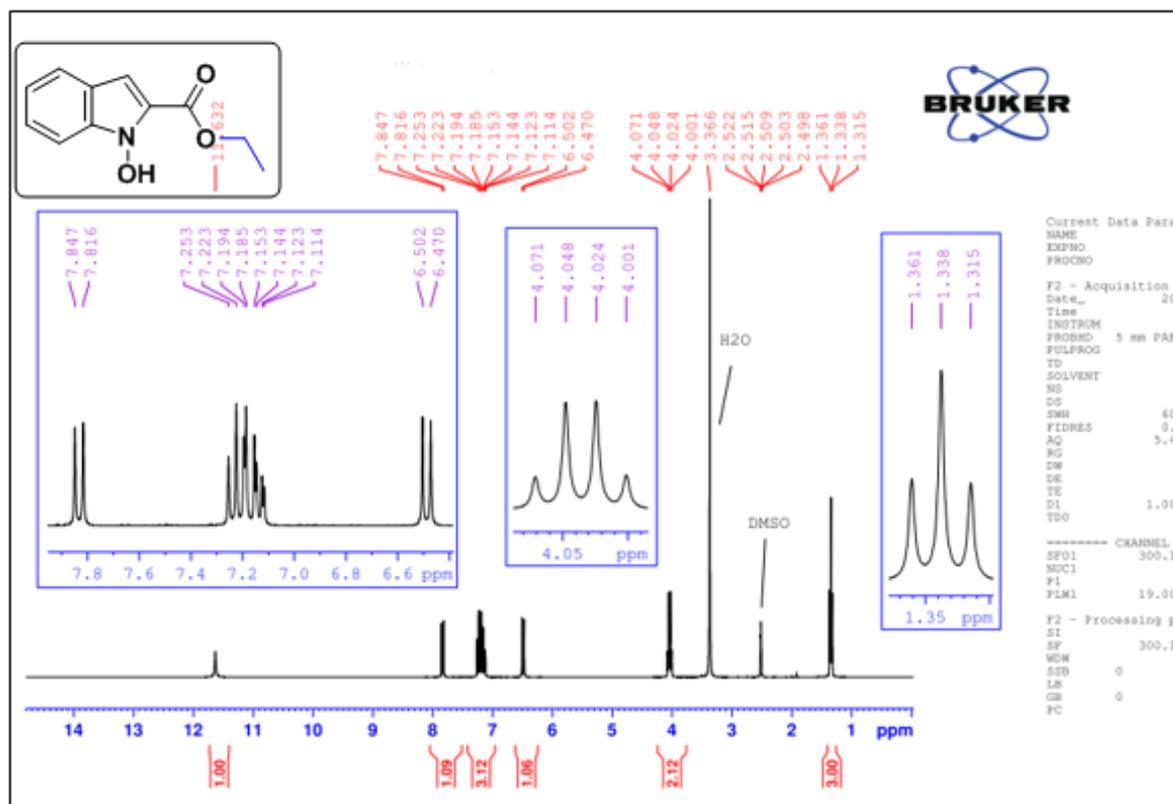


Figure 67: Spectre RMN ¹H du composé 14b

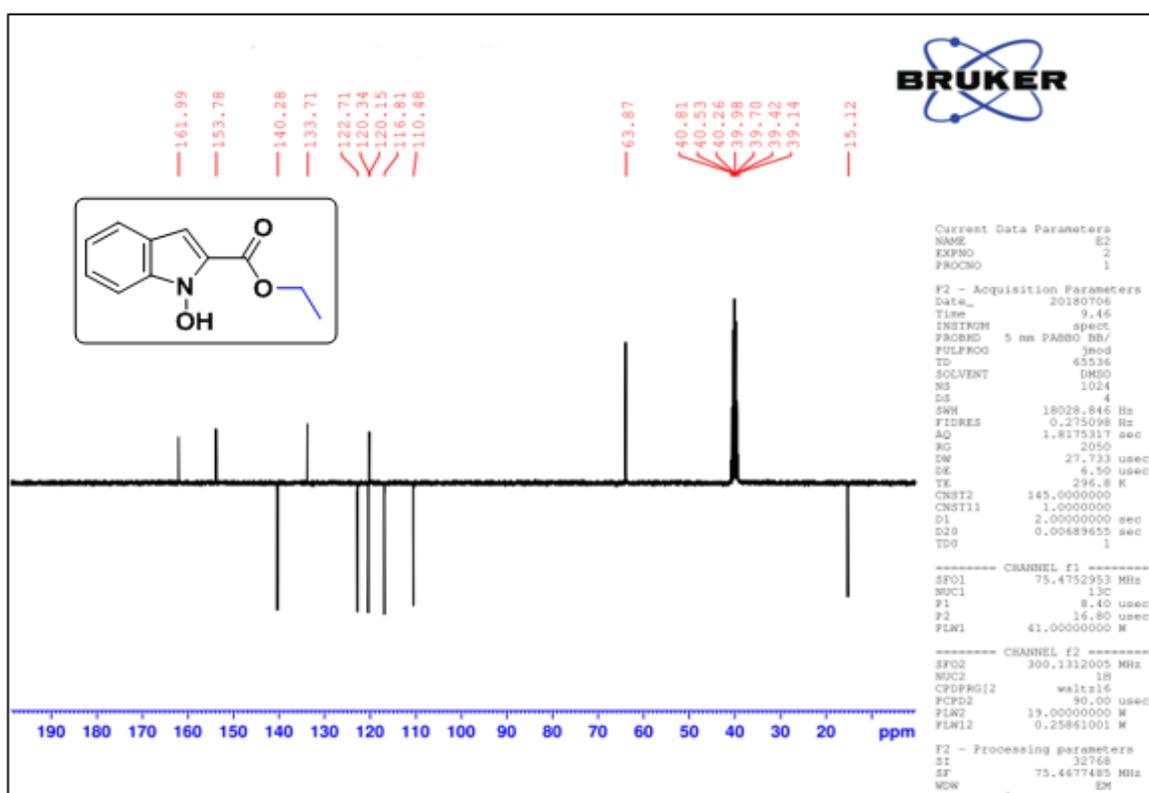


Figure 68: Spectre RMN ¹³C du composé 14b

Chapitre III : Etude de la réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et 2-nitrophényllepurivique par SnCl₂/ROH: Synthèse de nouveaux dérivés de l'indole

