



UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE  
Faculté des Sciences et Techniques  
Béni-Mellal



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques  
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé (RNES)

## THÈSE

Présentée par

**Hicham FADILI**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR**

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique et Analytique

---

**Préparation et Caractérisation du catalyseur Mg/Fe-HDL,  
Application dans l'élaboration de nouveaux pyrazolo-3,4-  
dihydropyrimidinones et pyrazolo-quinoléines.  
Évaluation des activités anti-oxydante et anti-bactérienne**

---

Soutenue publiquement le 29 Mai 2021 devant la Commission d'Examen :

<b>Pr. A. HANNIOUI</b>	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Président
<b>Pr. L. BOUISSANE</b>	Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal	Rapporteur
<b>Pr. M. EL HADDAD</b>	Faculté Polydisciplinaire de Safi	Rapporteur
<b>Pr. A. MOUBARIK</b>	Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal	Rapporteur
<b>Pr. R. MAMOUNI</b>	Faculté des Sciences d'Agadir	Examineur
<b>Pr. A. HAFID</b>	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Co-Directeur de thèse
<b>Pr. M. KHOULI</b>	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Co-Directeur de thèse
<b>Pr. H. OUCHETTO</b>	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Directrice de thèse

## **Remerciements**

*Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, sous la direction des professeurs Hajiba OUCHETTO, Abderrafia HAFID et Mostafa KHOULI. Je tiens à leur adresser mes remerciements pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe de recherche (Equipe de Chimie Organique et Organométallique Appliquées).*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude à ma directrice de thèse Professeur Hajiba OUCHETTO pour m'avoir donné l'opportunité de m'inscrire au cycle doctorale et pour toute la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ces années de thèse. J'aimerais aussi la remercier pour l'intérêt qu'elle a apporté à mes travaux et aussi pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'elle n'a cessés de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail et aussi pour ses efforts consentis relativement à la rédaction de ce manuscrit.*

*Mes vifs remerciements s'adressent aux Professeurs Abderrafia HAFID et Mostafa KHOULI qui sans eux ce travail n'aurait pas abouti. J'exprime toute ma reconnaissance pour le permanent soutien, la patience et la confiance qu'ils m'ont toujours témoignés. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon plus grand respect.*

*Qu'il me soit permis de remercier, en outre, Monsieur A. HANNIOUI professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni Mellal, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.*

*Mes remerciements s'adressent, également, à Madame Latifa BOUISSANE professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, à Monsieur M. EL HADDAD professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Safi et à Monsieur A. MOUBARIK professeur à la Faculté Polydisciplinaire de 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.*

*Par ailleurs, je remercie Monsieur R. MAMOUNI professeur à la Faculté des sciences d'Agadir de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.*

*Je remercie également l'Université Sultan Moulay Slimane pour avoir financé l'ensemble de mes travaux. J'adresse mes remerciements au professeur S. MELLANI,*

*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 à exprimer mes sincères remerciements à ceux avec qui j'ai eu une fructueuse et amicale collaboration et qui ont été toujours présents pour un coup de main. Qu'ils acceptent le témoignage de toute ma respectueuse considération : Monsieur Soufiane AKHRAMEZ, Monsieur Achraf Hibot, Monsieur Mohammed Eddahmi, Monsieur Madani Ouheddou et Madame Houda Ayad.*

*Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à mes collègues de paillasse, Monsieur Mustapha DIB, Madame Amina AMLIL, Madame Jamila ZAITER, Madame Jamila BOUALI, Madame Hanane ACHIBAT, Madame Hasna YASSINE et Madame Asmae OUMASSAOUD, pour le soutien et l'encouragement et l'aide dont ils ont fait preuve durant ces années de thèse.*

*Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma famille pour son soutien inconditionnel et indéfectible durant ces années de thèse.*

## RESUME

Ce travail a pour thème principal la préparation et la caractérisation du catalyseur Mg/Fer-HDL en vue de l'utiliser en synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo-quinoléines et pyrazolo-3,4-dihydropyrimidinones, puis l'évaluation de leurs activités anti-oxydantes et antibactériennes. La première partie de ce mémoire est consacrée à la synthèse des dérivés pyrazolodihydropyrimidiniques substitués par des groupements aromatiques, en une seule étape via une procédure « one pot », par cyclocondensation du dicéto-N-phénylpyrazole, d'aldéhyde et d'urée (ou thiourée) en utilisant le Mg/Fe-HDL comme catalyseur. Les activités antioxydante et antibactérienne des composés synthétisés ont été testées et les résultats obtenus ont été présentés au chapitre 5. Dans la seconde partie de ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés de la famille de pyrazolo-quinoléine par condensation de l'hydrazine sur l'aldéhyde du noyau quinoléique, suivie d'une cyclisation de l'hydrazone ainsi formée. Ces composés quinoléiniques feront par la suite l'objet d'étude biologique.

**Mots clés :** 2-Chloroquinoléine-3-carbaldéhyde, Acétanilide, Dihydropyrimidine, One pot, Pyrazole, Pyrazolo-pyrimidine, Pyrazolo-pyridine, Pyrazolo-quinoléine et Quinoléine.

## Abstract

The main theme of this work is to prepare and to characterize the Mg/Fe-HDL catalyst in order to use it in the synthesis of new pyrazolo-pyrimidine and pyrazolo-quinoline derivatives, and thereafter to evaluate their anti-oxidant and anti-bacterial activities. The first part of this thesis deals with the synthesis of pyrazolo-dihydropyrimidine derivatives substituted with aromatic groups, via a "one pot" procedure by the cyclocondensation of diketoN-phenylpyrazole with different aldehydes and urea or thiourea and using the Mg/Fe-HDL as catalyst. The antioxidant and antibacterial activities of the synthesized compounds were tested and the obtained results were satisfying. In the second part of this work, we synthesized new pyrazolo-quinoline derivatives by condensation of hydrazine with aldehyde group of the quinolinic ring, followed by cyclization of the formed hydrazone. These quinoline compounds could subsequently evaluated for their biological studies.

**Keywords:** 2-Chloroquinoline-3-carbaldehyde, Acetanilide, Dihydropyrimidine, One pot, Pyrazole, Pyrazolo-pyrimidine, Pyrazolo-pyridine, Pyrazolo-quinoline and Quinoline.

## Sommaire

Introduction générale .....	1
PARTIE I : .....	2
SYNTHESE DES DERIVES DE LA 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE CATALYSEE PAR Mg/Fe-HDL .....	2
Chapitre I : .....	3
Rappel bibliographique sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et des dérivés pyrazoliques et sur leurs activités biologiques .....	3
Introduction .....	4
I. Différentes stratégies de synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones .....	4
I.1 Stratégie classique de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones .....	4
I.2 Différentes méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones .....	5
I.3 Synthèse alternative à celle classique de Biginelli.....	7
I.4 Synthèses catalytiques des DHPMs .....	7
II. Activités biologiques des 3,4-dihydropyrimidinones.....	13
II.2 Activité anti-VIH.....	15
II.3 Activité antifongique .....	17
II.4 Activité antibactérienne .....	18
II.5 Activité antioxydante.....	19
III. Réactivité des dihydropyrimidines (DHPM) .....	20
III.1 Réaction de conversion.....	20
III.2 Réaction d'oxydation.....	22
III.3 Réactions d'alkylation .....	22
III.4 Réaction de déshydrogénation .....	23
Conclusion.....	24
Chapitre II : .....	25
Rappel Bibliographique sur les matériaux hydroxydes doubles lamellaires (HDL).....	25
I. Généralités sur les hydroxydes doubles lamellaires .....	26
I.1 Historique de la découverte .....	26
I.2 Structure des HDLs.....	26
II- Elaboration des matériaux de type HDL .....	28
II.1 Co-précipitation.....	28
II.2 Méthode urée.....	28
II.3 Echange anionique.....	29
II.4 Reconstruction.....	29
II.5 Méthode sol-gel .....	29

III- Domaines d'application des HDLs .....	30
III.1 Catalyse .....	30
III.2 Réaction de Knoevenagel .....	30
III.3 Réaction de Biginelli .....	30
III.4 Réactions d'oxydation et d'époxydation .....	30
III.5 Réaction de déshydrogénation .....	31
III.6 Réaction d'adsorption.....	31
III.7 Pharmacie et biomédicale .....	31
III.8 Agro-industrie .....	32
III.9 Electrochimie .....	32
III.10 Environnement et traitement des eaux.....	32
III.11 Immobilisation des molécules .....	32
IV.    Techniques de caractérisations des HDL .....	32
IV.1 Diffraction des rayons X .....	32
IV.2 Spectroscopie infrarouge FTIR.....	33
IV.3 Analyse thermique ATG-ATD .....	34
IV.4 Analyse de surface par la méthode BET .....	34
Chapitre III. ....	37
Préparation et caractérisation du matériau Mg/Fe-HDL .....	37
Introduction .....	38
I.    Synthèse des hydroxydes doubles lamellaires à base du Mg et du Fe .....	38
II.   Caractérisation du Mg/Fe-HDL .....	40
II.1 Caractérisation par diffraction des rayons X et par IR.....	40
a.    Caractérisation par diffraction des rayons X.....	40
b.    Caractérisation par spectroscopie Infrarouge .....	42
II.2 Caractérisation thermique .....	43
II.3 Caractérisation par BET.....	44
Conclusion.....	45
Chapitre IV : .....	46
Synthèse de nouveaux pyrazolo-3,4-dihydro-pyrimidinones catalysée par Mg/Fe-HDL.....	46
I.    Introduction .....	47
II.   Synthèse du $\beta$ -dicéto-N-arylpyrazole.....	47
II.1 Synthèse du $\beta$ -dicéto-N-phénylpyrazole .....	47
II.2. Synthèse du la $\beta$ -dicéto-N-(2,4-dinitrophényl)pyrazole.....	48
III.  Synthèse catalytique de nouveaux dérivés 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyldihydropyrimidines .....	50

III.1 Choix du catalyseur .....	50
III.2 Irradiation par micro-ondes.....	51
III.3 Choix du solvant .....	52
III.4 Optimisation de la méthode de synthèse.....	53
III.5 Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Mg/Fe-HDL.....	55
III.6 Mécanisme réactionnel .....	59
III.7 Analyse spectroscopique .....	60
IV. Synthèse multicomposante des dérivés dihydropyrazolo-pyridiniques.....	61
IV.1 Synthèse d'un nouveau dérivé de type 1H-pyrazolo-pyrrole-2-carbonitrile .....	61
IV.2 Optimisation des conditions réactionnelles .....	62
IV.3 Généralisation de la réaction .....	63
IV.4 Etude du mécanisme réactionnel.....	67
IV.5 Etude spectrale.....	68
V. Synthèse du (E)-3-(3-phenylbut-2-en-2-yl)-[1,1'-biphényl]-2,2,4,4(1H,3H)-tétracarbonitrile.....	69
Conclusion.....	72
Chapitre V : .....	73
Evaluation des propriétés antioxydante et antibactérienne des dérivés de la 3,4-dihydro-pyrimidinone	73
I-Introduction.....	74
II-Activité antioxydante .....	74
II-1 Définition d'un antioxydant.....	74
II-2 Méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant.....	74
II-2-1 Test DPPH.....	74
II-2-2 Méthode de TBARS .....	75
III- Activité antibactérienne.....	76
III-1 Définition .....	76
III-2 Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne.....	76
III-2-1 Evaluation de l'activité antibactérienne .....	76
III-2-2 Méthode d'aromatogramme .....	76
III-2-3Méthode de diffusion sur milieu gélosé en puits .....	76
III-2 Test de sensibilité.....	77
IV- Étude biologique .....	77
IV-1 Evaluation de l'activité antioxydante.....	77
IV-2 Evaluation de l'activité antibactérienne .....	80
IV-2-1 Les souches testées .....	80
IV-2-2 Préparation des suspensions bactériennes .....	80
IV-2-3 Tests de l'activité antibactérienne.....	80

Conclusion.....	83
Références Bibliographiques.....	85
PARTIE II :.....	90
SYNTHESE DES DERIVES DE LA PYRAZOLOQUINOLEINE .....	90
CHAPITRE I :.....	91
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHESE DES DERIVES DE LA PYRAZOLOQUINOLEINE .....	91
Introduction .....	92
I. Quinoléine : Synthèse, réactivité et activités biologiques .....	93
A. Synthèse de la quinoléine à partir de l'aniline et de ses dérivés .....	93
1. Nouvelles méthodes pour la synthèse de la quinoléine.....	96
2. Synthèse multicomposant de la quinoléine substituée.....	97
3. Synthèse assistée par micro-ondes de la quinoléine fonctionnalisée.....	100
4. Réactivité des dérivés de la quinoléine.....	101
5. Activités biologiques des dérivés de la quinoléine.....	107
5.1 Activités antivirales, cardiovasculaires et anti-COVID-19.....	110
5.2 Agents antifongiques .....	111
5.3 Activité antileishmanienne.....	112
5.4 Activité antimicrobienne.....	113
I. Généralités sur les pyrazoles .....	114
III.1 Propriétés physiques et chimiques des fragments pyrazoles.....	115
2- Activité biologique des dérivés du pyrazole .....	120
a. Activité antimicrobienne.....	121
b. Activité anticancéreuse .....	122
c. Activité anti-convulsivante et antidépressive.....	122
d. Activité antivirale .....	123
e. ACE-Activité inhibitrice.....	123
CHAPITRE II .....	125
SYNTHESE DES NOUVEAUX DERIVES DE LA PYRAZOLOQUINOLEINE .....	125
I- Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines.....	126
II- Synthèse des hydrazono-quinolines et des pyrazolo-quinolines .....	133
II.1. Introduction .....	133
II.2. Synthèse des hydrazonoquinolines et des pyrazoloquinolines .....	133
II.2.1. Réaction catalysée par la triéthylamine.....	133
II.2.2. Réaction catalysée par Mg /Fe-HDL.....	134
II.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles .....	136

II.2.4. Généralisation de la réaction .....	138
II.3. Etude spectrale .....	140
Références bibliographiques .....	142
CONCLUSION GENERALE .....	152
Perspectives .....	154
PARTIE EXPERIMENTALE .....	155

# Liste des tableaux

Tableau 1: Quantités de produits utilisés pour la synthèse du Mg/Fe-HDL .....	39
Tableau 2: La distance inter-réculaires et paramètres de la maille a et c .....	41
Tableau 3: Optimisation des conditions opératoires de la synthèse des 3,4-dihydroprimidinones.....	51
Tableau 4: Optimisation du solvant .....	52
Tableau 5: Optimisation de la méthode de synthèse du composé 3 et ses dérivés .....	54
Tableau 6: Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thio-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone .....	56
Tableau 7: Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone .....	57
Tableau 8: Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thio-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone .....	59
Tableau 9: Optimisation des conditions opératoires de la réaction de condensation .....	63
Tableau 10: Résultats de la synthèse des dérivés du benzyldènemalononitrile.....	64
Tableau 11: Résultats de la synthèse des dérivés de la 1H-pyrazol-1,4-dihydropyridine.....	65
Tableau 12: Les valeurs des IC <sub>50</sub> des composés testés pour leur activité antioxydante .....	78
Tableau 13: Les valeurs des IC <sub>50</sub> des composés testés pour leur activité antibactérienne en µmol.....	81
Tableau 14: Exemples d'agents pharmacologiques contenant de la quinoléine .....	107
Tableau 15: Propriétés physico-chimiques et rendements des acétanilides synthétisés.....	127
Tableau 16: Caractéristiques physico-chimiques des dérivés des acétanilides synthétisés.....	128
Tableau 17: Dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine synthétisés .....	131
Tableau 18: Optimisation de la réaction de condensation du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec le phénylhydrazine catalysée de différents catalyseurs dans de différents solvants. ....	134
Tableau 19: Hydrazonoquinoléines synthétisés.....	136
Tableau 20: Optimisation du solvant de la reaction de condensation du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec le phénylhydrazine catalysée par Mg/Fe-HDL .....	136
Tableau 21: Réaction de condensation du dicéto-N-phénylpyrazole (2éq) avec le benzaldéhyde (1éq) sous irradiations microondes .....	138

# Liste des Figures

Figure 1: Exemples de molécules pharmacologiquement actives contenant le squelette dihydropyrimidinonique (DHPM). -----	13
Figure 2: Exemples de composés naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinonique (DHPM)-----	14
Figure 3: Structures des DHPMs ayant une activité anti-inflammatoire.-----	15
Figure 4: Structures des composés anti-VIH de première génération. -----	16
Figure 5: Structures des composés anti-VIH de deuxième génération. -----	17
Figure 6: Structures des composés antifongiques. -----	18
Figure 7: Structures des composés anti-bactériens.-----	19
Figure 8: Structures des composés antioxydants puissants. -----	20
Figure 9: Structures de composés antioxydants actifs évaluée par la méthode de DPPH. -----	20
Figure 10: Représentation schématique de la structure classique des Mg/Fe-HDLs. -----	27
Figure 11: Schéma du principe d'un diffractomètre X -----	33
Figure 12: Les six types d'isotherme d'adsorption selon la classification de l'IUPAC.-----	35
Figure 13: Classification des boucles d'hysteresis.-----	36
Figure 14: Organigramme de l'élaboration du Mg/Fe-HDL par co-précipitation en milieu aqueux --	39
Figure 15: Diffractogramme DRX du matériau Mg/Fe-HDL élaboré-----	40
Figure 16: Spectre infrarouge du matériau élaboré Mg/Fe-HDL-----	42
Figure 17: Thermogramme thermogravimétrique du matériau Mg/Fe-HDL-----	44
Figure 18: Isotherme d'adsorption-désorption d'azote sur le matériau de Mg/Fe-HDL-----	45
Figure 19: Schéma ORTEP du composé 2c' -----	50
Figure 20: Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé 11(DMSO-d <sub>6</sub> 300 MHz) -----	61
Figure 21: Spectre RMN <sup>1</sup> H du produit 29 (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz)-----	68
Figure 22: Spectre RMN <sup>13</sup> C du produit 29 (DMSO-d <sub>6</sub> , 75 MHz)-----	69
Figure 23: Spectre RMN <sup>1</sup> H du produit 44 (DMSO-d <sub>6</sub> 300 MHz) -----	71
Figure 24: Structure de certains principes actifs des médicaments à base de dérivés de la quinoléine. 93	
Figure 25: Diverses réactions de synthèse de dérivés de la quinoléine -----	94
Figure 26: Activités biologiques des dérivés de la quinoléine -----	102
Figure 27 : Activités biologiques de quelques dérivés de la quinoléine -----	111
Figure 28: Structure chimique des dérivés de la quinoléine ayant une activité antifongique. -----	112
Figure 29: Structure chimique d'un dérivé de la quinoléine présentant une activité Antileishmanial. 112	
Figure 30: Structure chimique des dérivés de la pyrazoloquinoléine -----	113
Figure 31: Structure chimique des dérivés de la quinoléine présentant une activité antimicrobienne 113	

Figure 32: Structure chimique d'un dérivé de la quinoléine à effet antimicrobien.-----	113
Figure 33: Pyrazole et 1-pyrazolyl-alanine -----	114
Figure 34: Equilibre tautomérique du pyrazole-----	115
Figure 35: Structures du Zaleplon (1), du Zoniporide (2), du Celecoxib (3) et d'Acomplia(4)-----	121
Figure 36 : dérivés pyrazoleL58 et pyrazole-pyrimidiniqueL57 -----	121
Figure 37 : dérivés de pyrazole tri-substitué -----	122
Figure 38 : Composés anti-convulsivante et antidépressive-----	123
Figure 39 : inhibiteurs enzymatique-----	124
Figure 40: ORTEP du composé 71. -----	135
Figure 41: Spectre RMN <sup>1</sup> H du produit 59 (DMSO-D <sub>6</sub> 300 MHz).-----	140
Figure 42: Spectre RMN <sup>1</sup> H du produit 71 (DMSO-D <sub>6</sub> MHz). -----	141

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

Notre laboratoire a développé des méthodes de synthèse de composés hétérocycliques polyfonctionnalisés. Ces méthodes font appel à des réactions multicomposants (RMCs) catalysées par de nouveaux catalyseurs, préalablement préparés au sein du laboratoire. C'est dans ce cadre que s'inscrit mon projet de thèse, qui concerne la réparation et la caractérisation du catalyseur Mg/Fe-HDL dans le but de l'utiliser en synthèse des nouveaux dérivés pyrazolo-quinoléines et pyrazolo-3,4-dihydropyrimidinones, et puis évaluer leurs activités anti-oxydantes et anti-bactériennes.

L'utilisation des réactions multicomposants et des réactions de condensation, nous ont permis d'accéder à des composés hétérocycliques à base du dicéto-*N*-phényl-pyrazole et de la quinoléine.

La diversification structurale, la facilité d'obtention et le potentiel thérapeutique élevé des dihydropyrimidinones sont parmi les raisons essentielles du développement de la réaction de Biginelli. Cette dernière catalysée par Mg-Fe-HDL<sup>1</sup> nous a permis de synthétiser une librairie de produits dénommés Dihydropyrimidines«DHPMs».

Ce manuscrit se divise en deux parties distinctes :

La première partie est constituée de cinq chapitres : le premier chapitre décrira les différentes méthodes de synthèse utilisées permettant l'accès aux 3,4-dihydropyrimidinones, et à l'étude de leurs activités biologiques et pharmacologiques.

Le second et le troisième chapitre présenteront un aperçu bibliographique sur l'élaboration et la caractérisation des hydroxydes doubles lamellaires (HDLs) ainsi que la préparation du matériau Mg/Fe-HDL.

Le quatrième chapitre sera consacré à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one selon la réaction de Biginelli catalysée par Mg/Fe-HDL.

Le cinquième chapitre sera réservé à l'étude des propriétés anti-oxydantes et anti-bactériennes des DHPMs que nous avons synthétisées.

La deuxième partie sera divisée en deux chapitres, dont le premier donnera un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine et sur leurs activités biologiques.

Dans le second chapitre décrira la synthèse du 2-chloro-3-formylquinoléine et de nouveaux dérivés pyrazolo-[3,4-*b*]quinoléines.

**PARTIE I :**

**SYNTHESE DES DERIVES DE LA**

**3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE**

**CATALYSEE PAR Mg/Fe-HDL.**

## **Chapitre I :**

# **Rappel bibliographique sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et des dérivés pyrazoliques et sur leurs activités biologiques**

## Introduction

Le chimiste Italien Pietro Biginelli a rapporté, pour la première fois, la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape: le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, en utilisant l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur (schéma 1). Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important et la réaction la plus exploitée, aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique.