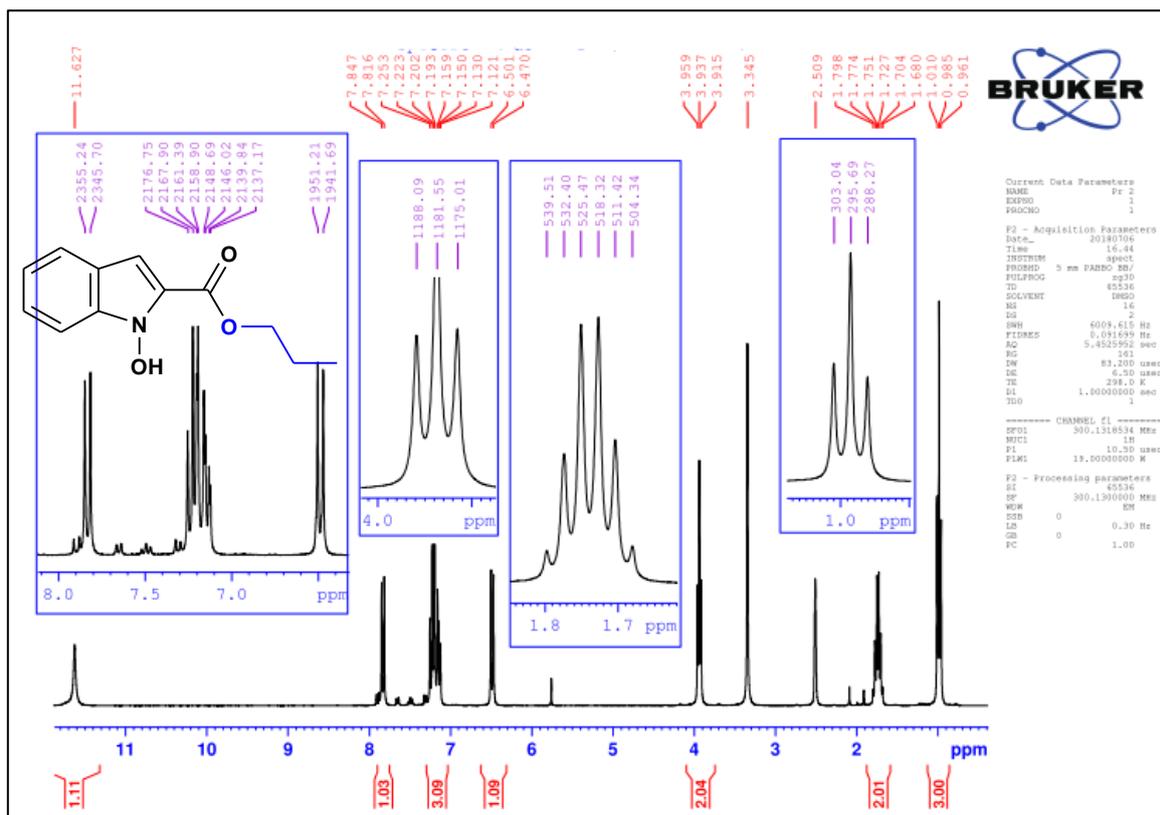


Figure 69: Spectre RMN¹H du composé 14c

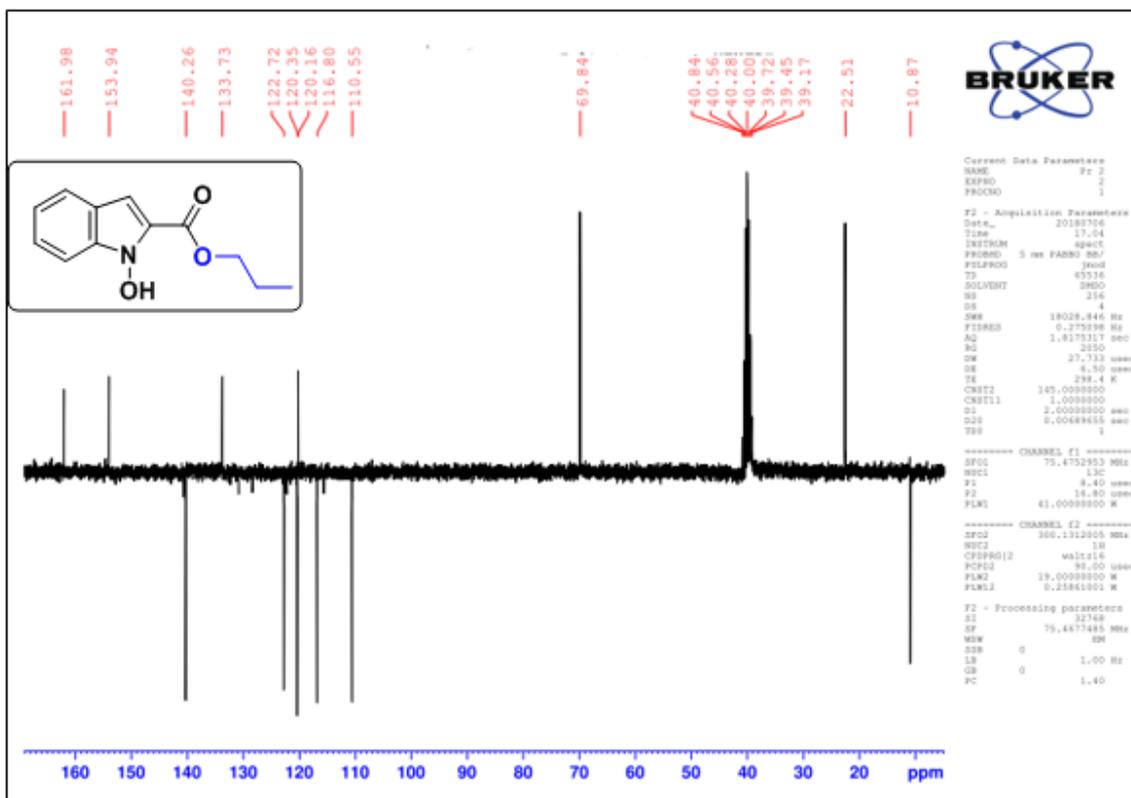


Figure 70: Spectre RMN¹³C du composé 14c

Chapitre III : Etude de la réduction de l'acide 2-nitrocinnamique et 2-nitrophényllepurivique par
 SnCl₂/ROH: Synthèse de nouveaux dérivés de l'indole

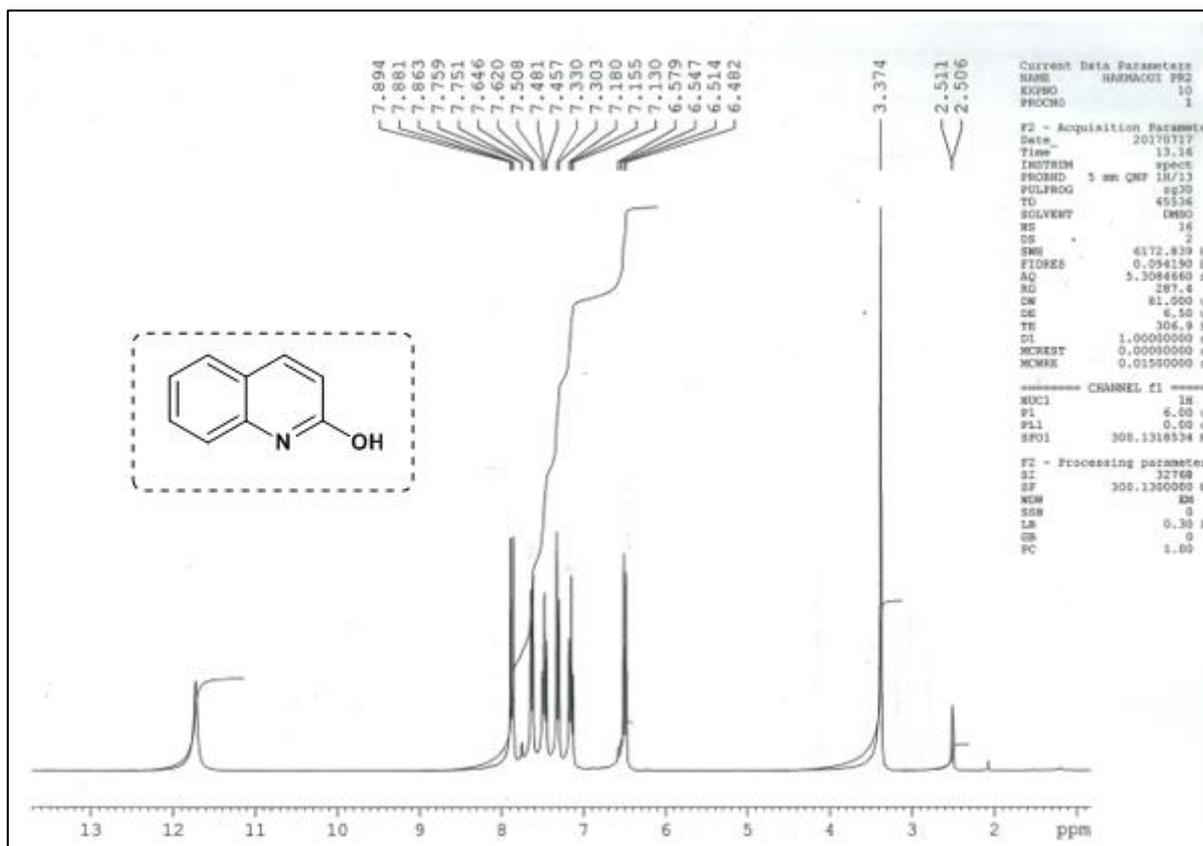


Figure 71: Spectre RMN¹H du composé 15

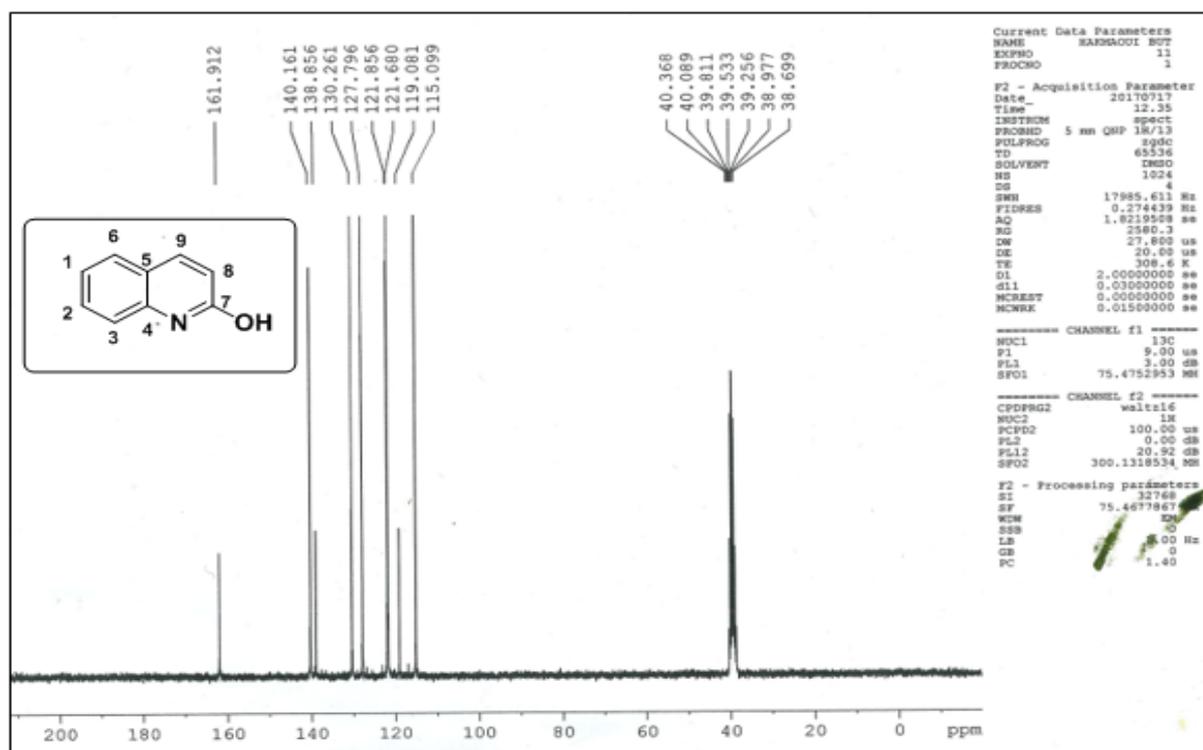


Figure 72: Spectre RMN¹³C du composé 15

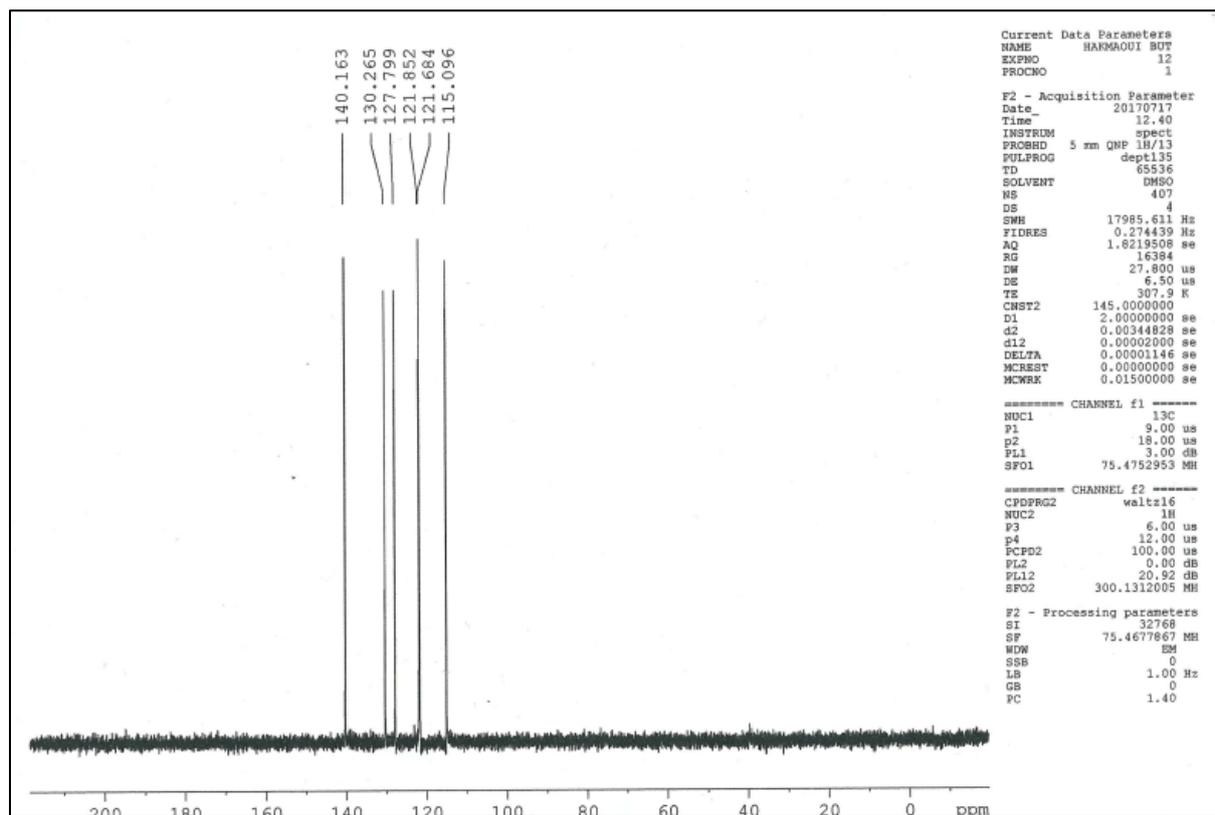


Figure 73: Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 15

IV Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse rapide et efficace permettant l'accès à divers dérivés de la N-hydroxyindole et l'hydroxyquinoline.

Notre stratégie fait appel à la réaction de condensation réductrice intramoléculaire dans différents alcools d'acide 2-nitrocinnamique et acide 2-nitrophénylpyruvique. Cette réaction de réduction par SnCl₂ a donné de bons rendements avec un temps de réaction court et un traitement facile. Cette méthode représente une nouvelle stratégie pour l'obtention de nouveaux dérivés de l'indole substitué qui promet une large application des produits organiques biologiques et pharmacologiques.