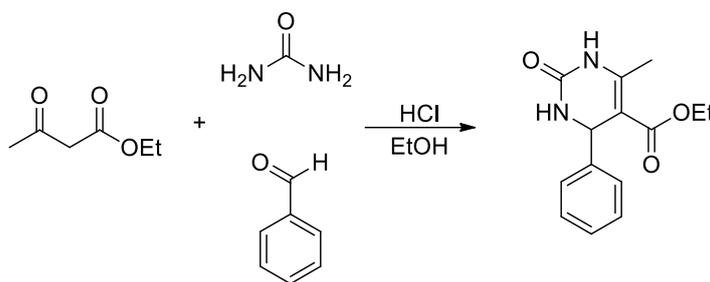


Schéma 1

### I. Différentes stratégies de synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

La recherche et le développement dans les dernières années ont effectivement atteint l'objectif de l'introduction de diverses stratégies de synthèse. Ainsi de nombreuses méthodologies ont été décrites pour la synthèse des DHPMs.

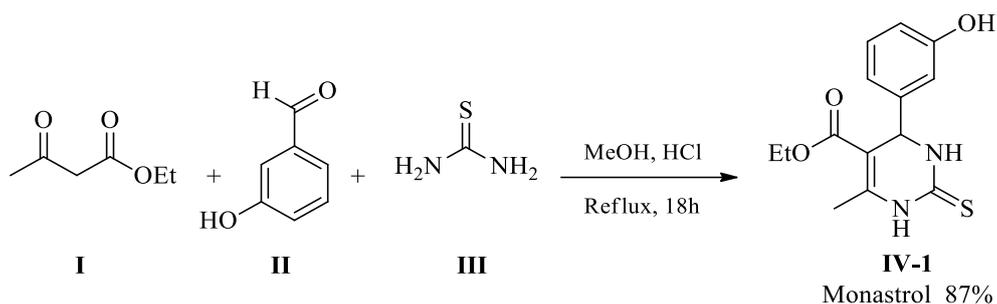
#### I.1 Stratégie classique de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

La synthèse des pyrimidines partiellement réduites a été largement ignorée dans les dernières décennies et par conséquent, les propriétés pharmacologiques de ces composés hétérocycliques sont restées inexploitées. Cependant, depuis le début des années 1980, l'intérêt scientifique pour les dihydropyrimidines a augmenté de façon significative.<sup>2</sup>

Les DHPMs sont synthétisées par des réactions multicomposants (RMCs) dans lesquelles trois produits de départ, ou plus, réagissent pour donner le produit souhaité. Cette voie de synthèse présente généralement des avantages par rapport aux approches simples ou atypiques en ce qui concerne le temps, la vitesse, le rendement et la reproductibilité de la réaction. Les RMCs représentent donc une grande partie de la synthèse orientée vers la découverte de médicaments.<sup>3</sup>

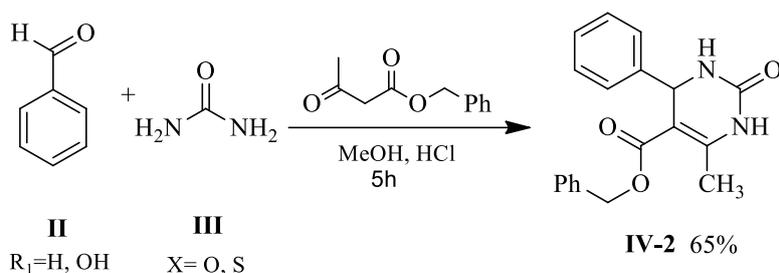
## I.2 Différentes méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

En 1891, Pietro Biginelli a rapporté la synthèse de la dihydropyrimidine **IV-1** (Monastrol), par condensation de l'acétoacétate d'éthyle **I**, du 3-hydroxybenzaldéhyde **II** et de la thiourée **III**, catalysée par l'acide chlorhydrique en chauffant à reflux du Méthanol (schéma 2).<sup>4</sup>



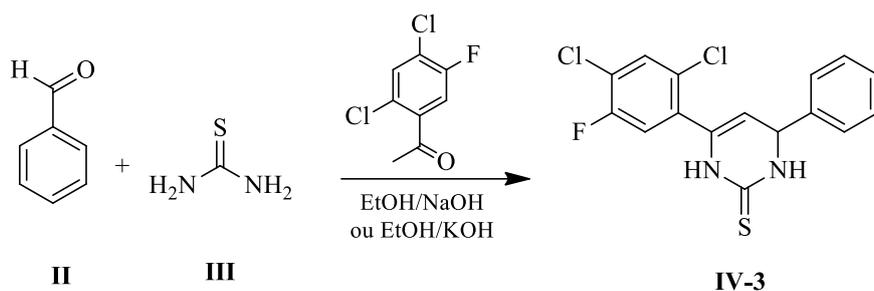
**Schéma 2**

Matthews et al.<sup>5</sup> ont rapporté la synthèse des DHPMs par réaction à trois composants du  $\beta$ -céto-ester avec de l'aldéhyde et de l'urée, catalysée par l'acide chlorhydrique et en chauffant à reflux du méthanol. (schéma 3).



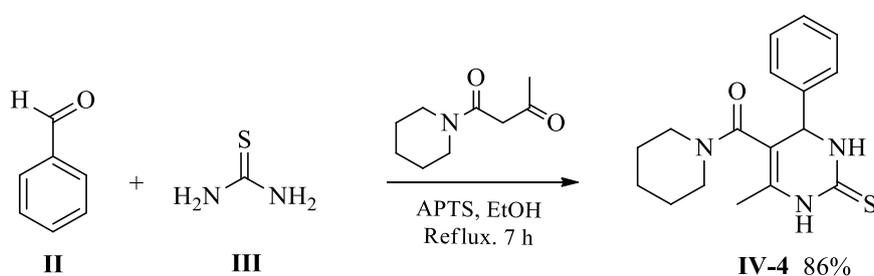
**Schéma 3**

En 2004, Holla et al.<sup>6</sup> ont publié une synthèse « one-pot » en condensant le benzaldéhyde avec la 2,4-dichloro-5-fluoroacétophénone et la thiourée en présence d'hydroxyde de sodium (ou d'hydroxyde de potassium) éthanolique dans les conditions opératoires de la condensation de Claisen-Schmidt (schéma 4).



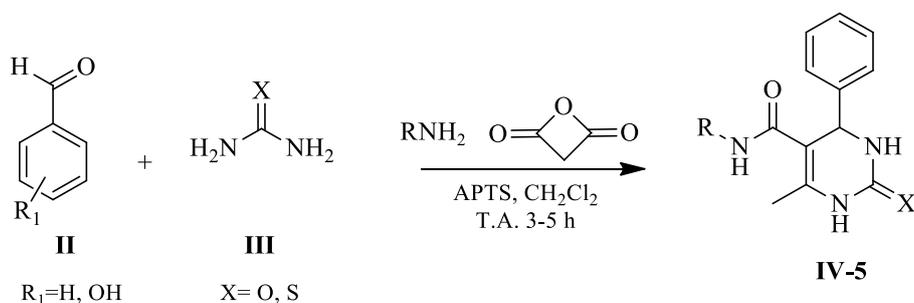
**Schéma 4**

Yadlapalli et son équipe ont synthétisé la DHPM **IV-4** avec d'excellent rendement, en faisant réagir à reflux la 1-(pipéridin-1-yl)butane-1,3-dione, le benzaldéhyde et la thiourée (prise en excès) dans l'éthanol légèrement acidifié (schéma 5).<sup>7</sup>



**Schéma 5**

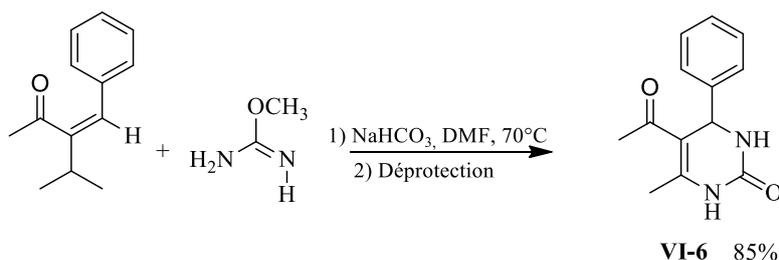
En 2010, l'équipe de Shaabni a décrit la synthèse d'une nouvelle classe de dérivés de la 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one **IV-5** par réaction « one-pot » de cyclocondensation de quatre composants entre une amine aliphatique ou aromatique, un anhydride, un aldéhyde aromatique **II** et l'urée ou la thiourée **III** et en présence d'acide p-toluènesulfonique (APTS) comme catalyseur. La réaction est effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 6).<sup>8</sup>



**Schéma 6**

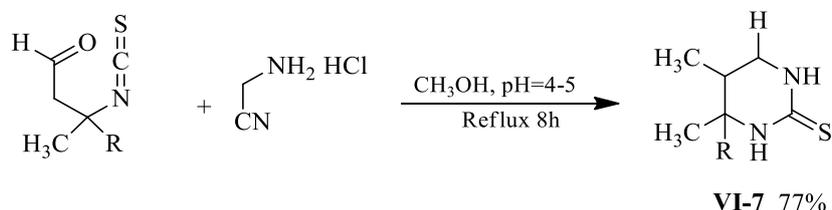
### I.3 Synthèse alternative à celle classique de Biginelli

En 2000, l'équipe de Kappe<sup>9</sup> a développé une stratégie de synthèse alternative à celle décrite par Biginelli pour la préparation de DHPMs, en condensant un dérivé éthylénique avec un dérivé hydrazone en milieu basique dans le DMF. La déprotection de l'intermédiaire réactionnel par action de l'acide chlorhydrique conduit à la formation du dérivé dihydropyrimidinique **VI-6** avec un bon rendement (schéma 7).



*Schéma 7*

La même équipe a synthétisé des dérivés de la 2-thiopyrimidine **VI-7** à partir du 2-aminoacétonitrile et des dérivés du 3-isothiocyanatobutanal. La synthèse est effectuée à reflux du méthanol (schéma 8).

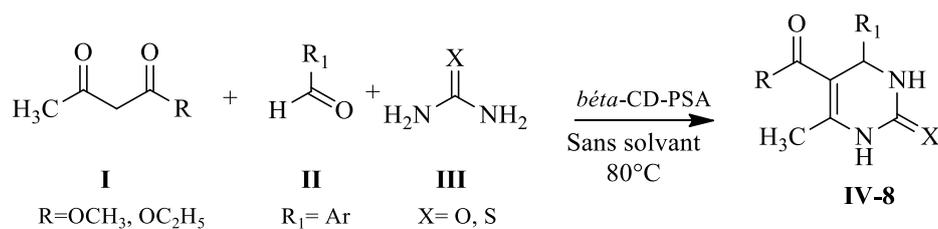


*Schéma 8*

### I.4 Synthèses catalytiques des DHPMs

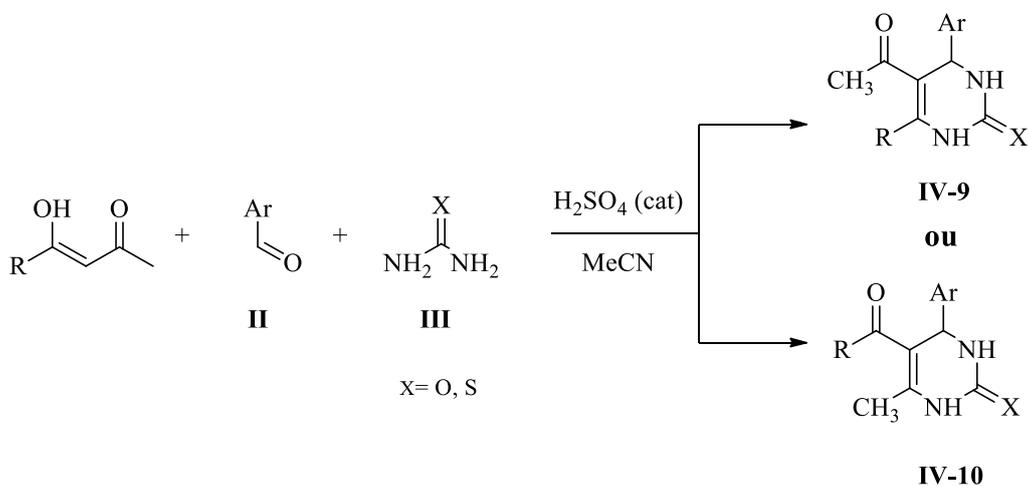
Les réactions multicomposantes représentent une voie de synthèse importante des DHPMs du fait qu'elles permettent la génération de molécules complexes par des procédures opératoires directes, simples et efficaces.

En 2015, Gong et al.<sup>10</sup> ont rapporté la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones **VI-8** via une réaction de condensation multicomposant « one-pot », à partir de l'acétoacétate d'éthyle **I**, du benzaldéhyde **II** et de l'urée ou la thiourée **III**. La réaction est effectuée en présence de l'acide β-cyclodextrine-propylsulfonique (2%) comme catalyseur et sans solvant (schéma 9).



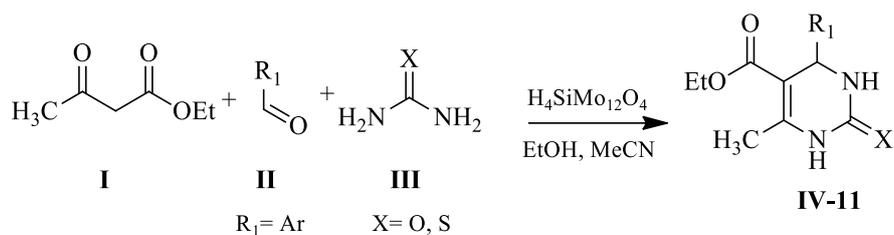
**Schéma 9**

Benazzouz et al.<sup>11</sup> ont décrit une méthodologie simple et efficace pour la synthèse d'une série de nouveaux dérivés de 4-aryl-6-méthyl-5-(2-oxo-2*H*-chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydro-pyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones **IV-9** ou **IV-10**(schéma 10).La réaction a été effectuée dans l'acétonitrile en présence d'une quantité catalytique de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



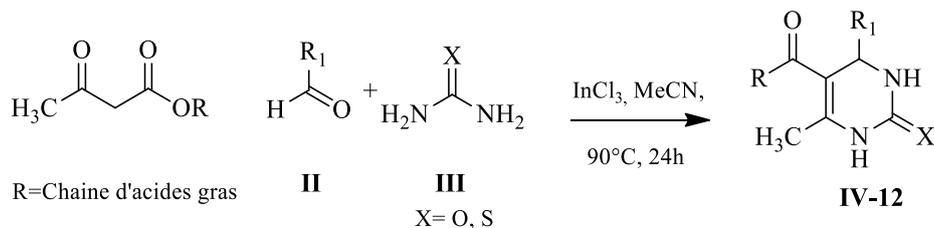
**Schéma 10**

En 2016, l'équipe de Saher<sup>12</sup> a synthétisé des 3,4-dihydropyrimidones en utilisant des polyoxométalates de type Keggin et Dawson comme catalyseurs acides. La réaction de Biginelli a été réalisée en utilisant un mélange de solvants éthanol-acétonitrile à reflux. La condensation, de l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle, de l'aldéhyde aromatique et de l'urée ou de la thiourée, catalysée par H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> conduit à la formation des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one ou -thione **VI-11** avec des bons rendements (52-82%) (schéma 11).



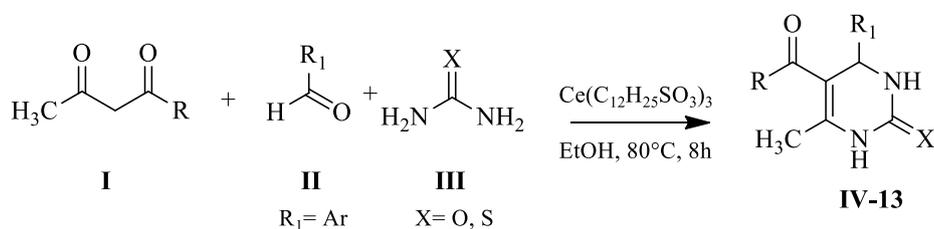
**Schéma 11**

En 2015, Treptow et al.<sup>13</sup> ont rapporté la synthèse d'acides gras de 3,4-dihydropyrimidinones **IV-12** via la réaction de Bignelli, en faisant réagir un aldéhyde aromatique, de l'urée ou la thiourée, des β-cétoesters, en présence d'une quantité catalytique du  $\text{InCl}_3$  (10 moles %) avec l'acétonitrile comme solvant. Les acides gras-DHPM ont été obtenus avec de bons à excellents rendements (schéma 12).



**Schéma 12**

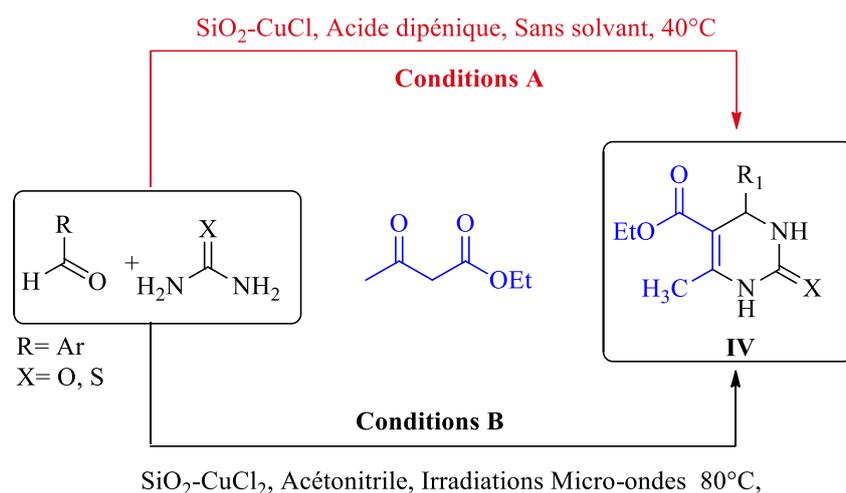
Qiu et ses collaborateurs<sup>14</sup> ont utilisé le « trislaurylsulfate decérium » (**III**) ( $\text{Ce}(\text{LS})_3$ ) comme catalyseur pour la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone **VI-13**. Cette dernière a été obtenue avec un rendement de 83% en faisant réagir, dans l'éthanol à 80°C, un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée ou de la thiourée, en présence d'une quantité catalytique du  $\text{Ce}(\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3)_3$  et d'une goutte de  $\text{HCl}$  concentré (schéma 13).



**Schéma 13**

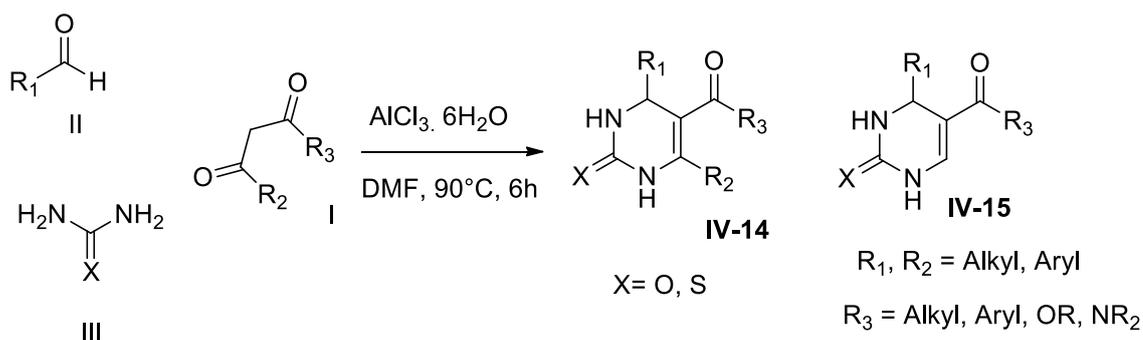
En 2014, l'équipe de Kaur<sup>15</sup> a rapporté l'utilisation du chlorure de cuivre (II) à support sur silice ( $\text{SiO}_2\text{-CuCl}_2$ ), pour la synthèse « one-pot » des DHPMs sous irradiations

micro-ondeset sous des conditions thermiques. La DHPM (**IV-14**) a été synthétisée selon deux contitions opératoires différentes. Dans la voie **A**, la réaction de condensation catalytique a été réalisée en présence de l'acide dipénique et dans des conditions exemptes de solvant à 40 °C. Par contre dans la voie **B**, la réaction a été menée dans l'acétonitrile et sous irradiations micro-ondes à 80°C (schéma 14). Il est à noter que les conditions opératoires **A** ont conduit à de bon rendement par rapport à celui obtenu par la voie **B**.



**Schéma 14**

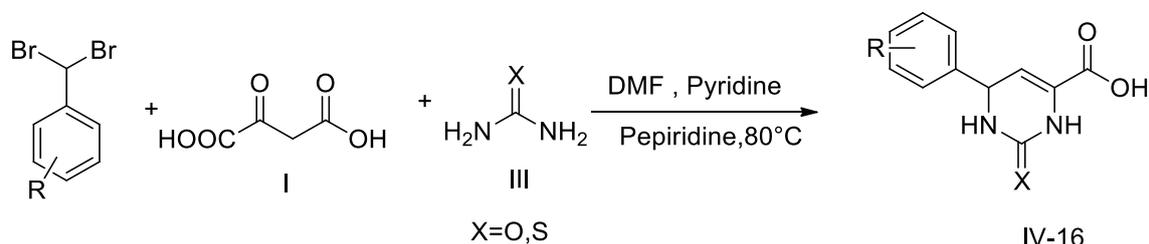
Nishimura et al<sup>16</sup> ont réalisé une synthèse à trois composants faisant réagir de l'urée, de l'aldéhyde et de la dicétonne en présence de AlCl<sub>3</sub> anhydre. Les produits désirés **IV-14** et **IV-15** ont été obtenus avec des rendements bons à élevés (schéma 15).