Enfin, cette réduction a permis d'isoler l'indole substitué par un choix judicieux du catalyseur métallique avec des rendements meilleurs, ce qui enrichit la base des données de la littérature.

V Partie Expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés dans DMSO-d₆ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (1H) ou 75 MHz instruments (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ¹³C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT).

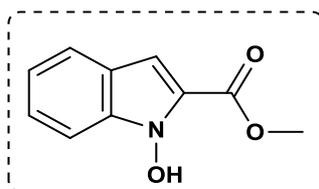
La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice.

Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Mode opératoire :

Sous atmosphère inerte, (1.0 mmol) d'acide-2-nitrocinnamique ou (acide 2-nitrophénylpyruvique) est ajouté avec SnCl₂ (3,0 mmol) dans différents alcools (20 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h à 8h. Puis le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 ml), filtré à travers la Celite, hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10% (30ml) jusqu'à pH 7-8, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (30 ml x 3). Les extraits organiques combinés ont été séchés sur MgSO₄, filtrés et concentrés. Le résidu est élué avec un mélange acétate d'éthyle /hexane (10% / 90%) à travers une colonne de gel de silice.

Méthyle 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14a

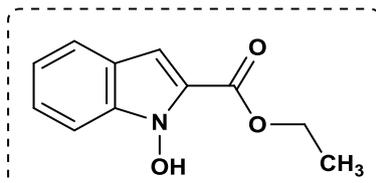


PF: 182-184°C

RMN¹H (DMSO-d₆): 3.78 (s, 3H; CH₃O), 6.48 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-Ar), 7.13-7.23 (m, 3H, H-Ar), 7.26 (s, 1H, H-pyrrole), 7.84 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-Ar), 11.63 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): 55.9 (CH₃O), 109.8 (CH), 116.8 (CH), 119.9 (CH), 120.1 (C), 122.8 (CH), 133.8 (C), 140.3 (CH), 154.5 (C), 162.0 (CO).

Ethyle 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14b

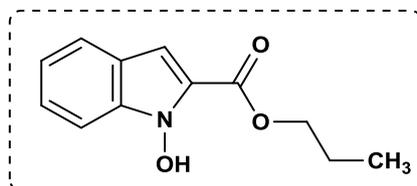


PF: 175-177 °C

RMN¹H (DMSO-d₆): 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 4.03 (q, 1H, J = 7.2 Hz, CH₂O), 6.48 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 7.11-7.22 (m, 2H, H-Ar), 7.25 (s, 1H, H-pyrrole), 7.83 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 11.63 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): 15.1 (CH₃), 63.8 (CH₂O), 110.5 (CH), 116.8 (CH), 120.1 (C), 120.3 (CH), 122.7 (CH), 133.7 (C), 140.3 (CH), 153.8 (C), 162.0 (CO).

Propyle 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14c

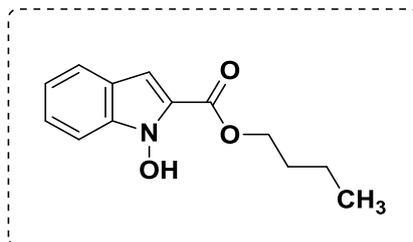


PF: 170-172°C

RMN¹H (DMSO-d₆): 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃), 1.68-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.94 (t, 1H, J = 6.5 Hz, CH₂O), 6.48 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 7.12-7.25 (m, 3H, H-Ar), 7.82 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 11.63 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): 10.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 69.8 (CH₂O), 110.5 (CH), 116.8 (CH), 120.1 (C), 120.4 (CH), 122.7 (CH), 133.7 (C), 140.3 (CH), 153.9 (C), 162.0 (CO).

Butyle 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14d

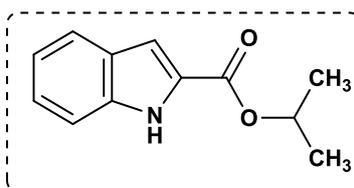


PF: 160-162°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.48-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.96 (t, 1H, J = 6.9 Hz, CH₂O), 6.47 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 7.10-7.24 (m, 3H, H-Ar), 7.84 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 11.68 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 14.1 (CH₃), 19.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 68.0 (CH₂O), 110.5 (CH), 116.8 (CH), 120.3 (CH), 120.4 (C), 122.7 (CH), 133.7 (C), 140.3 (CH), 154.1 (C), 162.1 (CO).

Isopropyle 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14e

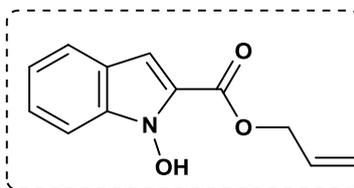


PF: 150-152°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1.25 (d, 6H, J = 6.2 Hz, 2CH₃), 4.57 (m, 1H, O-CH), 6.47 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 7.09-7.24 (m, 3H, H-Ar), 7.80 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 11.68 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 22.4 (2CH₃), 70.4 (CHO), 112.4 (CH), 116.8 (CH), 120.4 (C), 121.4 (CH), 122.6 (CH), 133.8 (C), 140.3 (CH), 152.7 (C), 162.1 (CO).

Allyl 1-hydroxy-1H-indole-2-carboxylate 14f

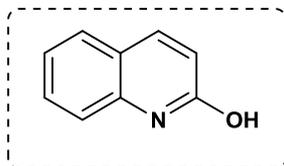


PF : 195-197°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 4.55-4.58 (m, 2H; CH₂O), 5.33-5.38 (m, 2H, =CH₂), 5.98-6.10 (m, 1H, =CH), 6.48 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 7.12-7.22 (m, 3H, H-Ar), 7.81 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-Ar), 11.62 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 69.1 (CH₂O), 103.7 (CH), 110.9 (CH), 117.9 (=CH₂), 120.2 (C), 120.4 (CH), 122.7 (CH), 134.1 (CH), 140.2 (CH), 153.6 (C), 162.1 (CO).