**Schéma 15**

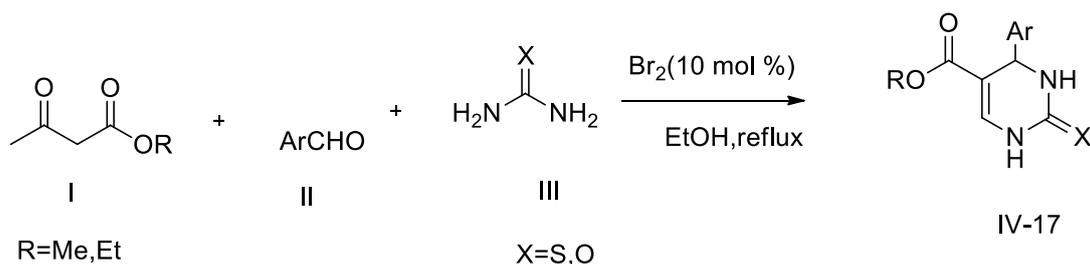
Dans une autre étude menée par Kambappa et al<sup>17</sup> ont présenté une méthode simple et efficace pour la synthèse des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones et des thiones en « one-pot », à partir du gem-dibromométhylarène, acide 2-oxosuccinique (acide oxaloacétique) et de l'urée ou de la thiourée (schéma 16). Cette méthode présente l'avantage de la disponibilité de la

matière première, la simplicité expérimentale et le bon rendement. En outre, les composés synthétisés sont intéressants pour leurs activités biologiques et pharmacologiques.



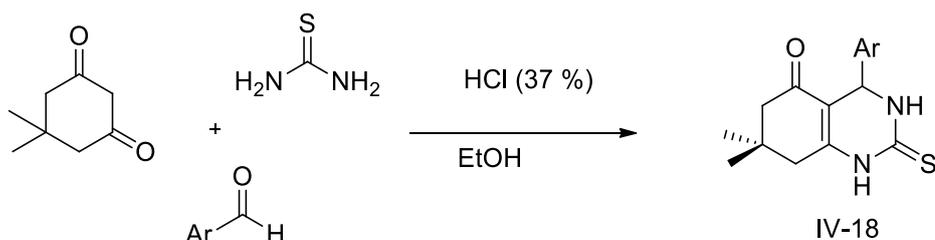
**Schéma 16**

En 2020, Kolvari et son équipe<sup>18</sup> ont synthétisé les 3,4-dihydropyrimidones **IV-17** via la réaction de Biginelli, à trois composants, catalysée par le dibrome. Cette synthèse est réalisée dans l'éthanol à partir d'un aldéhyde aromatique, de l'urée/thiourée et de l'acétoacétate de méthyle/éthyle (schéma 17). Le dibrome s'est avéré très efficace et sélectif pour cette synthèse.



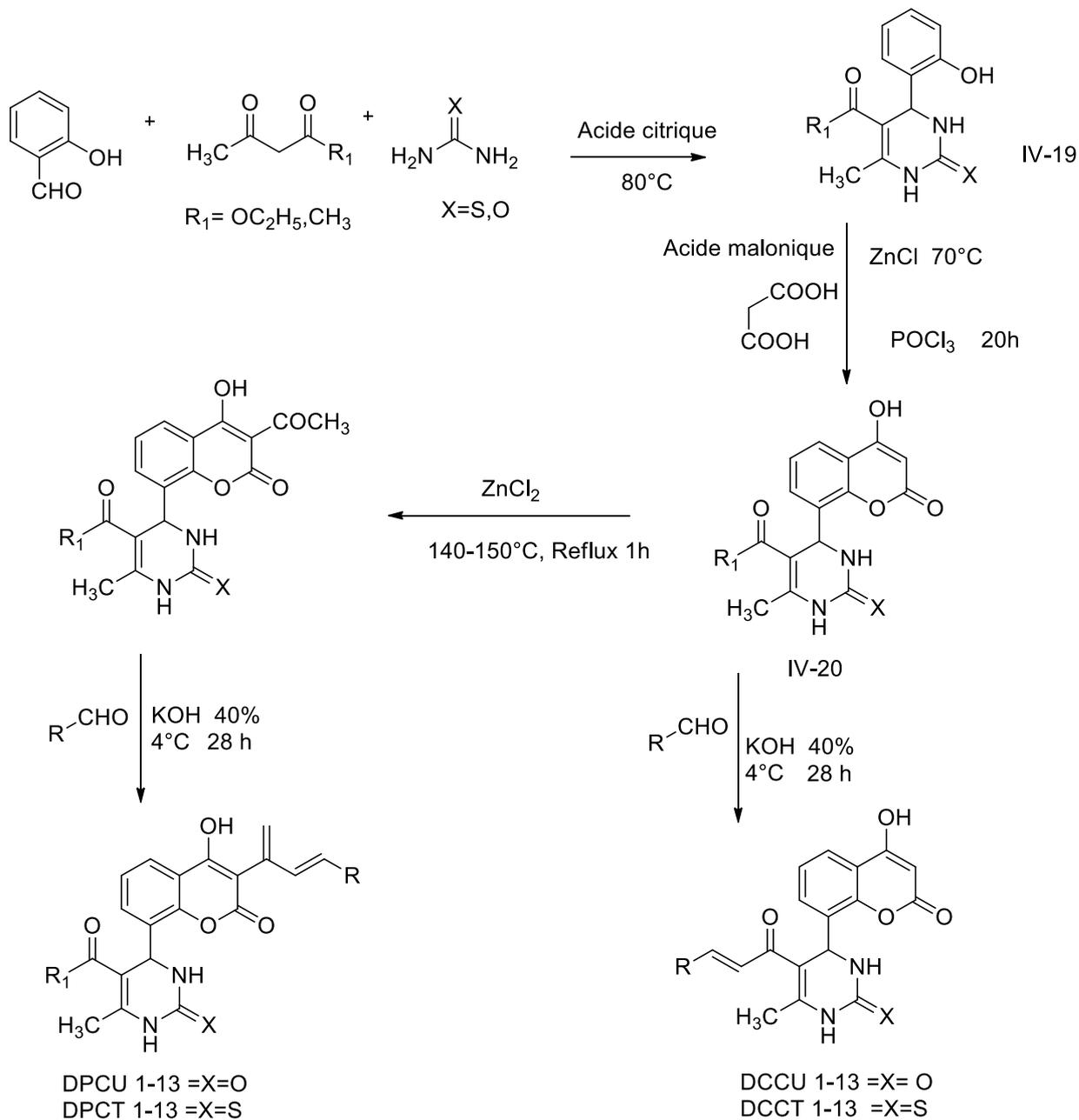
**Schéma 17**

Nagwa et al<sup>19</sup> ont rapporté une méthode de synthèse des dérivés d'octahydroquinazolinone à partir de la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (dimédone), de la thiourée et de divers aldéhydes aromatiques (schéma 18). Ces dérivés ont montré une activité antioxydante élevée par rapport à la vitamine E.



**Schéma 18**

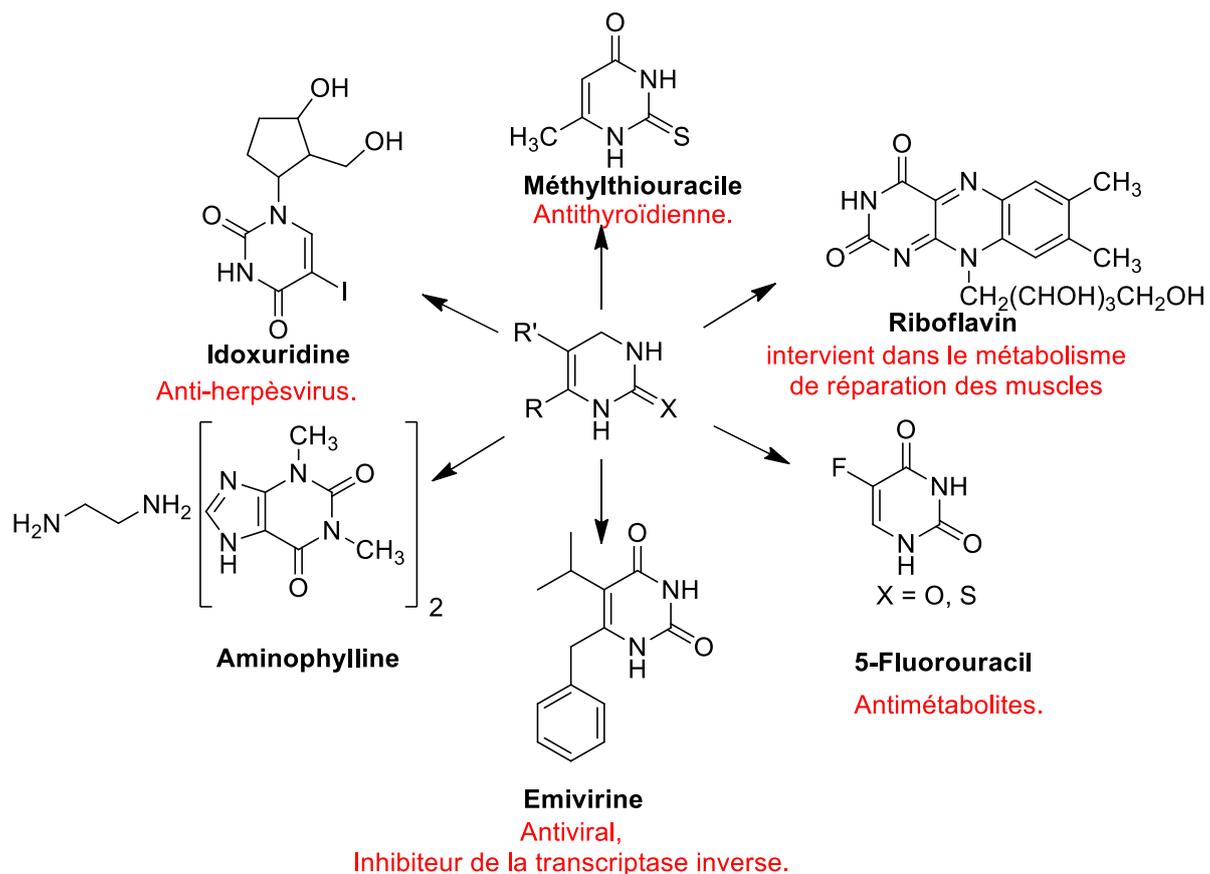
De nouveaux hybrides coumarine-chalcone<sup>20</sup>(schema 19) ont été synthétisés en utilisant la réaction de Biginelli, celle de Pechmann et celle de Claisen-Schmidt. Ces hybrides ont fait l'objet des tests sur les récepteurs insuliniques à l'aide de la technique d'amarrage silico. Les dérivés DCCU 13 et DCCT 13 présentent le score d'amarrage le plus bas.



*Schéma 19*

## II. Activités biologiques des 3,4-dihydropyrimidinones

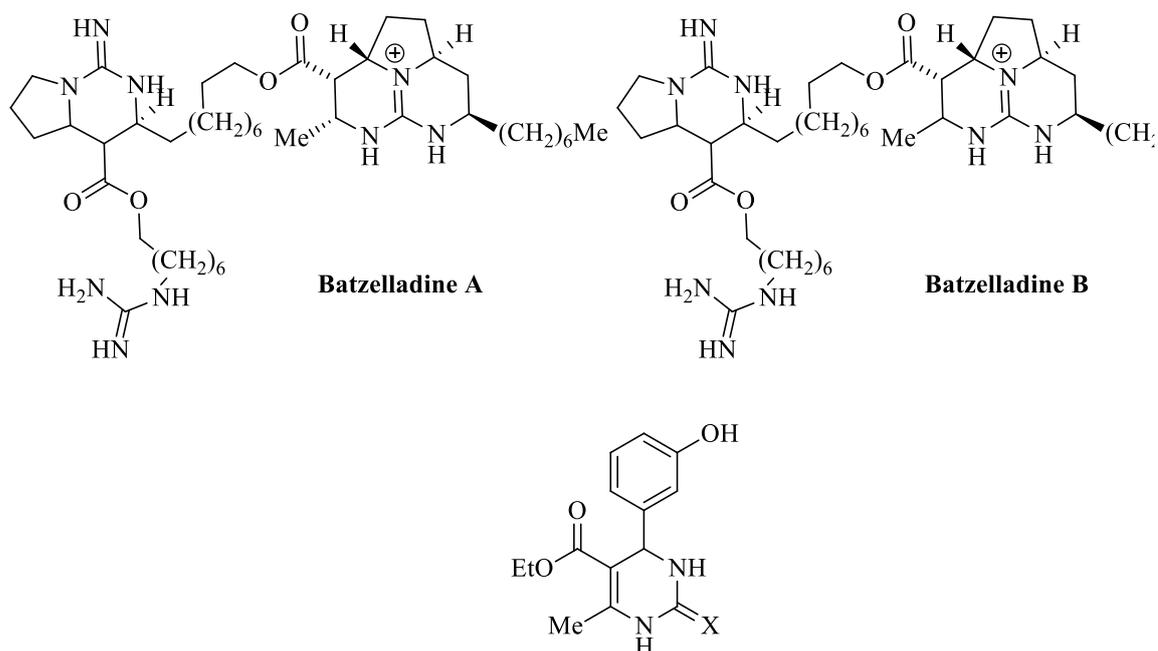
La 3,4-dihydropyrimidinone et ses dérivés représentent l'une des classes des composés qui possèdent un large spectre d'activité biologique. Beaucoup de ces composés se sont révélés actifs comme anti-inflammatoires, anti-VIH, antibactériens, analgésiques, antioxydants et anticancéreux. Nous présentons, à travers des exemples, l'essentiel des études biologiques associant les structures des DHPMs et leurs activités biologiques. La figure 1 présente quelques exemples de dihydropyrimidinones pharmacologiquement actives.



**Figure 1:** Exemples de molécules pharmacologiquement actives contenant le squelette dihydropyrimidinonique (DHPM).

### II.1 Analogues naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinique

La figure 2 présente des exemples de composés naturels et synthétiques à noyau dihydropyrimidinique (DHPM).

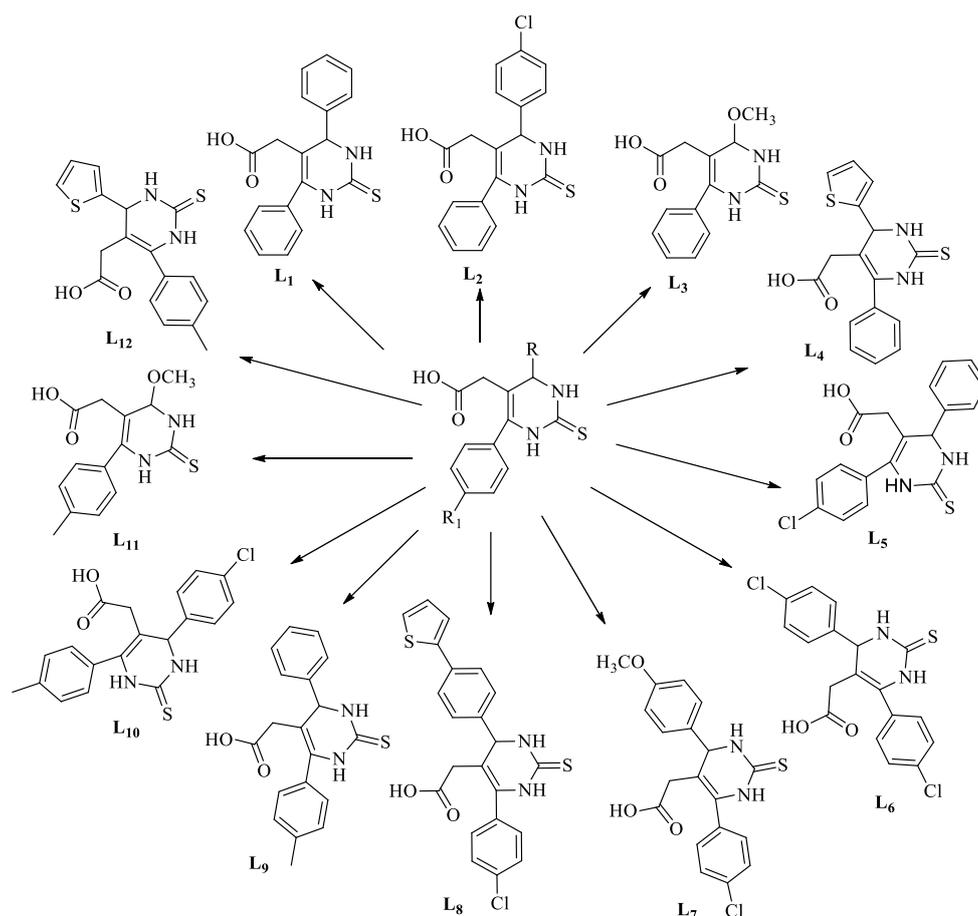


**Figure 2:** Exemples de composés naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinique (DHPM)

Les alcaloïdes marins Batzelladine **A** et **B** sont connus par leur pouvoir inhibiteur de la liaison de la gp120 « du VIH » au CD4.<sup>21,22</sup> Divers autres analogues synthétiques ont été développés tels que le monastrol,<sup>23</sup> qui est un dérivé synthétique. Il présente une activité anticancéreuse et il a la capacité à traverser la membrane cellulaire. Il provoque aussi la mitose par inhibition réversible et spécifique de la myosine kinase Eg5.

Des nouveaux dérivés d'acide acétique, le 4,6-(4-aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-yle ont été synthétisés et leur activité anti-inflammatoire a été testée en prenant comme référence le diclofénac sodique.

Les composés ci-dessous (Figure 3) ont tendance à prévenir l'œdème et ils présentent une activité anti-inflammatoire. Les tests ont été effectués en mesurant l'œdème induit chez des rats albinos par la carragénine selon la méthode de Winter<sup>24</sup>. Parmi ces composés **L3**, **L7** et **L11** sont les plus actifs.<sup>25</sup>

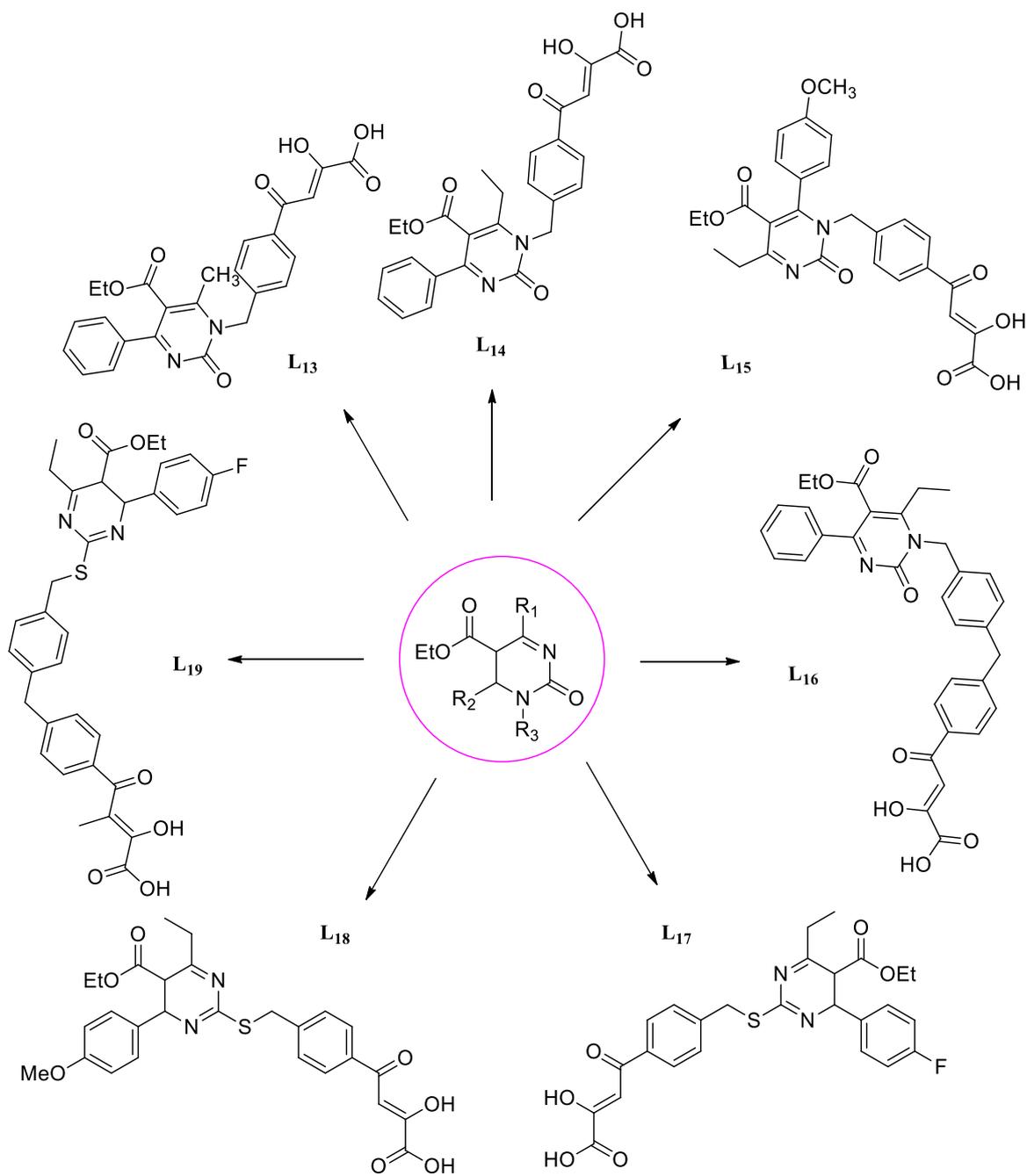


**Figure 3:** Structures des DHPMs ayant une activité anti-inflammatoire.

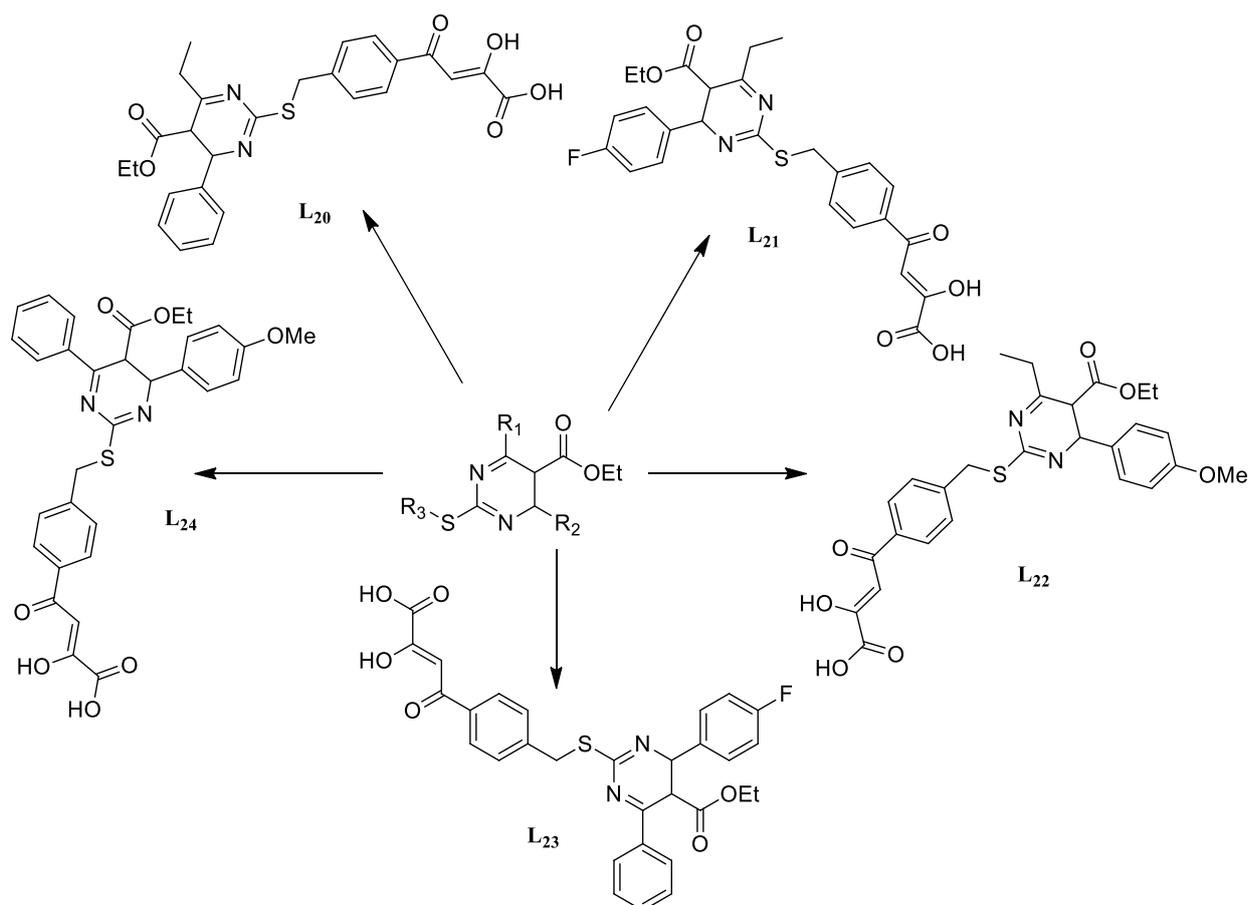
## II.2 Activité anti-VIH

En 2015, Naidu et al<sup>26</sup> ont synthétisé deux séries de nouveaux composés présentés sur la figure 4 et ils ont évalué leurs activités enzymatiques inhibitrices de l'intégrase du VIH. Les composés **L13**, **L15**, **L20** et **L22** inhibent le transfert de brins. Il a été observé que la substitution en position 6 « C-6 » joue un rôle important dans l'activité des composés présentés ci-dessous :

- Quand R est un méthyle ou un éthyle, l'activité anti-VIHs' améliore.
- Lorsque R est un phényle ou un isopropyle (figure 5), l'activité anti-VIH décroît en raison de l'encombrement stérique.