Quinolin-2-ol 15



PF: 193-195°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 6.48-6.57 (m, 1H; H-Ar), 7.15 (dd, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 7.63 (d, 1H, Ar-H), 7.87 (d, 1H, -CH=), 11.75 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 115.1 (CH), 119.1 (C), 121.7 (CH), 121,8 (CH), 127.8 (CH), 130.3 (CH), 138.8 (C), 140.1(CH), 161.9 (CO).

Le travail présenté dans cette thèse rentre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans notre laboratoire, il est consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux systèmes hétérocycliques à base d'imidazole, coumarine et indole.

Dans le premier chapitre, nous avons décrit dans la première partie une étude bibliographique qui montre bien l'intérêt biologique et chimique des dérivés de l'imidazole. Ensuite, nous avons examiné la réaction d'alkylation des nitroimidazoles. Nous avons montré que la réaction d'alkylation du 4-nitroimidazole et du 5-nitroimidazole est sensible aux conditions opératoires utilisées. A température ambiante, on observe un rendement faible. Ce rendement est meilleur lorsqu'on travaille dans l'acétonitrile à 60°C en présence de K_2CO_3 comme base. On observe une régiosélectivité en faveur de l'alkylation de N-3 du 2-méthyl-5-nitroimidazole à cause de l'effet stérique du groupement nitro. En revanche, dans le cas de 4 nitroimidazole l'alkylation de N-1 est favorisée. L'objectif recherché est la préparation de nouveaux dérivés substitués à propriétés pharmacologiques potentielles.

Dans le deuxième chapitre nous avons développé deux stratégies de synthèses : La première stratégie fait appel à une nouvelle voie pratique à la synthèse de bis-coumarines par la condensation aldolique de la 4-hydroxycoumarine via un dipôle de type : ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums. Le mélange réactionnel a donné des dérivés dimères de la coumarine portant un substituant aryle dans la partie centrale avec un excellent rendement dans l'acétonitrile à température ambiante et en présence d' $AlCl_3$ comme catalyseur. Aucun cycloadduit n'a été identifié dans les conditions précitées. Pour la deuxième stratégie de synthèse, nous avons mis au point une étude de la synthèse rapide et efficace permettant l'accès à diverses pyranocoumarines. Cette synthèse implique une réaction de condensation de la 4 hydroxycoumarine facilement disponible avec les arylidènemalononitriles à reflux de la pyridine pour accéder à de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : 2-amino-4-(aryl)-4H-benzo[h]chromene-3-carbonitriles avec de bons rendements, qui peuvent présenter des propriétés biologiques prometteuses.

Dans le dernier chapitre, nous avons cités les différentes méthodes décrivant la synthèse des indoles et les stratégies de synthèse issues de la réduction des nitrohétéroaryles conduisant à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques. Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse rapide et efficace permettant l'accès à divers dérivés de la N-hydroxyindole et l'hydroxyquinoline. Notre stratégie fait appel à la réaction de condensation réductrice intramoléculaire dans différents alcools d'acide 2-nitrocinnamique et acide 2-nitrophénylpyruvique. Cette réaction de réduction par $SnCl_2$ a donné de bons rendements avec un temps de réaction court et un traitement facile. Cette méthode représente

une nouvelle stratégie pour l'obtention de nouveaux dérivés de l'indole substitué qui promet une large application des produits organiques biologiques et pharmacologiques. Enfin, cette réduction a permis d'isoler l'indole substitué par un choix judicieux du catalyseur métallique avec des rendements meilleurs, ce qui enrichit la base des données de la littérature.

En perspectives :

Nous visons à synthétiser de nouvelles isoxazoloimidazoles via la substitution nucleophile des dérivés de nitroimidazole par les arylacétonitriles.

Nous prévoyons faire une étude biologique et électrochimique de tous les produits synthétisés.

Nous souhaitons axer nos futurs travaux vers l'élaboration de nouveaux dérivés indoliques susceptibles de donner lieu à des cyclisations intermoléculaires en utilisant les sites actifs de cette molécule, permettant ainsi d'accéder à des composés polyhétérocycliques.

D'autres alternatives sont actuellement en cours de développement au sein de notre laboratoire, avec en particulier l'adaptation de ces méthodologies à d'autres systèmes hétérocycliques. Ces séquences pouvant être mises en œuvre pour élaborer diverses polyhétérocycliques dotées d'activités pharmacologiques potentielles.