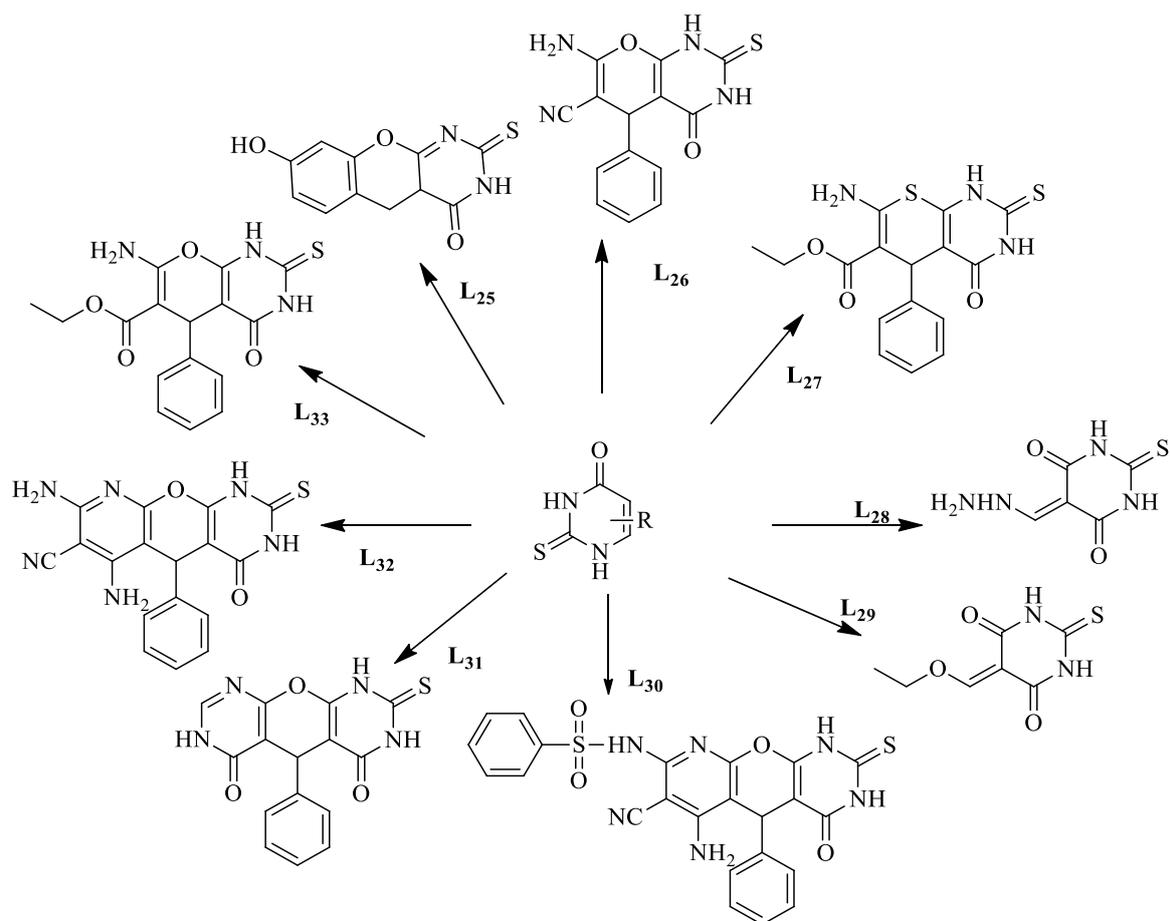
**Figure 4:** Structures des composés anti-VIH de première génération.



**Figure 5:** Structures des composés anti-VIH de deuxième génération.

### II.3 Activité antifongique

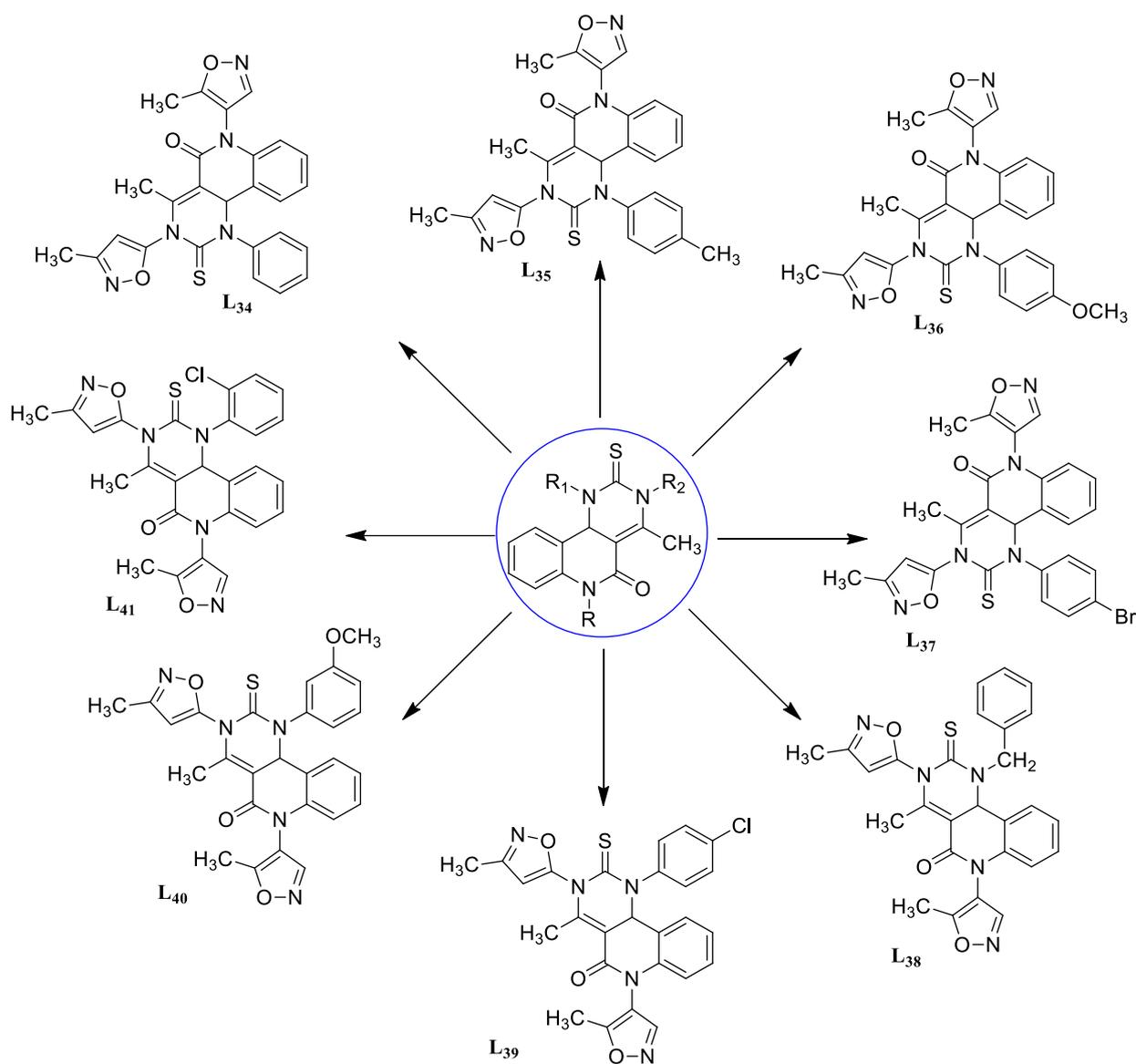
En 2012, Aly et Kamal<sup>27</sup> ont préparé de nouveaux dérivés chroméno[2,3-*d*]pyrimidiniques et pyrano[2,3-*d*]pyrimidiniques. Le criblage de composés a été réalisé séparément *in vitro* pour leur activité antifongique (figure 6).



**Figure 6:** Structures des composés antifongiques.

## II.4 Activité antibactérienne

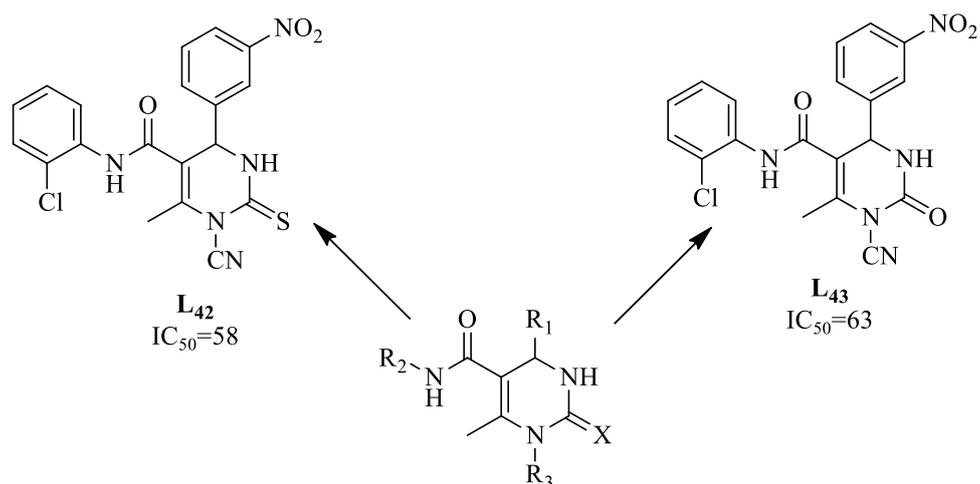
Rajanarendar et al.<sup>28</sup> ont synthétisé de nouveaux dérivés de la pipérazine et de la pyrimidine contenant le cycle morpholine (figure 7). L'évaluation biologique a été réalisée par des tests antibactériens *in vitro* contre les bactéries à Gram-positif et les bactéries à Gram-négatif, en utilisant la méthode de dilution en bouillon. L'activité antibactérienne a été étudiée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Lors de cette étude, il a été montré que les composés **L34**, **L35** et **L36** sont les plus actifs et ils présentent une activité antibactérienne similaire à celle de la ciprofloxacine.



**Figure 7:** Structures des composés anti-bactériens.

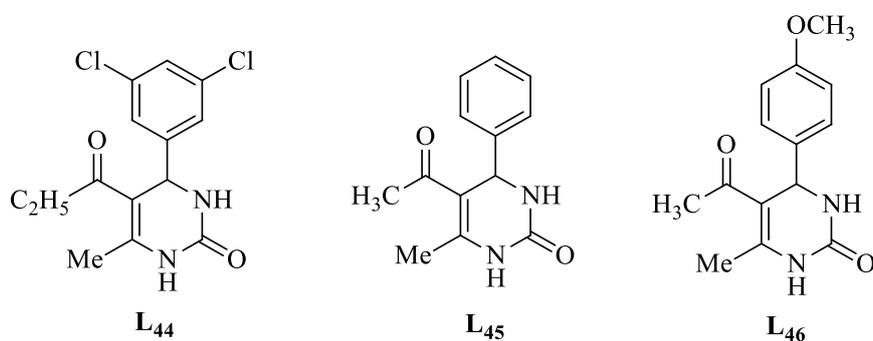
## II.5 Activité antioxydante

En 2009, Kumar et al.<sup>29</sup> ont synthétisé une trentaine de composés, qui ont été criblés pour leur activité antioxydante, par la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). Parmi ces composés,  $L_{42}$  et  $L_{43}$  se sont révélés les plus actifs.



**Figure 8:** Structures des composés antioxydants puissants.

Attri et al.<sup>30</sup> ont synthétisé des dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone et ces derniers ont été évalués pour leurs activités antioxydante et antibactérienne. L'activité antioxydante a été estimée par deux méthodes, celle de DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl pour piégeage des radicaux libres) et celle de CUPRAC (la capacité antioxydante par réduction de cuivre).



**Figure 9:** Structures de composés antioxydants actifs évaluée par la méthode de DPPH.

### III. Réactivité des dihydropyrimidines (DHPM)

Dotée d'un potentiel d'électrons élevé, la structure des dihydropyrimidinones présente une réactivité considérable.

#### III.1 Réaction de conversion

En 2015, Lee et al.<sup>31</sup> ont envisagé une combinaison possible de la réaction de couplage croisé CS avec la réaction d'oxydation en tant que réaction en cascade. La nouveauté était un procédé de réaction catalysée par du cuivre pour la conversion de 3,4-dihydropyrimidine-

2(1H)-thiones en aryl-thiopyrimidines par couplage croisé CS et une déshydrogénation oxydante.

Le procédé de la réaction est efficace avec une large gamme de dihydropyrimidinthione et d'iodure d'aryle en tant que partenaires de couplage. La DHPM peut être en équilibre avec sa forme tautomère portant un groupe SH, qui peut participer à la réaction de couplage croisé (schéma 20).

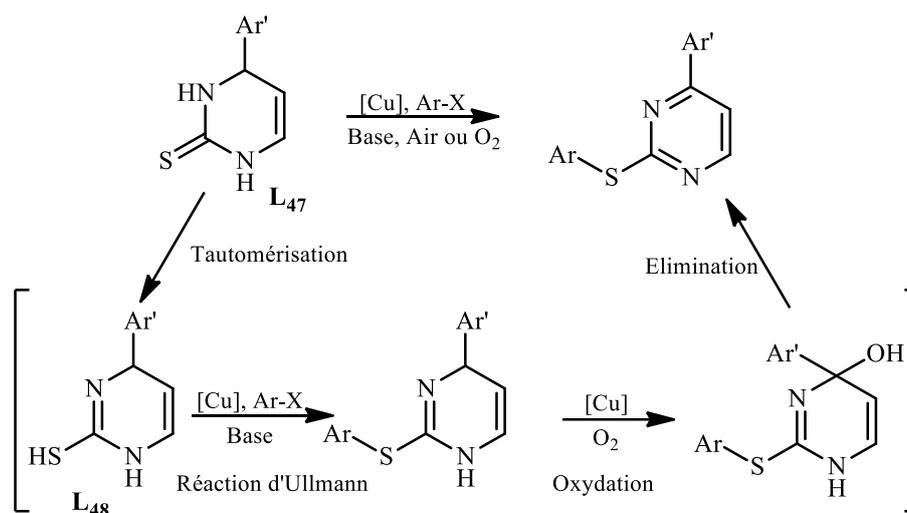


Schéma 20

Un protocole de synthèse des dihydropyrimidines substituées en C2 a été réalisée, par Singh et *al.*<sup>32</sup>, en faisant réagir la dihydropyrimidin-2(1H)-thione avec le 2-bromoacétophénone L49 en milieu basique dans de l'acétone. Aucun produit secondaire tel qu'un clivage d'ester ou une di-alkylation n'a été observé. La thiazolo-pyrimidine dont sa formation est généralement possible n'a pas également été détectée. Le produit L50a été obtenu avec un faible rendement (schéma 21).

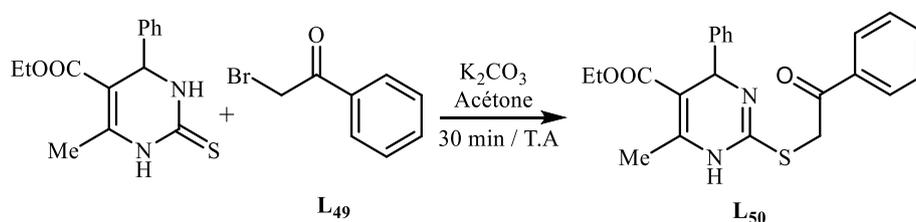


Schéma 21

### III.2 Réaction d'oxydation

De nombreuses 5-acétyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones ont été synthétisées par Memarian et al<sup>33</sup>. La déshydrogénation de ces composés a été effectuée par le peroxydisulfate de potassium ( $K_2S_2O_8$ ) dans de l'acétonitrile aqueux sous ultrason sous lumière UV. Les dihydropyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements (schéma 22).

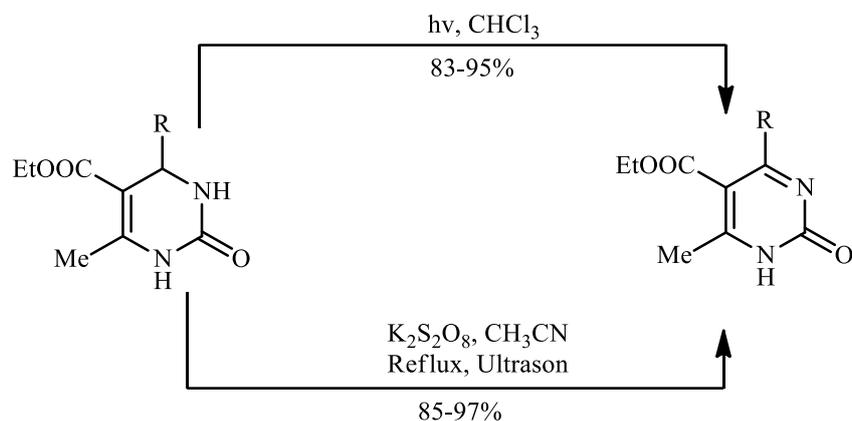


Schéma 22

### III.3 Réactions d'alkylation

Les dérivés alkylés et acylés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione ont été synthétisés avec de bons rendements en présence de  $Cs_2CO_3$  comme base. L'action d'un chlorure d'acyle sur la 2-thioxo-dihydropyrimidinone, à température ambiante, conduit à une S-alkylation sélective.

Une autre étude de la régiosélectivité combinant à la fois la S-alkylation et de la N3-acylation à l'aide de  $Cs_2CO_3$  a été rapportée par Putatunda et al.<sup>34</sup> L'utilisation de 1,1 équivalents de  $Cs_2CO_3$  lors de l'alkylation du noyau dihydropyrimidinique, dans le DMF anhydre à température ambiante, a conduit à la formation d'une façon régiosélective des dérivés S-alkylés **L**<sub>51</sub> ou N3-acylés **L**<sub>52</sub> (schéma 23).

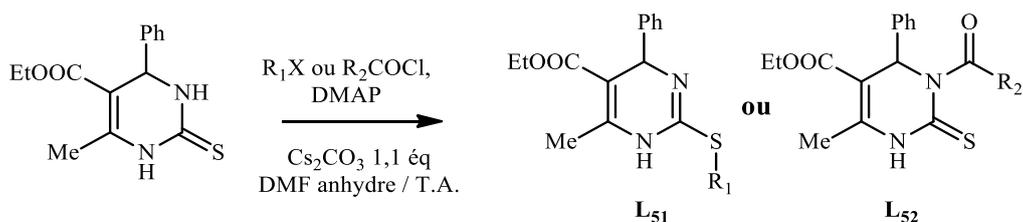
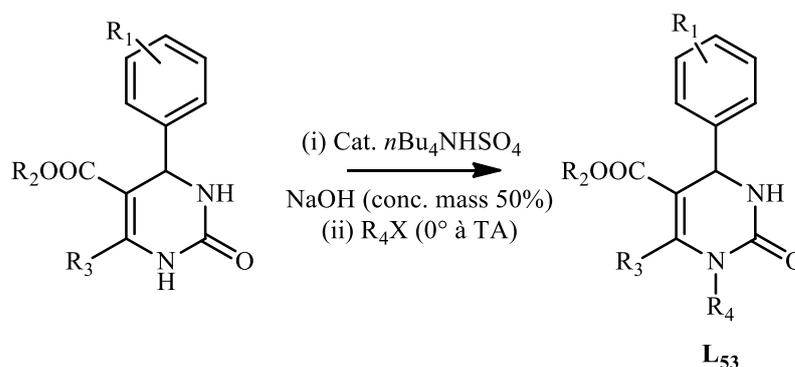


Schéma 23

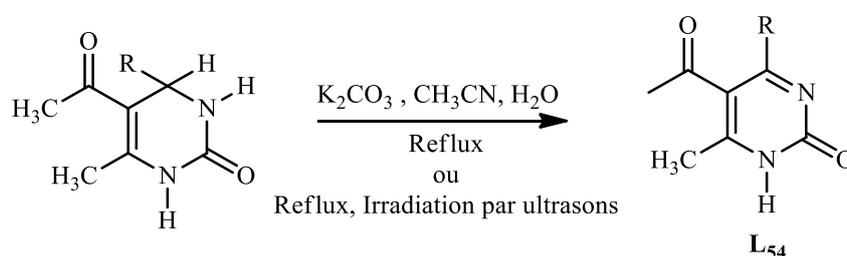
L'alkylation sélective de l'azote en position 1 de la 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one a été aussi rapportée par Singh et *al.*<sup>35</sup> Dans des conditions catalytiques de transfert de phase (PTC), exemptes de solvant et en présence de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBTA) en milieu basique, la réaction conduit à la formation du dérivé N1-alkylé **L<sub>53</sub>** avec un rendement de 92% (schéma 24).



**Schéma 24**

### III.4 Réaction de déshydrogénation

Divers dérivés de la 5-acétyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one<sup>36</sup> ont été synthétisés et leur déshydrogénation a été réalisée, en présence du carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans de l'acétonitrile aqueux, sous des conditions thermiques ou soniques. Il a été montré que l'effet de la nature du substituant en position 4 influe sur la vitesse de la réaction et l'application des ultrasons sur le milieu réactionnel améliore considérablement le temps de la réaction (schéma 25).



**Schéma 25**

## **Conclusion**

Au cours de ce chapitre, nous avons présentées différentes stratégies de synthèse permettant l'accès aux diverses 3,4-dihydropyrimidinones, et également les différentes études portées sur leurs activités biologiques.

**Chapitre II :**  
**Rappel Bibliographique sur les matériaux**  
**hydroxydes doubles lamellaires (HDL)**

## I. Généralités sur les hydroxydes doubles lamellaires

Les matériaux hydroxydes doubles lamellaires (HDLs) ont été largement utilisés depuis un certain nombre d'années et ils se réfèrent aux caractéristiques structurales, qui sont des structures bidimensionnelles formées d'une succession d'empilement de feuillets plans d'octaèdres  $M(OH)_6$  incluant deux types de cations métalliques et d'espaces interfoliaires occupés par des anions hydratés. Ils sont aussi appelés hydrotalcites ou argiles anioniques.

Les HDL présentent une grande diversité chimique et structurale ce qui leur confère des propriétés d'intérêt dans des domaines d'application très variés tel que la catalyse/support catalytique, l'échange anionique, l'adsorption/ l'immobilisation, la biochimie, l'électrochimie, la médecine et le stockage de l'énergie<sup>37</sup>.

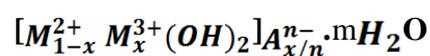
### I.1 Historique de la découverte

Le premier matériau de la famille des HDLs a été synthétisé par des scientifiques Suédois en 1842, et il a été identifié comme étant un hydrotalcite, qui reste un composé référence pour les HDL.<sup>38</sup>

La première formule exacte de l'hydrotalcite,  $[Mg_6Fe_2(OH)_{16}]CO_3 \cdot 4H_2O$  fut présentée en 1915 par E. Manasse « Professeur de minéralogie à l'Université de Florence ». Mais, ce n'est qu'à partir des années 1960 que la structure des HDLs a été décrite. Depuis ces années, un intérêt croissant est porté aux HDLs visant la recherche de nouvelles méthodes de synthèse, l'étude de leurs propriétés « échanges anioniques, électrochimiques et magnétiques » et la caractérisation structurale de ces matériaux.

### I.2 Structure des HDLs

Les argiles forment une grande famille de matériaux inorganiques qui se structurent par empilement successif de couches ou feuillets bidimensionnelles. Leur structure est similaire à celle de la brucite où chaque ion  $Mg^{2+}$  est encadré par six ions  $OH^-$ , et les différents octaèdres partagent des bords pour former des feuilles infinies<sup>39</sup> (figure 10). Ces feuillets sont empilés les uns sur les autres et sont maintenues ensemble par des liaisons hydrogènes, formant un empilement hexagonale<sup>40</sup>. Ces matériaux peuvent être présentés par la formule générale suivante :

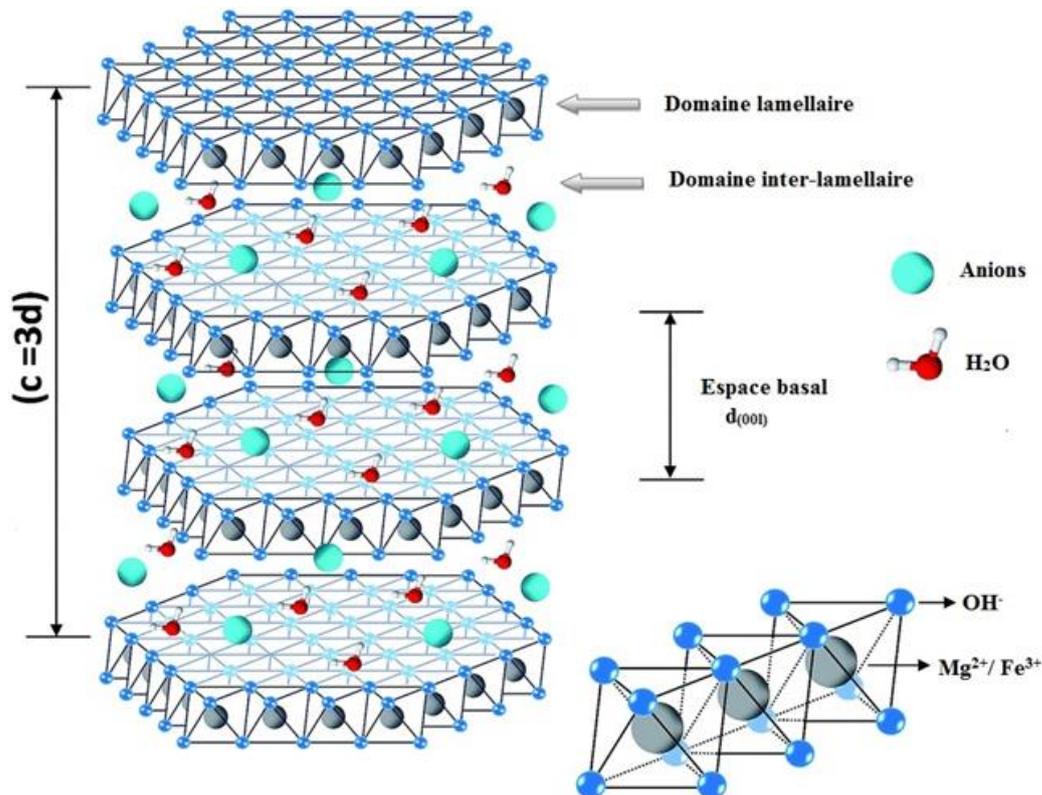


$M_{1-x}^{2+}$  : Métal cationique divalent

$M_x^{3+}$  : Métal anionique trivalent

$A_{x/n}^{n-}$  : Organique ou inorganique anions ( $CO_3^{2-}, Cl^-, SO_4^{2-}, RCO_2^-$ )

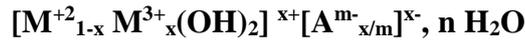
x : Taux de recouvrement  $M^{2+}/M^{3+}$



**Figure 10:** Représentation schématique de la structure classique des Mg/Fe-HDLs. <sup>40</sup>

Le matériau HDL à base du magnésium et du fer «  $Mg_6Fe_2CO_3(OH)_{16} \cdot 4H_2O$  », connu sous le nom pyroaurite, peut être facilement préparé par des méthodes de chimie douce.

Dans les feuillets des HDLs, une partie des cations divalents  $M^{2+}$  ( $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ...) est substituée par des cations trivalents  $M^{3+}$  ( $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ...), ce qui induit un excès de charges positives des feuillets<sup>41</sup>. Cet excès de charges va être compensé par la présence d'anions  $A^{m-}$  dans l'espace interlamellaire qui assure l'électroneutralité de la structure<sup>42</sup>. La composition des feuillets associée à la présence d'espèces chargée négativement donne ainsi la formule générale des matériaux HDLs :



$M^{2+}$  : cation divalent,  $M^{3+}$  : cation trivalent,  $A$  : anion intercalé et  $x$  : taux de substitution du cation trivalent

## II- Elaboration des matériaux de type HDL

De nombreuses méthodes de préparation des matériaux HDLs ont été développées, permettant d'exalter certaines propriétés, telles que la morphologie, la taille des cristallites (variant de quelques nanomètres à plusieurs microns), et l'aire spécifique ou encore la cristallinité. Seules les voies de synthèse les plus utilisées sont détaillées par la suite.

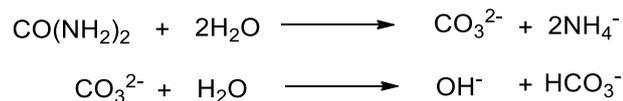
### II.1 Co-précipitation

La co-précipitation est la méthode la plus utilisée pour la synthèse en une seule étape des HDLs avec une grande variété de cations et d'anions dans les feuillettes et les espaces interfoliaires. Elle consiste à provoquer la précipitation simultanée des cations métalliques par ajout d'une espèce basique à une solution de sels correspondants pris en proportions adéquates.

Les meilleurs résultats s'obtiennent en ajoutant simultanément, dans un réacteur, la solution acide de sels métalliques divalents et trivalents et la solution basique (NaOH ou KOH) de façon à maintenir le pH à une valeur constante.

### II.2 Méthode urée

L'intérêt de la méthode urée réside dans le contrôle de la cinétique de précipitation de lamatrice HDL par l'utilisation de l'urée. A des températures supérieures à 70° C, l'urée se décompose et libère des ions  $OH^-$  qui vont réagir avec les sels métalliques et conférer un pH basique au milieu réactionnel ce qui provoque la précipitation du HDL.



Plus la température est élevée plus la précipitation de la phase HDL sera rapide. Cette méthode donne des cristallites de HDL de taille relativement grande (variant entre 1-5  $\mu m$ ) et de forme hexagonale bien définie, provoquées par une faible sursaturation pendant la précipitation.

L'inconvénient majeur de cette méthode provient de la génération in situ d'anions carbonates très favorables à l'intercalation dans les HDLs.

### **II.3 Echange anionique**

Cette méthode est utilisée lorsque l'HDL ne peut pas être formé directement. Elle est basée sur les propriétés d'échange des anions intercalés. C'est une réaction topotactique qui permet de conserver la structure des feuillets en substituant simplement l'espèce anionique intercalée par d'autres anions. L'échange est généralement complet après quelques heures mais un temps d'échange de 24 h est très souvent utilisé à température ambiante ou en chauffant à température modérée. L'ensemble est maintenu sous agitation à pH ajusté.

### **II.4 Reconstruction**

La calcination des HDLs à des températures intermédiaires donne des oxydes mixtes. L'anion est dégradé dans le domaine de température de calcination, il peut être remplacé par un autre anion. On parle alors, de façon abusive, de "l'effet mémoire" des HDLs. Les oxydes mixtes obtenus après calcination des HDLs, remis dans une solution contenant l'anion à intercaler, sous atmosphère exempte de CO<sub>2</sub>, se recombinent pour former une nouvelle phase HDL.

### **II.5 Méthode sol-gel**

C'est une voie colloïdale de synthèse de matériaux dans laquelle les étapes intermédiaires comportent un sol et/ou un gel. Elle repose sur l'utilisation d'un époxyde en solution hydro-alcoolique qui joue le rôle de piège à protons et induit une augmentation spontanée du pH dans le milieu réactionnel sans ajout d'agent basique supplémentaire. Cela entraîne l'hydrolyse et la condensation de complexes métalliques (aquo-hydroxy) pour former des réseaux d'hydroxydes. Les précurseurs utilisés sont des sels métalliques hydratés solubles dans les mélanges hydro-alcooliques, et ils agissent sur l'époxyde par une attaque nucléophile en induisant une libération d'ions hydroxydes et les réactions d'hydrolyse/condensation.

### III- Domaines d'application des HDLs

#### III.1 Catalyse

Les HDLs présentent deux caractéristiques qui permettent de leur conférer des propriétés catalytiques. Du fait que les couches de type brucite présentent une abondance de sites basiques permettant d'utiliser les matériaux HDLs comme catalyseurs hétérogènes solides à caractère basique et lorsque l'un de ces cations métalliques est un métal de transition, il présente des propriétés intéressantes en termes d'activité catalytique et de sélectivité.

Les HDLs présentent un large champ d'application catalytique, on cite à titre d'exemples les réactions de Knoevenagel, de Biginelli, d'oxydation, d'époxydation, de déshydrogénation et d'adsorption.

#### III.2 Réaction de Knoevenagel

L'HDL joue le rôle d'un catalyseur dans la réaction de Knoevenagel entre un aldéhyde ou une cétone et un composé actif contenant du méthylène pour la formation des liaisons C-C<sup>43</sup>.

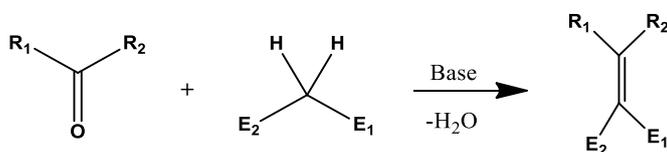


Schéma 26

#### III.3 Réaction de Biginelli

Les HDLs agissent comme catalyseur dans la réaction de Biginelli dans des conditions sans solvant. C'est une réaction qui permet de synthétiser des 3,4-dihydropyridine-2-ones à partir d'un mélange équimolaire de β-cétoester, d'aldéhyde et d'urée ou d'ethiourée<sup>44</sup>.

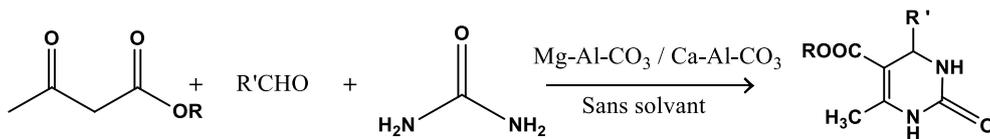
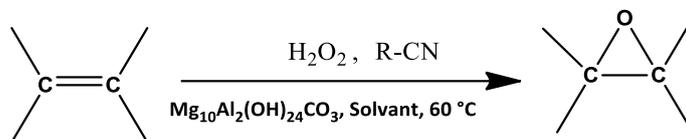


Schéma 27

#### III.4 Réactions d'oxydation et d'époxydation

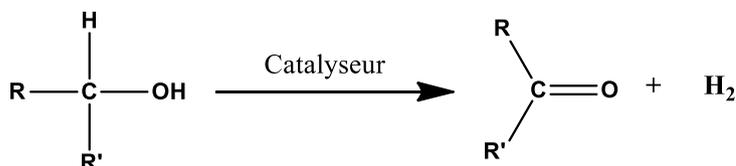
L'hydroxyde double lamellaire agit aussi comme catalyseur efficace pour la réaction d'époxydation des oléfines par  $H_2O_2$  et en présence d'un groupement nitrile sans formation d'autres produits<sup>45</sup>.



*Schéma 28*

### III.5 Réaction de déshydrogénation

Les HDLs sont utilisés comme catalyseurs pour la déshydrogénation des alcools. Cependant, le rendement de la réaction est trop faible pour être d'une grande utilité synthétique<sup>46</sup>.



*Schéma 29*

### III.6 Réaction d'adsorption

Les HDLs peuvent être utilisés pour éliminer des espèces chargées négativement par adsorption en surface et pour échanger des anions à intérêt considérable. Leurs niveaux d'absorption élevés d'espèces anioniques peuvent s'expliquer par leur grande surface et leur capacité élevée d'échange anionique, ainsi que par leur espace intercouche flexible, accessible par les espèces moléculaires polaires ou anioniques.

### III.7 Pharmacie et biomédicale

Les premières applications médicales des HDLs étaient principalement des agents antiacides et antipeptides, ils sont également suggérés pour la fixation des anions phosphates du liquide gastro-intestinal dans le but de prévenir l'hyperphosphatémie.

Plus récemment, les HDLs ont été appliqués dans les formulations pharmaceutiques pour l'intercalation et la libération contrôlée de composés pharmaceutiquement actifs grâce à leur biocompatibilité et leur composition chimique<sup>47</sup>.

### **III.8 Agro-industrie**

Le composé HDL peut agir comme un matériau efficace pour la protection du sol et des eaux souterraines en raison de sa cytotoxicité cellulaire relativement faible tant pour les plantes que pour les animaux, de sa capacité d'adsorption élevée et ses propriétés colloïdales particulières<sup>48</sup>.

### **III.9 Electrochimie**

Diverses techniques et nouveaux concepts ont été mis au point pour la préparation des HDLs afin d'améliorer la performance des dispositifs de stockage d'énergie comme les supercondensateurs, les batteries au lithium-ion et de synthétiser les nouveaux matériaux d'électrodes avec des structures spéciales telles que les matériaux mésoporeux, nanorods ou nanoplaques<sup>49</sup>.

### **III.10 Environnement et traitement des eaux**

L'utilisation des HDLs pour éliminer les contaminants de l'environnement et de l'eau a également suscité un vif intérêt. Des progrès significatifs ont été réalisés dans les applications environnementales des HDLs, pour une application instantanée comme catalyseurs environnementaux dans l'élimination des polluants organiques et inorganiques et comme adsorbants pour les contaminants inorganiques par le processus d'adsorption ou d'échange d'ions<sup>50</sup>.

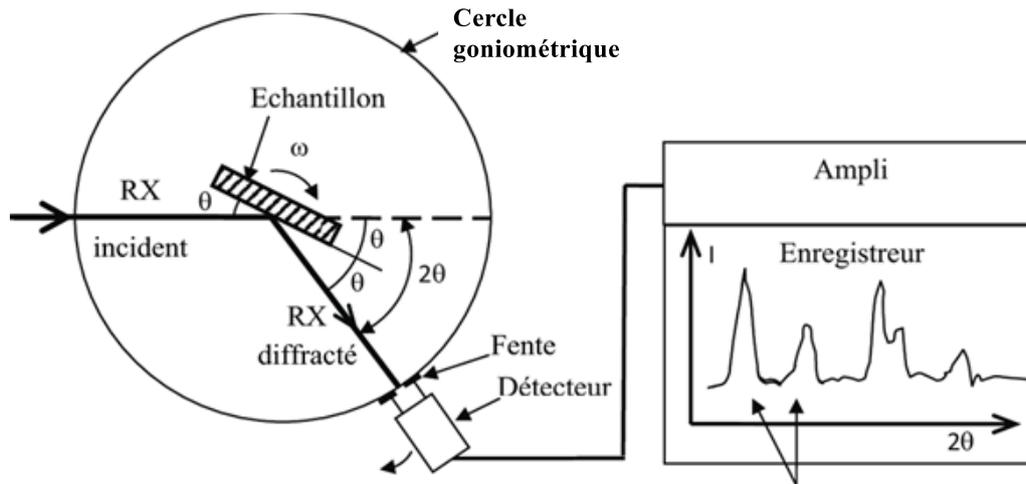
### **III.11 Immobilisation des molécules**

Les hydroxydes doubles stratifiés ont été considérés comme une nouvelle classe de matériaux ayant un fort potentiel de piégeage de molécules de différentes tailles et présentant des avantages très attractifs : le faible coût de purification ou de synthèse et la biocompatibilité.

## **IV. Techniques de caractérisations des HDL**

### **IV.1 Diffraction des rayons X**

La diffraction des rayons X est l'un des principaux outils d'études structurales et cristallines des HDLs. Elle permet d'une part de déterminer les paramètres des cellules unitaires et l'arrangement atomique à l'intérieur de la cellule unitaire, et d'autre part, d'étudier la nature de divers défauts structuraux, leurs contenus et leurs répartitions.



**Figure 11:** Schéma du principe d'un diffractomètre X

### *Principe*

Un faisceau de rayons X monochromatiques et parallèles irradie l'échantillon, les rayons sont diffractés dans une direction donnée par chacun des plans réticulaires chaque fois que la condition de Bragg est satisfaite.

$$2d_{hkl}\sin\theta = n.\lambda$$

Avec,  $d_{hkl}$  : distance interréticulaire,  $n$  ; l'ordre de la diffraction,  $\lambda$  : longueur d'onde du faisceau de rayons X et  $\theta$  l'angle d'incidence des rayons X.

Un détecteur reçoit le faisceau diffracté par cet échantillon et enregistre l'intensité en fonction de l'angle de diffraction  $2\theta$ .

La plupart des structures HDLs naturelles et synthétiques sont cristallisées sous forme de cristallites fines dispersées, c'est pourquoi la diffraction des rayons X est utilisée pour leur identification et pour leur étude structurale.

## **IV.2 Spectroscopie infrarouge FTIR**

La spectroscopie infrarouge peut fournir des renseignements précieux sur les substitutions susceptibles d'exister dans les matériaux lamellaires, comme les molécules d'eau absorbées et les groupements hydroxyles structuraux des minéraux. Elle complète et supplée souvent l'analyse par diffraction des rayons X.

### IV.3 Analyse thermique ATG-ATD

L'ATG mesure les changements de masse en fonction de la température. La courbe de perte de poids mesurée peut donner des informations sur les modifications de la composition de l'échantillon et sur sa stabilité thermique. Elle permet également de déterminer les températures auxquelles les réactions chimiques, et elle permet aussi de doser certains composés volatils dans un échantillon solide.

### IV.4 Analyse de surface par la méthode BET

La technique BET sert à déterminer les caractéristiques texturales des solides (surfaces, volumes et distribution en tailles de pores). La quantité d'azote physisorbé à température constante (77°K) à la surface d'un solide est mesurée en fonction de la pression. On obtient une isotherme d'adsorption en travaillant à pression croissante puis une isotherme de désorption en travaillant à pression décroissante. Selon la classification de Brunauer, Emmett et Teller, il existe 5 types d'isothermes de physisorption<sup>51</sup>. Cette classification a été reprise par l'IUPAC en 1985<sup>52</sup>, dans laquelle a été ajoutée une isotherme d'adsorption à marches, notée VI.

**Les isothermes de type I** sont données par des solides microporeux ayant des surfaces externes relativement petites (par exemple les hydrocarbures activés, les zéolithes à tamis moléculaire et certains oxydes poreux), l'absorption limite étant régie par le volume microporeux accessible plutôt que par la surface interne.

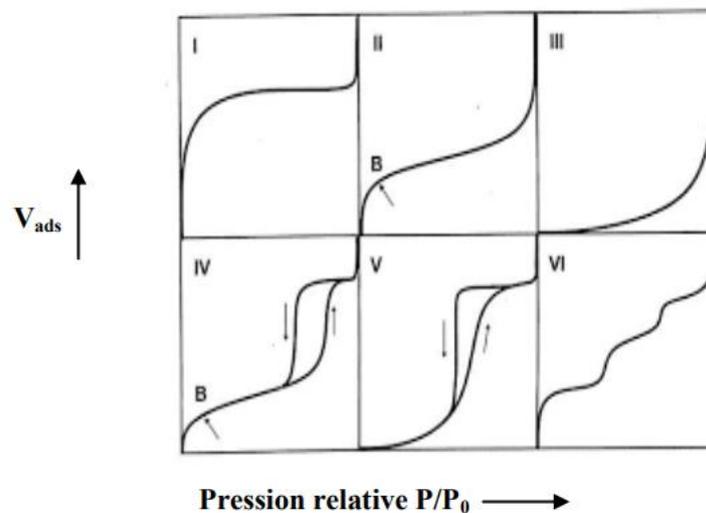
**Les isothermes de types II et III** correspondent à des solides non poreux ou macroporeux, pour lesquels le diamètre de pores est supérieur à 50 nm. Le type III est très rare et est lié à une chaleur d'adsorption quasiment nulle. Avant le point B (isotherme de type II, faibles valeurs de pressions relatives  $P/P^\circ$ ), une monocouche de molécule d'azote se constitue sur le solide. Au-delà de ce point, à des pressions plus élevées, on observe une adsorption multicouche. La section quasi-linéaire du graphe correspond à l'augmentation progressive de l'épaisseur de la couche d'azote adsorbée qui continue jusqu'à ce que la pression de condensation soit atteinte. L'adsorption sur ce substrat est totalement réversible.

**Les isothermes de type IV et V** : l'adsorption sur les solides mésoporeux se fait par adsorption multicouche suivie d'une condensation capillaire, entraînant des isothermes de type IV et V. Les caractéristiques de l'isotherme de type IV sont sa boucle d'hystérésis, qui est associée à la condensation capillaire se produisant dans les mésopores, et la plage limite des valeurs de  $P/P^\circ$  élevées. La partie initiale du Type IV est également attribuée à l'adsorption

monocouche-multicouche puisqu'elle suit le même chemin que la partie correspondante d'une isotherme de type II obtenue avec l'adsorbant donné sur la même surface de l'adsorbant sous forme non-poreuse. La distinction entre les types IV et V est analogue à celle des types II et III.

**Les isothermes à marche du type VI :** elles représentent une adsorption multicouche par étapes sur une surface uniforme non poreuse. Ce type d'isotherme en « marches » est très rare et il ne se rencontre que pour des surfaces très homogènes.

Les différentes formes de la boucle d'hystérésis ont été schématisées et classées par l'IUPAC<sup>53</sup>(**Figure 12**)



**Figure 12:** Les six types d'isotherme d'adsorption selon la classification de l'IUPAC<sup>53</sup>.

### Classification des boucles d'hystérésis

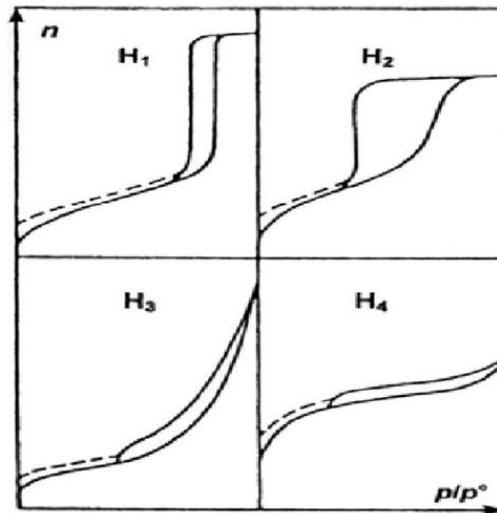
La raideur des isothermes diminue de H<sub>1</sub> à H<sub>4</sub><sup>53</sup>(figure 13).L'hystérésis est généralement attribuée aux effets thermodynamiques ou de réseau ou à la combinaison de ces deux effets.

**H<sub>1</sub>** : agglomérats ou particules sphériques disposées de manière assez uniforme, géométrie de pore cylindrique, indiquant une uniformité de taille de pore relativement élevée et une connectivité de pore facile.

**H<sub>2</sub>** : pores à boucles étroites (pores de la bouteille d'encre), pores relativement uniformes en forme de canaux, effets de réseau de pores (connectivité).

**H<sub>3</sub>** : agrégats (assemblages libres) de particules en forme de plaques formant des pores en forme de fente.

**H<sub>4</sub>** : pores étroits en forme de fente, particules à vides internes de forme irrégulière et de large distribution granulométrique, sphères creuses à parois composées de silice mésoporeuse ordonnée.



**Figure 13:** Classification des boucles d'hysteresis.

### Conclusion

Les hydroxydes doubles lamellaires (HDLs) sont des composés très attrayants du fait de leur faible coût, leur biocompatibilité et non-toxicité, leur préparation facile, leur large gamme de composition, et leurs propriétés d'adsorption, de catalyse et d'échange anionique.

Grâce à leurs propriétés, les HDLs suscitent beaucoup d'intérêt par le monde scientifique et sont cependant introduits dans ce travail grâce à leurs propriétés potentielles en tant que catalyseur hétérogène en synthèse organique.

**Chapitre III.**

**Préparation et caractérisation du  
matériau Mg/Fe-HDL**

## Introduction

Au cours de ces dernières années, une grande attention a été portée aux matériaux de type hydroxydes doubles lamellaires (HDLs) en raison de leur abondance dans la nature et de leurs propriétés diversifiées. Ainsi, l'intérêt des hydroxydes doubles lamellaires réside dans leur caractère bidimensionnel et leur capacité d'échange anionique, offrant la possibilité d'élaborer à une grande diversité de composés d'intercalation soit par modification de la composition chimique du feuillet hydroxyde, soit par modification chimique ou structurale du domaine interlamellaire. Par ailleurs, les HDLs présentent une grande surface spécifique, cette particularité chimique ouvre les perspectives de leur application dans de nombreux domaines tels que la catalyse, l'environnement, l'industrie agro-alimentaire, l'industrie pharmaceutique, l'industrie des polymères et l'électrochimie du solide...etc.

### I. Synthèse des hydroxydes doubles lamellaires à base du Mg et du Fe

La première partie de ce travail s'intéresse à la synthèse du matériau Mg/Fe-HDL «  $\text{Mg}_6\text{Fe}_2\text{CO}_3(\text{OH})_{16}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  » par la méthode de co-précipitation à pH constant (pH=10) avec un rapport molaire  $R=\text{Mg}/\text{Fe}=2$ . Ce matériau sera utilisé par la suite comme catalyseur hétérogène pour la réaction de Biginelli.

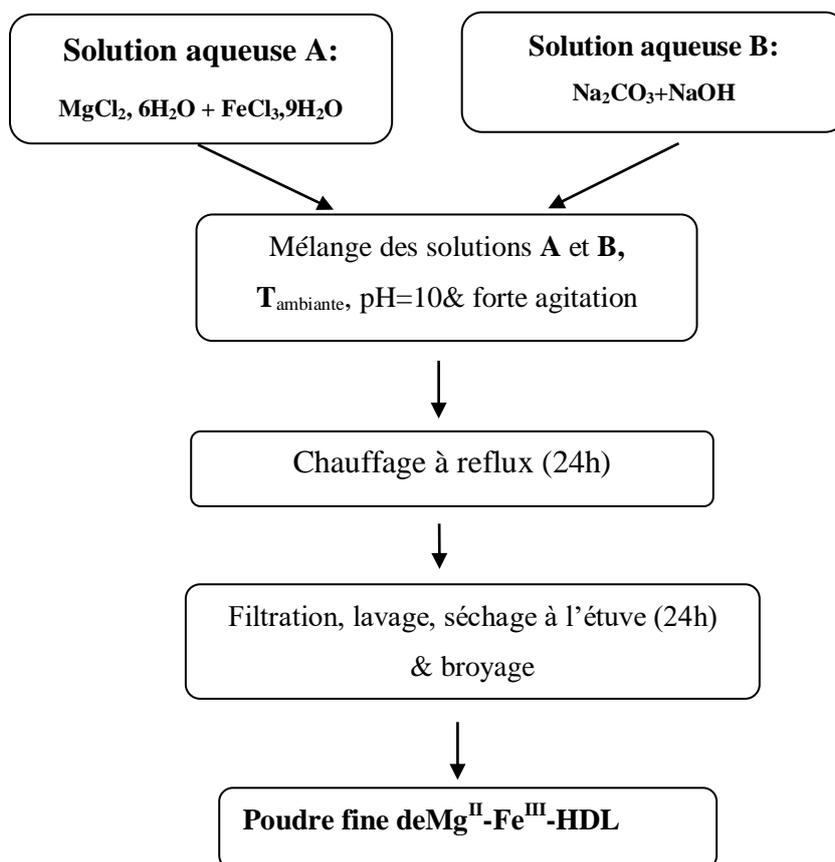
La préparation du matériau Mg/Fe-HDL nécessite tout d'abord la préparation de deux solutions (A) et (B) :

- La solution (A) contenant le sel métallique du métal bivalent  $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et le sel d'un métal trivalent  $\text{FeCl}_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  dissous dans l'eau distillée (75 ml).
- Et la solution (B) de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) et l'hydroxyde de sodium ( $\text{NaOH}$ ) dissous dans un mélange d'eau distillée - méthanol (75 ml).

Ces deux solutions sont lentement ajoutées simultanément (goutte à goutte) à 75 ml d'eau distillée maintenues sous une forte agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est gardé à pH= 10, et il est ensuite porté à reflux pendant 24h. Une fois la réaction est terminée, le gel obtenu est filtré, lavé 5 fois à l'eau distillée jusqu'à élimination complète des ions excédentaires dans le solide ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ...etc.) puis séché à l'étuve ( $80^\circ\text{C}$ ) pendant une nuit. Le solide ainsi obtenu est broyé en poudre très fine.

**Tableau 1:** Quantités de produits utilisés pour la synthèse du Mg/Fe-HDL

	<b>Produits</b>	<b>Masse molaire (g /mol)</b>	<b>Nombre d'équivalent</b>
<b>Solution A</b>	<b>MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O</b>	203 ,30	0,20
	<b>FeCl<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O</b>	324,34	0,10
<b>Solution B</b>	<b>NaOH</b>	39 ,99	0 ,02
	<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	105,98	0,01



**Figure 14:** Organigramme de l'élaboration du Mg/Fe-HDL par co-précipitation en milieu aqueux

## II. Caractérisation du Mg/Fe-HDL

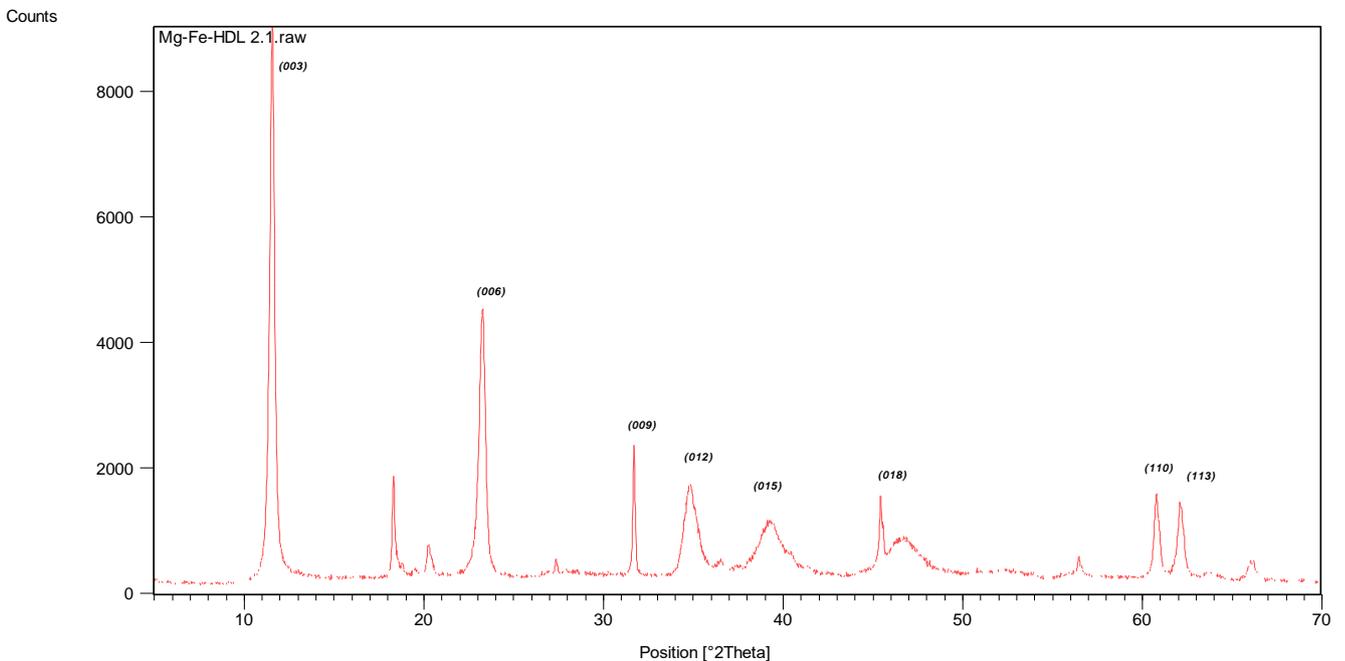
Le matériau Mg/Fe-HDL que nous avons synthétisé a été caractérisé par plusieurs techniques à savoir la diffraction des rayons X (DRX), la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), l'analyse thermique ATG et l'analyse texturale et celle de la porosité par BET.

Les analyses par diffraction des Rayons X ont été enregistrées sur un diffractomètre à rayons X BRUCKER de type D8 en utilisant le rayonnement  $K\alpha_1$ - $K\alpha_2$  ( $\lambda = 0,15418$  nm) à 40 kV, disponible au Centre Universitaire d'Analyse de la FST à Béni-Mellal. Les diffractogrammes ont été enregistrés sur des échantillons en poudre sur un domaine angulaire en  $2\theta$  de  $5^\circ$  à  $70^\circ$  avec un incrément angulaire de  $0,02^\circ$ .

### II.1 Caractérisation par diffraction des rayons X et par IR

#### a. Caractérisation par diffraction des rayons X

Le diffractogramme des rayons X du matériau Mg/Fe-HDL présenté par la figure 15 montre clairement qu'il correspond à celui typique des composés hydroxydes double lamellaires. Il présente des raies fines, ceci reflète une meilleure cristallinité du matériau.



**Figure 15:** Diffractogramme DRX du matériau Mg/Fe-HDL élaboré

Les raies fines de diffraction (001) et (111) sont caractéristiques d'un matériau bien cristallisé d'un réseau hexagonal. Ces raies se situent sur trois régions différentes :

- à faible angles  $2\theta < 30^\circ$ , les deux raies intenses de type (00l) correspondent aux plans (003) et (006).
- aux moyens angles  $30^\circ < 2\theta < 50^\circ$ , les trois raies de type (0kl) correspondent aux plans (012), (015) et (018).
- aux grands angles  $2\theta > 58^\circ$ , les trois dernières raies de types (hk0) et (hkl), raies caractéristiques du feuillet métallique  $M(OH)_2$ , restent invariantes pour les différents HDLs<sup>52</sup>.

A partir de cette série de raies nous calculons les paramètres de la maille en utilisant les expressions suivantes:

$$c = 3d_{003} \text{ et } a = 2d_{110}$$

Avec **d** : Distance inter-réticulaire

Les distances inter-réticulaires et les paramètres de la maille **a** et **c** que nous avons calculés sont regroupés dans le tableau 2.

**Tableau 2:** La distance inter-réticulaires et paramètres de la maille **a** et **c**

Echantillon	$2\theta$ (°) Raie (003)	$2\theta$ (°) Raie (110)	$d_{003}$ (Å)	$d_{110}$ (Å)	a (Å)	c (Å)
Mg-Fe-HDL	11,54	60,80	7,66	1,51	3,02	22,98

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature<sup>41</sup>.

La taille des particules du matériau Mg/Fe-HDL peut être déduite à partir de la formule de Scherrer, et il est aussi possible de la calculer à partir de la largeur à mi-hauteur de la raie de diffraction  $d_{003}$ .

$$D = 0,9 * \lambda / (\Delta(2\theta_0) \cos\theta_0) \quad (2.1)$$

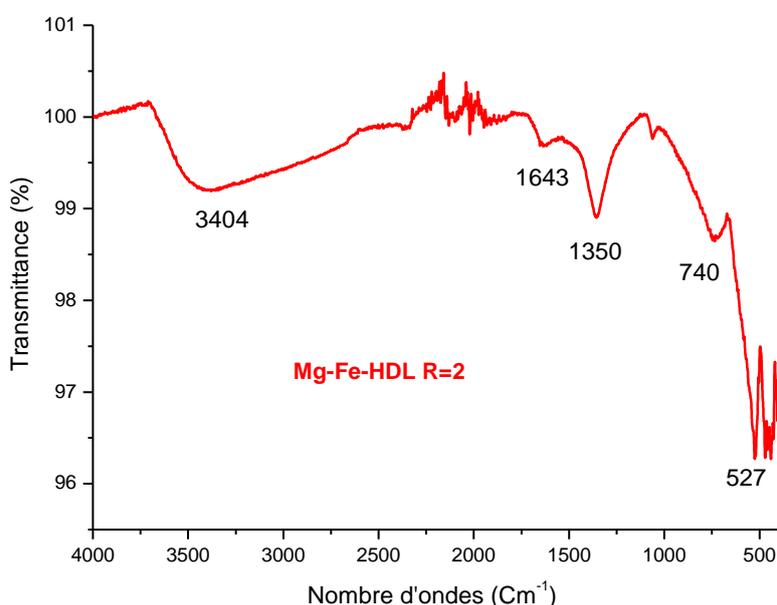
Avec  $\lambda$  : longueur d'onde utilisée,  $\theta$  : angle du pic principal de diffraction et  $\Delta(2\theta_0)$  : largeur du pic principal (003) à mi-hauteur

La taille des particules du Mg/fe-HDL que nous avons calculé pour la raie la plus intense (003) est de 32,2 nm.

### b. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge

Les spectres IR à transformée de Fourier (FTIR) ont été enregistrés dans le domaine 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  à l'UEMF de Fès.

Afin d'identifier les groupements fonctionnels présents dans le matériau Mg/Fe-HDL, nous l'avons analysé par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier dont le spectre est présenté ci-dessous :



**Figure 16:** Spectre infrarouge du matériau élaboré Mg/Fe-HDL

Le spectre infrarouge du matériau Mg/Fe-HDL présente :

- Une large bande de vibration vers  $3400 \text{ cm}^{-1}$ , qui correspond à la vibration d'élongation des groupements hydroxyles.
- Une bande au voisinage de  $1643 \text{ cm}^{-1}$  qui est attribuée aux déformations angulaires des molécules d'eau.
- Une bande vers  $1350 \text{ cm}^{-1}$  dues à la vibration d'ions carbonate  $\text{CO}_3^{2-}$ .
- Aux valeurs inférieures à  $800 \text{ cm}^{-1}$ , des bandes de vibrations de (M-O) à  $527 \text{ cm}^{-1}$  et (M-O-M) à  $740 \text{ cm}^{-1}$ .

## II.2 Caractérisation thermique

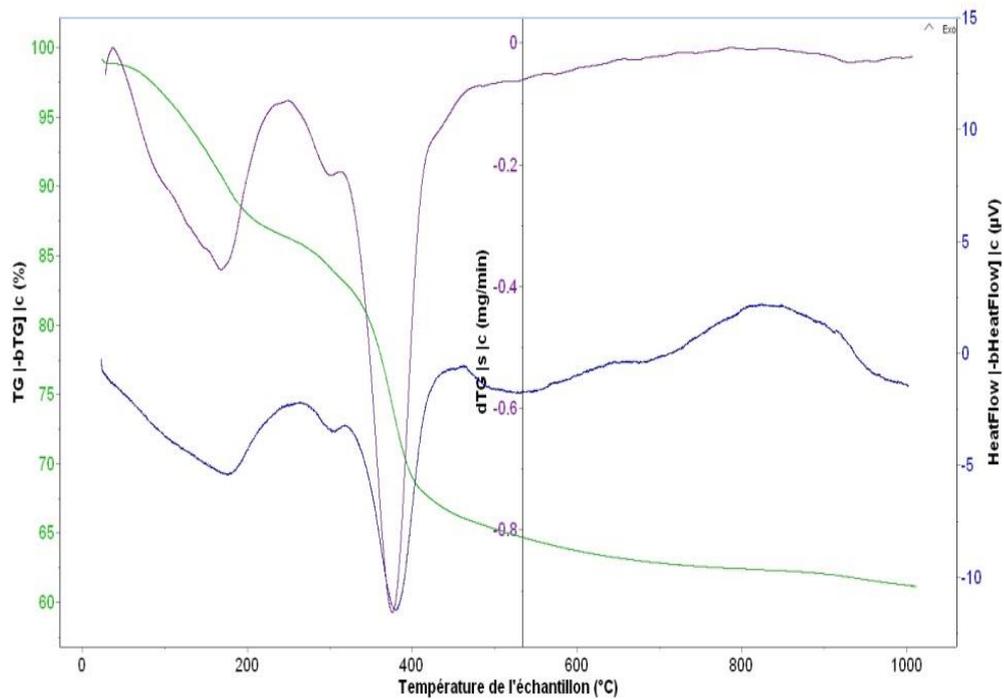
L'analyse thermogravimétrique (ATG) a été effectuée au LPCMA de la Faculté Polydisciplinaire de Béni-Mellal à l'aide d'un appareil SETARAM. La vitesse de montée est de 5°C par minute, en allant de la température ambiante jusqu'à 1000°C.

La décomposition thermique de matériau Mg/Fe-HDL est une séquence complexe présentant des étapes de déshydratation, de déshydroxylation et de décarboxylation.

La figure 17 présente la courbe de perte de masse en fonction de la température et sa dérivée par rapport au temps obtenues par analyse thermogravimétrique de Mg/Fe-HDL.

L'analyse thermogravimétrique a été réalisée sur un échantillon de 33,16mg. Le thermogramme obtenu est présenté par la figure 17. Celui-ci montre une perte de masse d'ordre de 12% à des températures inférieures à 200°C. Cette perte est caractérisée par un phénomène endothermique à 105°C et elle correspond au départ des molécules d'eau faiblement liées, adsorbées sur les faces externes des cristaux, et à la perte d'eau interlamellaire.

Une seconde perte de masse, indiquée par un phénomène endothermique à  $T = 360^\circ\text{C}$ , est observée dans le domaine des températures 200°C- 400°C. Elle est attribuée à la déshydroxylation et à la décomposition des anions carbonates des intercouches.



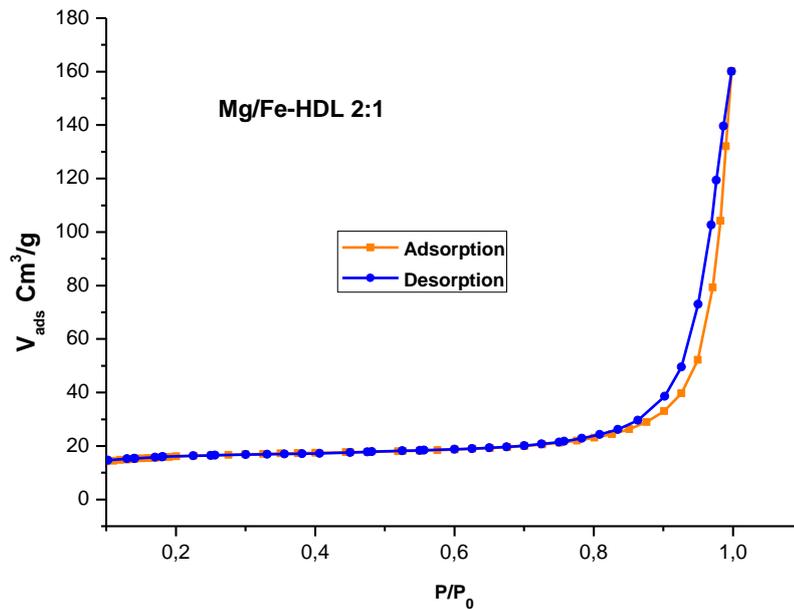
**Figure 17:** Thermogramme thermogravimétrique du matériau Mg/Fe-HDL

### II.3 Caractérisation par BET

Les mesures de surface et de porosité ont été réalisées à 77,35 K à l'aide d'un procédé d'adsorption-désorption du diazote gazeux par un Micromeritics ASAP 2010. Elles ont été effectuées au centre de recherche à la Faculté des Sciences de Meknes.

La figure 18 présente l'isotherme mesurée expérimentalement pour le Mg/Fe-HDL, son analyse permet d'obtenir des informations sur la porosité du matériau. Cette isotherme révèle la présence d'une hystérésis de type VI d'après la classification IUPAC, qui confirme la mésoporosité de matériau élaboré avec une surface spécifique importante.

La valeur de la surface spécifique déterminée par la méthode BET est de 77,52 m<sup>2</sup>/g et la taille des pores a été estimée à 4,88 nm.



**Figure 18:** Isotherme d'adsorption-désorption d'azote sur le matériau de Mg/Fe-HDL

## Conclusion

Le matériau Mg/Fe-HDL (2:1) a été préparé par la méthode de coprécipitation directe à partir des sels métalliques divalents et trivalents à pH =10, et il a été caractérisé par de différentes méthodes physico-chimiques à savoir la diffraction des rayons X, l'Infra-Rouge, l'analyse thermogravimétrique et l'analyse BET.

L'analyse structurale a montré une bonne cristallinité, l'analyse par spectroscopie infrarouge a confirmé la présence des bandes caractéristiques des matériaux lamellaires et l'analyse thermogravimétrique a montré des pertes de masse dues à des phénomènes de déshydratation et de déshydroxylation du matériau préparé.

Quant à l'analyse par BET a confirmé que le matériau élaboré est de type mésoporeux.

## **Chapitre IV :**

# **Synthèse de nouveaux pyrazolo-3,4- dihydro-pyrimidinones catalysée par Mg/Fe-HDL**

## I. Introduction

La chimie de la pyrimidine est un champ en pleine floraison. De nombreuses méthodes pour la synthèse de la pyrazolopyrimidine ainsi que leurs diverses réactions offrent un champ d'application énorme dans le domaine de la chimie médicinale. L'utilité des pyrazolopyrimidines en tant que squelette pour divers composés biologiquement actifs a donné une impulsion à ces études.

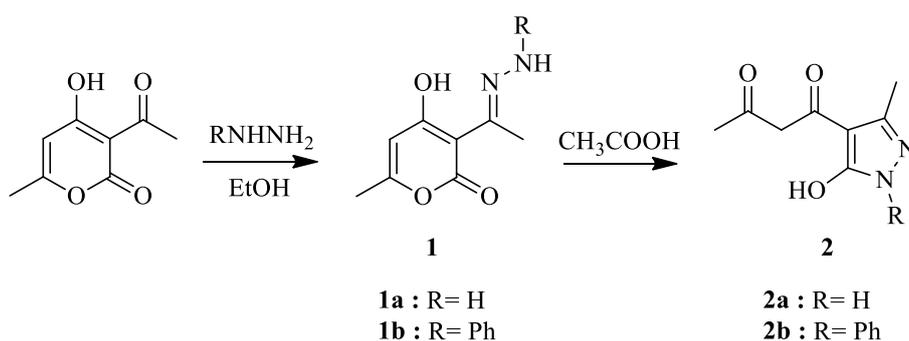
Notre objectif consiste à développer une procédure permettant d'obtenir des composés contenant une dihydropyrimidine liée au cycle pyrazolique, en vue de leur activité pharmacologique éventuelle. Le fait d'avoir deux synthons connus biologiquement actifs dans une seule structure pourrait conduire à l'obtention de molécules susceptibles d'avoir des propriétés biologiques très intéressantes.

Dans ce chapitre, nous présentons la synthèse d'une dicéto portant un groupement pyrazole, qui par la suite servira de réactif pour la réaction de Biginelli, catalysée par Mg/Fe-HDL.

## II. Synthèse du $\beta$ -dicéto-N-arylpirazole

### II.1 Synthèse du $\beta$ -dicéto-N-phénylpirazole

La synthèse de  $\beta$ -dicéto-N-phénylpirazole **2b** se fait à partir de l'acide déhydroacétique facilement disponible. D'après les travaux de Gelin et son équipe,<sup>54</sup> cet acide est d'abord converti en son phényl-hydrazone **1b**, puis après traitement à l'acide acétique, la phényl-hydrazone s'isomérise en  $\beta$ -dicéto-N-phénylpirazole **2** (Schéma 30).

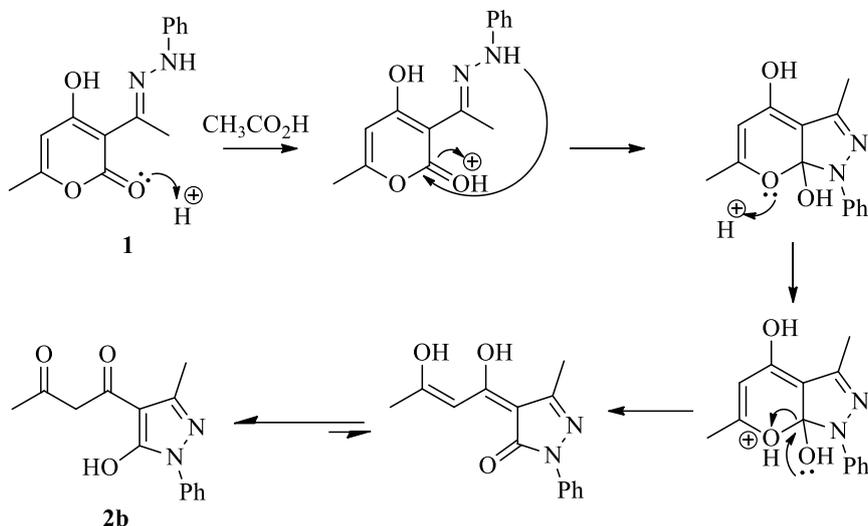


*Schéma 30*

Nous avons utilisé cette procédure pour la synthèse de l'intermédiaire **1b**. Après un traitement de l'acide déhydroacétique avec de la phénylhydrazine pendant quelques minutes à

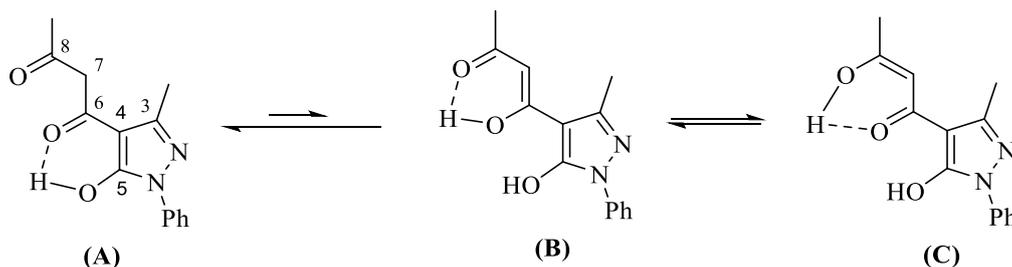
80°C, la 4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-(2-phénylhydrazono)éthyl)-2H-pyran-2-one **1b** est obtenue avec un rendement de 95 %.

La conversion de **1b** en 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** est réalisée via un réarrangement impliquant une attaque nucléophile azotée sur le C-2 du carbonyle avec ouverture du cycle (schéma 31).



*Schéma 31*

Le chauffage de l'hydrazone **1b** dans de l'acide acétique à reflux, pendant une heure et demi, conduit à la formation de dicéto-N-phénylpyrazole **2b** avec un rendement de 75%. On peut donc dire que le système est sous contrôle thermodynamique, puisque nous n'avons obtenu que le tautomère (A). Ce dernier est le plus favorisé, parmi les autres formes, en raison de la liaison hydrogène intramoléculaire (schéma 32).

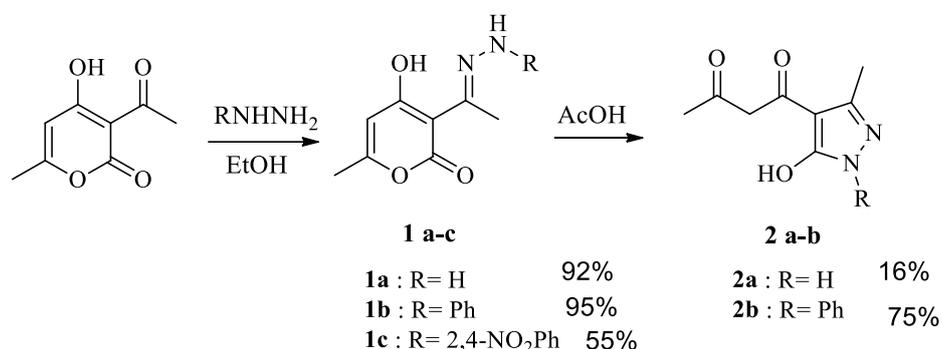


*Schéma 32: Tautomérisation du composé 2.*

## II.2. Synthèse du β-dicéto-N-(2,4-dinitrophényl)pyrazole

Pour la synthèse du dérivé β-dicéto-N-(2,4-dinitrophenyl)pyrazole, nous avons utilisé les mêmes conditions que celles décrites pour la synthèse des composés **2a** et **2b**. La condensation des hydrazines sur l'acide déhydroacétique dans l'éthanol à reflux conduit tout

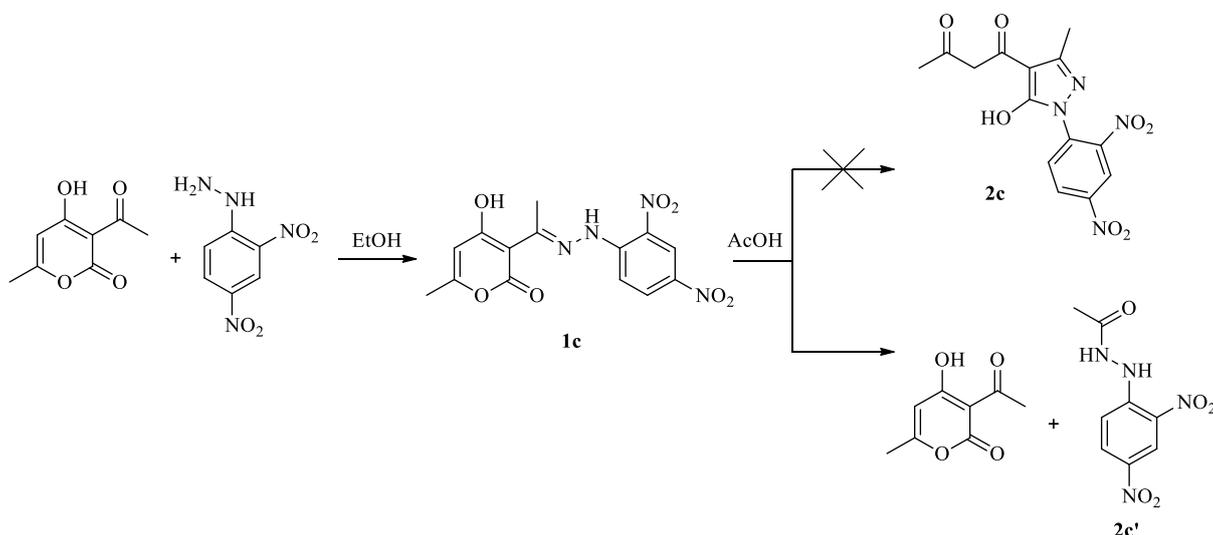
d'abord aux hydrazones **1a-c**, qui sont par la suite transformées, à reflux de l'acide acétique, en dicétones **2a-b** (Schéma 33).



**Schéma 33**

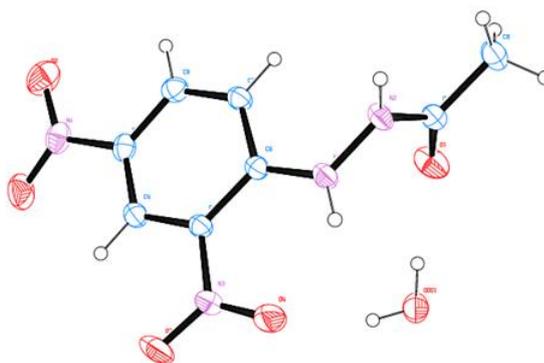
La synthèse du dérivé pyrazolique **2c** s'est soldée par un échec (schéma 34) même si effectuait la réaction entre l'acide déhydroacétique et la 2,4-dinitrophénylhydrazine dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites pour la synthèse du composé **2b**.

Lors de cet essai de synthèse, l'hydrazone **1c** a été obtenue avec un rendement de 55%. Malheureusement, la seconde étape n'a pas abouti au dérivé pyrazolique attendu **2c**. Nous avons seulement la formation du N'-(2,4-dinitrophényl)acéto-hydrazide, qui résulte de la rupture de la liaison C=N de l'énamine de l'hydrazone **1c** (schéma 34).



**Schéma 34**

Le N'-(2,4-dinitrophényl)acéto-hydrazide **2c'** a été recristallisé dans l'acide acétique, et il a été par la suite caractérisé par diffraction des rayons X (figure 19). Sa structure est présentée par la figure ci-dessous.



**Figure 19:** Schéma ORTEP du composé **2c'**

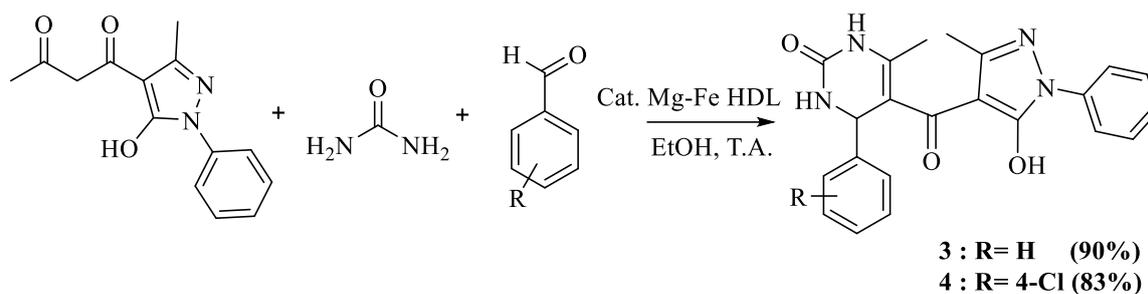
### III. Synthèse catalytique de nouveaux dérivés 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyldihydropyrimidines

#### III .1 Choix du catalyseur

D'après la littérature, la réaction de Biginelli est une réaction acido-catalysée, par des acides protoniques, des acides greffés sur polymères et sur argiles, des polyacides et des hétéro-acides, ainsi par des acides de Lewis. Cette réaction a été utilisée, par notre équipe de recherche, pour synthétiser des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones, à partir d'un aldéhyde aromatique, de la 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2** et de l'urée ou de la thiourée en présence de l'acide chlorhydrique à 27% comme catalyseur. Dans ces conditions, les produits de Biginelli ont été obtenus avec de faibles rendements. Par contre, quand la réaction est effectuée dans les mêmes conditions opératoires mais en prenant comme catalyseur le Mg/Fe-HDL (2 :1), elle conduit à la formation des produits attendus avec de très bons rendements.

Pour optimiser les conditions opératoires de cette réaction, certains paramètres ont été revus. Nous avons utilisé comme aldéhyde aromatique le benzaldéhyde ou le 4-chlorobenzaldéhyde en faisant varier la quantité du catalyseur Mg/Fe-HDL (2 :1).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 5.



**Schéma 35**

**Tableau 3:** Optimisation des conditions opératoires de la synthèse des 3,4-dihydroprimidinones

Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	
		A Réaction avec le benzaldéhyde	B Réaction avec le p- chlorobenzaldéhyde
1	-	Traces	Traces
2	HCl (1N)	51	56
3	Mg/Fe-HDL (10mol%)	70	68
4	Mg/Fe-HDL (20mol%)	83	90
5	Mg/Fe-HDL (30mol%)	81	82

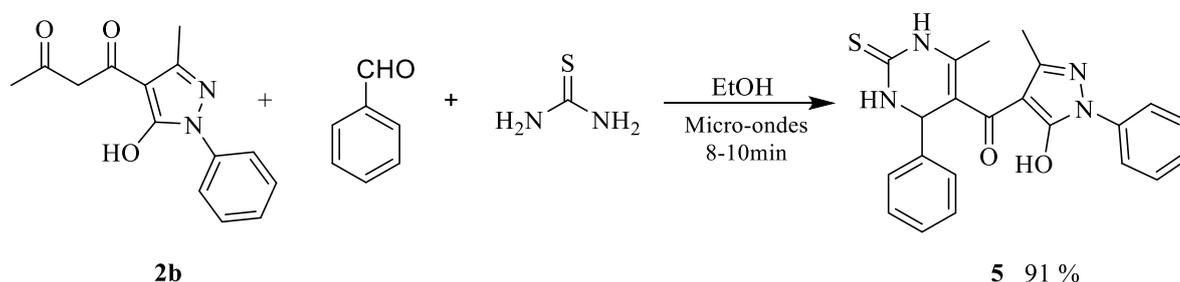
L'analyse des résultats obtenus montre que la quantité optimale du catalyseur est de l'ordre de 20 mol% (0,2éq). Les produits **3** et **4** ont été obtenus avec des rendements respectifs 90% et 83% (entrée 4, tableau 3).

### III.2 Irradiation par micro-ondes

Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique intéressante pour promouvoir une variété de réactions chimiques, qui sont caractérisées par leur faible coût, leur simplicité avec moindre pollution pour l'environnement.

L'utilisation de cette méthode nous a permis de synthétiser 4-phényl-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one **5** par réaction de cyclocondensation du  $\beta$ -dioxo-alkylpyrazole **2b**, de la thiourée et du benzaldéhyde

en présence de Mg/Fe-HDL (2 :1). Le rendement a atteint les 91% au bout d'une dizaine de minutes (schéma 36).



**Schéma 36**

### III.3 Choix du solvant

La réaction de Biginelli est généralement effectuée dans un solvant polaire protique comme l'éthanol ou le méthanol ou dans un solvant polaire aprotique, tel que le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile. L'acide acétique a également été testé avec succès en tant que solvant pour cette réaction.

Afin de choisir le solvant convenable pour la synthèse du dérivé **5**, nous avons effectué la réaction du schéma 36 dans divers solvants tels que THF, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, EtOH, AcOH ou MeOH (tableau 4). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

**Tableau 4:** Optimisation du solvant

Entrée	Solvant	Temps (h)	Température	Rendement (%) <b>5</b>
1	THF	4	Reflux	50
2	H <sub>2</sub> O	4	Reflux	-
3	CH <sub>3</sub> CN	4	Reflux	51
4	EtOH	4	Reflux	85
5	AcOH	4	Reflux	56
6	MeOH	4	Reflux	64

Le tableau ci-dessus montre que l'utilisation de THF, de CH<sub>3</sub>CN, AcOH ou de MeOH comme solvant conduit à des rendements moins importants qui varient (50-64%, entrée 1,3,5 et

6) que celui obtenu avec de l'éthanol(85% entrée 4, tableau 4). La réaction est donc favorisée par un solvant moyennement polaire protique.

### III.4 Optimisation de la méthode de synthèse

Nous avons aussi cherché à élaborer de nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via la réaction « one-pot » de Biginelli. Pour cela, nous avons étudié la réaction, présentée par le schéma 37, en utilisant de différentes méthodes à savoir la méthode conventionnelle, celle d'irradiation par micro-ondes et celle en tube scellé.

Cette étude a été effectuée avec du benzaldéhyde et ses dérivés méta et para substitués. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 5.

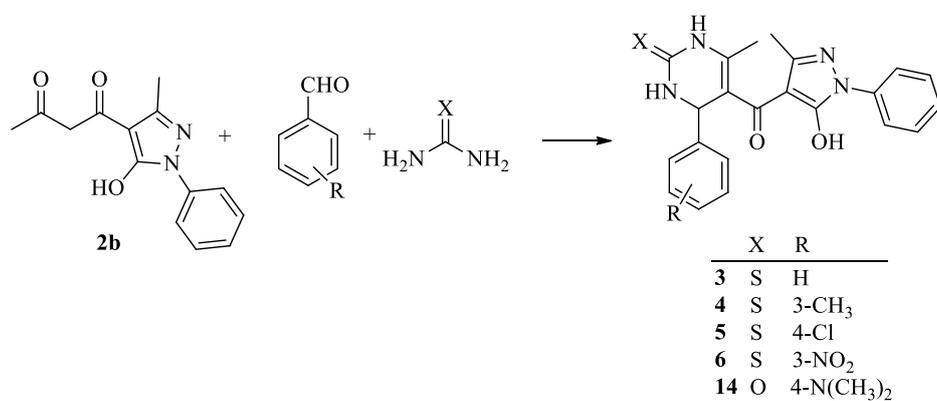
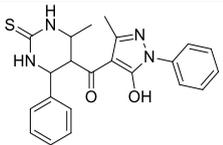
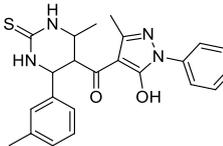
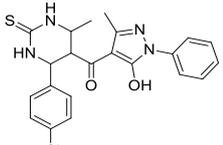
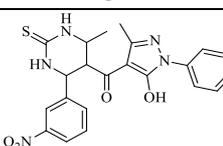
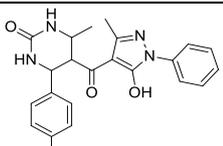


Schéma 37

**Tableau 5:** Optimisation de la méthode de synthèse du composé 3 et ses dérivés

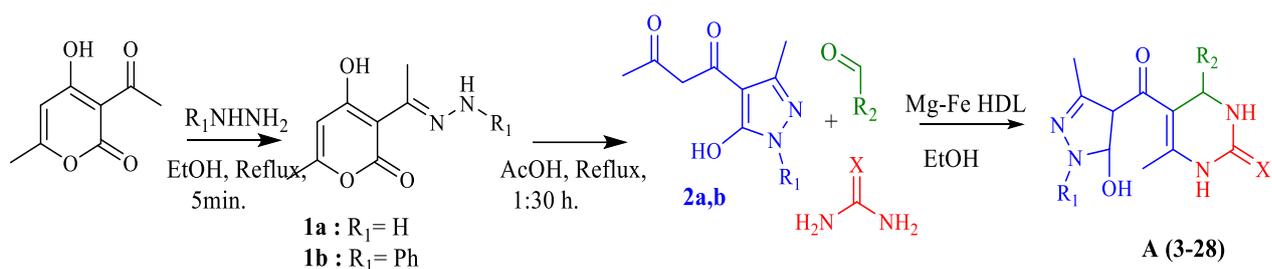
Entrée	Produits	PF (°C)	Méthode conventionnelle		Irradiation Micro-ondes	Tube scellé 120 °C
			T.A.	Reflux		
			Rdt. / temps	Rdt. / temps		
1		158- 160	88 (20 h)	69 (3 h)	91 (10 min)	61 (1 h)
2		174- 176	80 (20 h)	71 (4 h)	86 (10 min)	67 (1 h)
3		183- 185	78 (20 h)	83 (4 h)	84 (10 min)	53 (1 h)
4		171- 173	81 (22 h)	74 (4 h)	88 (10 min)	64 (1 h)
5		175- 177	75 (22 h)	70 (4 h)	86 (10 min)	59 (1 h)

D'après les résultats obtenus, nous constatons que le rendement de réaction étudiée dépend de la méthode de synthèse utilisée ; et que les meilleurs résultats sont obtenus quand la réaction est effectuée à température ambiante ou sous irradiation micro-ondes.

La technique d'irradiation micro-ondes a permis d'améliorer le rendement et de diminuer le temps de la réaction. Les rendements sont légèrement supérieurs à ceux obtenus par chauffage conventionnel des milieux réactionnels.

### III.5 Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Mg/Fe-HDL

La synthèse des dérivés de 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyldihydro-pyrimidine a été effectuée par cyclo-condensation catalysée par Mg/Fe-HDL, à partir de la dicétone pyrazolique **2**, d'un aldéhyde aromatique méta ou para substitué et de l'urée ou de la thiourée, dans l'éthanol à température ambiante (schéma 38).



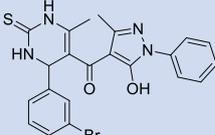
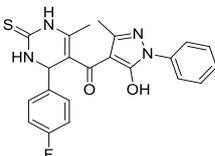
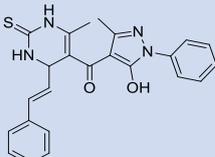
	X	R <sub>2</sub>		X	R <sub>2</sub>		X	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>
<b>3</b>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>17</b>	O	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3a</b>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>4</b>	S	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>18</b>	O	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>20a</b>	O	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>5</b>	S	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>19</b>	O	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>6</b>	S	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>20</b>	O	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>7</b>	S	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>21</b>	O	3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>8</b>	S	4CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>22</b>	O	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>9</b>	S	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>23</b>	O	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>10</b>	S	3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>24</b>	O	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>11</b>	S	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>25</b>	O	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>12</b>	S	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>26</b>	O	4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				
<b>13</b>	S	3-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>	<b>27</b>	O	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>				
<b>14</b>	O	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>28</b>	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S <sub>4</sub>				
<b>15</b>	O	4CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>							
<b>16</b>	O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>							

**Schéma 38**

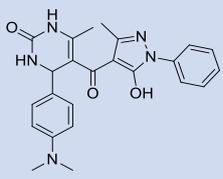
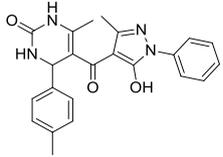
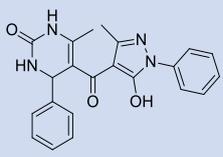
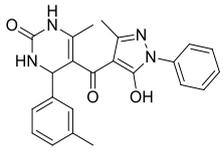
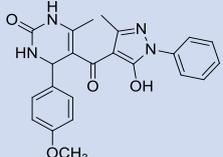
La cyclo-condensation de Biginelli nous a permis d'accéder aux produits désirés avec des rendements oscillant entre 75 % et 90%. Les principaux résultats de cette étude sont regroupés dans les tableaux 6, 7 et 8.

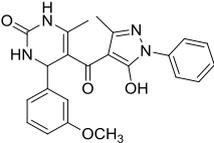
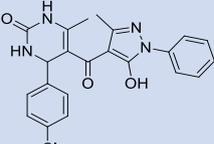
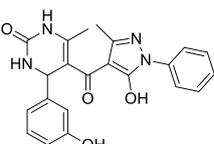
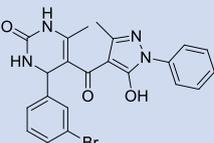
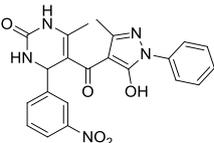
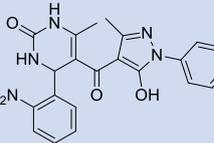
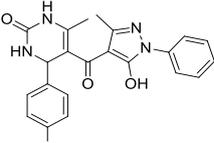
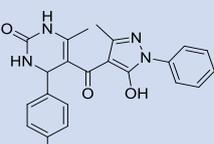
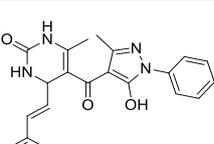
**Tableau 6:** Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone

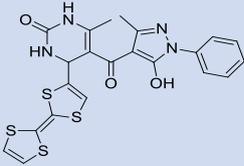
Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	Rdt. (%)	PF. (°C)
1	3		20	88	158-160
2	4		20	80	174-176
3	5		20	78	183-185
4	6		22	87	175-177
5	7		22	83	180-182
6	8		22	84	184-186
7	9		20	87	178-180
8	10		22	86	165-167

<b>9</b>	<b>11</b>		20	83	160-162
<b>10</b>	<b>12</b>		22	82	174-176
<b>11</b>	<b>13</b>		22	81	166-168

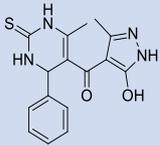
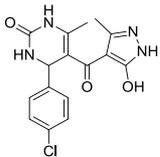
**Tableau 7:** Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone

Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	Rdt. (%)	PF. (°C)
<b>1</b>	<b>14</b>		22	75	175-177
<b>2</b>	<b>15</b>		22	75	182-184
<b>3</b>	<b>16</b>		20	90	160-162
<b>4</b>	<b>17</b>		20	82	166-168
<b>5</b>	<b>18</b>		20	78	156-158

<b>6</b>	<b>19</b>		<b>20</b>	<b>88</b>	<b>156-158</b>
<b>7</b>	<b>20</b>		<b>18</b>	<b>84</b>	<b>175-177</b>
<b>8</b>	<b>21</b>		<b>22</b>	<b>83</b>	<b>173-175</b>
<b>9</b>	<b>22</b>		<b>20</b>	<b>81</b>	<b>166-168</b>
<b>10</b>	<b>23</b>		<b>22</b>	<b>81</b>	<b>171-173</b>
<b>11</b>	<b>24</b>		<b>22</b>	<b>83</b>	<b>154-156</b>
<b>12</b>	<b>25</b>		<b>22</b>	<b>88</b>	<b>160-162</b>
<b>13</b>	<b>26</b>		<b>22</b>	<b>84</b>	<b>161-163</b>
<b>14</b>	<b>27</b>		<b>22</b>	<b>81</b>	<b>166-168</b>

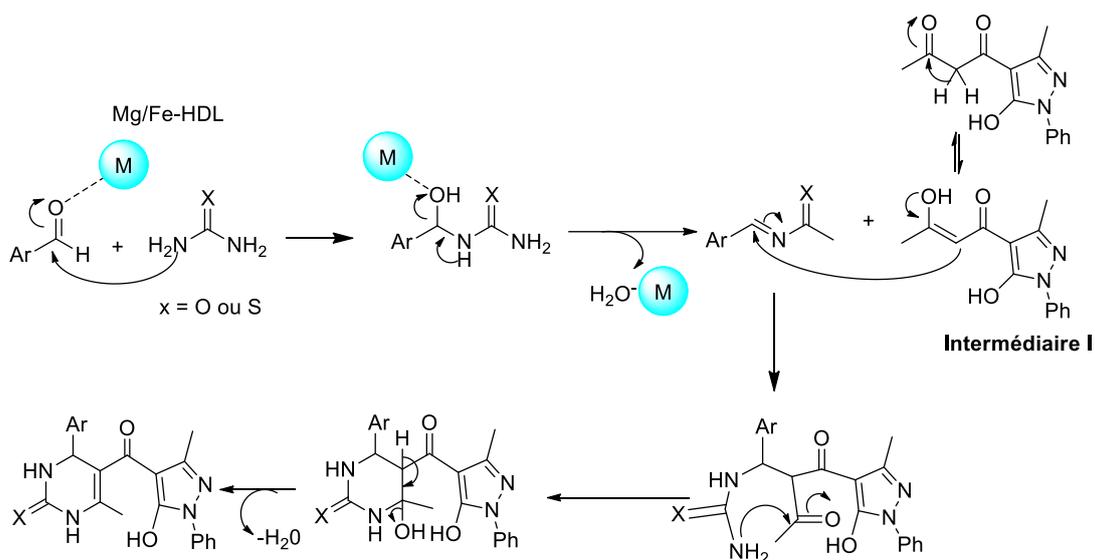
15	28		24	<b>Rdt.</b> (%)	194-196
----	----	---	----	--------------------	---------

**Tableau 8:** Synthèse des dérivés de la (5-hydroxy-3-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone

Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	Rdt. (%)	PF. (°C)
1	<b>3a</b>		22	83	180-182
2	<b>20a</b>		22	75	175-177

### III.6 Mécanisme réactionnel

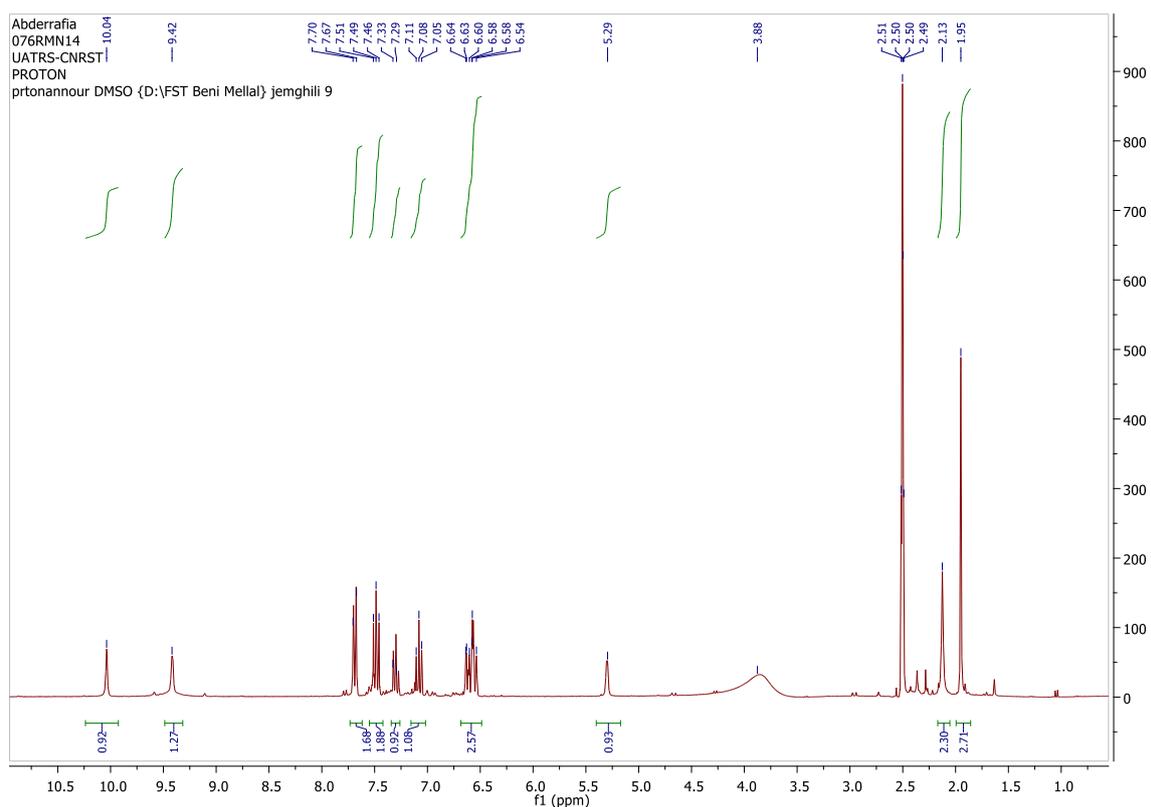
Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli est détaillé dans le schéma 40. Le catalyseur Mg/Fe-HDL polarise la liaison carbonyle de l'aldéhyde et augmente le caractère électrophile de l'atome de carbone. L'attaque nucléophile de l'urée sur le carbonyle de l'aldéhyde donne la formation de l'intermédiaire **I**, qui s'additionne par la suite au  $\beta$ -dicéto-N-arylpazole. Le composé attendu est obtenu après d'une seconde attaque nucléophile intramoléculaire, de  $\text{NH}_2^-$  sur le groupe carbonyle, suivie d'une déshydratation de l'intermédiaire formé.



**Schéma 40**

### III.7 Analyse spectroscopique

Les structures des produits synthétisés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ). Nous présentons à titre d'exemple le spectre RMN $^1\text{H}$  du composé 11 pris dans le DMSO- $d_6$ . Ce dernier possède cinq signaux singulets dont : un à 5,3 ppm, caractéristique du proton pyrimidinique (C4-H), deux à 9,4 ppm et à 10 ppm correspondants aux protons N1-H et N3-Het deux autres à 1,9 ppm et à 2,1 ppm correspondants à la résonance des protons méthyliques.



**Figure 20:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 11(DMSO- $\text{d}_6$  300 MHz)

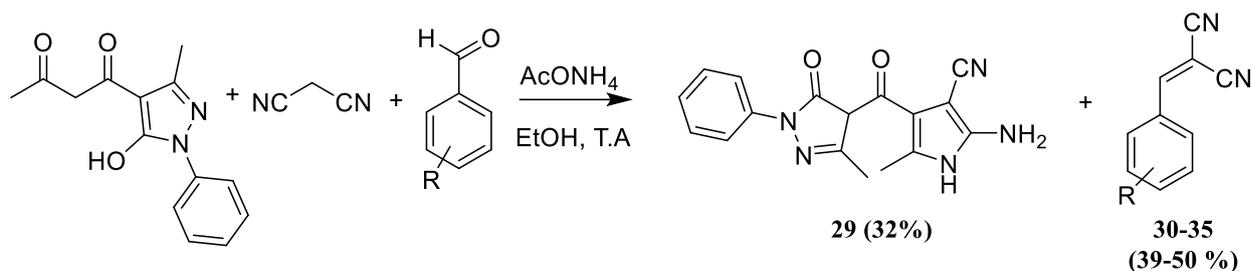
#### IV. Synthèse multicomposante des dérivés dihydropyrazolo-pyridiniques

Les dihydropyrazolopyridines sont des composés polyvalents. Leurs dérivés forment une classe importante de molécules actives dans le domaine pharmaceutique. Nous avons cherché à regrouper le noyau pyrazolique avec le noyau pyridinique dans la même molécule afin d'aboutir à des dérivés pyrazolo-pyridiniques.

##### IV.1 Synthèse d'un nouveau dérivé de type 1H-pyrazolo-pyrrole-2-carbonitrile

Le dérivé 1H-pyrazolo-pyrrole-2-carbonitrile a été synthétisé en faisant réagir à température ambiante un aldéhyde aromatique, le dicéto-*N*-phénylpyrazole 2, le malononitrile et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol en absence du catalyseur. Le produit attendu **29** a été obtenu avec un faible rendement (32 %) (schéma 41).

La réaction a conduit, en plus du produit attendu, à la formation du 2-benzylidènemalononitrile avec un rendement moyen qui varie entre 39 % à 50 %.



**Schéma 41**

Comme le rendement de cette réaction est insatisfaisant, nous avons cherché donc à optimiser les conditions opératoires.

## IV.2 Optimisation des conditions réactionnelles

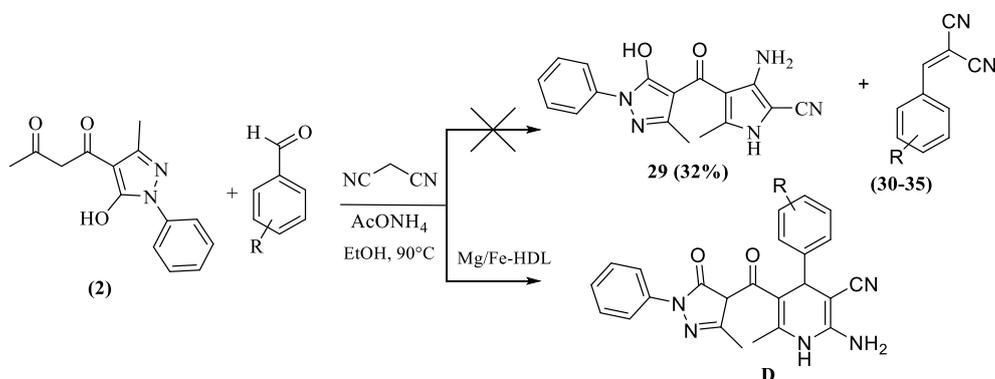
Nous avons effectué une série d'essais d'optimisation des conditions réactionnelles en faisant varier les paramètres d'étude à savoir le solvant, la température, le catalyseur et la base.

### a. Choix du solvant

Les solvants qui ont été choisis pour cette étude sont l'éthanol, le méthanol, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile et l'eau. Les résultats obtenus montrent que la réaction n'a lieu que dans l'éthanol, alors que les essais effectués dans le méthanol, l'acétonitrile ou dans l'eau se sont soldés par un échec (Tableau 8).

### b. Choix du catalyseur

Par la suite, nous avons effectuée la réaction du schéma 42 en présence de différents catalyseurs tels que l'iode, Mg-Fe HDL et  $N(Et)_3$ .



**Schéma 42**

Les résultats issus de cette étude ont montré que les réactions effectuées en présence de Mg-Fe HDL ou de I<sub>2</sub> (0,30 éq) n'ont pas eu lieu (Tableau 8, entrées 2 et 7). Dans le cas du Mg/Fe-HDL la réaction conduit à la formation d'un nouveau dérivé pyrazolo-1,4-dihydropyridinique **D** (schéma ci-dessus). Tandis que, lorsqu'elle est effectuée en présence de I<sub>2</sub>, seuls des produits de départ ou de dégradation ont été récupérés.

En présence d'une quantité catalytique de la triéthylamine (0,20 éq) à reflux dans le THF, seul le produit de la condensation de Knoevenagel a été obtenu avec un rendement de 31% (Tableau 9, entrée 8).

**Tableau 9:** Optimisation des conditions opératoires de la réaction de condensation

Entrée	Base	Catalyseur	Solvant	Temps (h)	Conditions	Rdt(29)
<b>1</b>	AcONH <sub>4</sub> (3éq)	-	EtOH	<b>6</b>	<b>Reflux</b>	<b>32</b>
2	AcONH <sub>4</sub> (3éq)	Mg-Fe HDL	EtOH	6	Reflux	-
3	AcONH <sub>4</sub> (3éq)	-	H <sub>2</sub> O	24	Reflux	-
4	AcONH <sub>4</sub> (3éq)	-	EtOH	15 min	Micro-onde	<b>28</b>
5	NH <sub>4</sub> OH (1éq)	-	EtOH	12	Reflux	<b>19</b>
6	AcONH <sub>4</sub> (1éq)	-	EtOH	24	T.A.	<b>15</b>
7	AcONH <sub>4</sub> (1éq)	I <sub>2</sub>	EtOH	24	Reflux	-
8	AcONH <sub>4</sub> (1éq)	N(Et) <sub>3</sub>	THF	16	Reflux	<b>31</b>
9	AcONH <sub>4</sub> (1éq)	-	MeOH	24	Reflux	-
10	AcONH <sub>4</sub> (1éq)	-	MeCN	24	Reflux	-

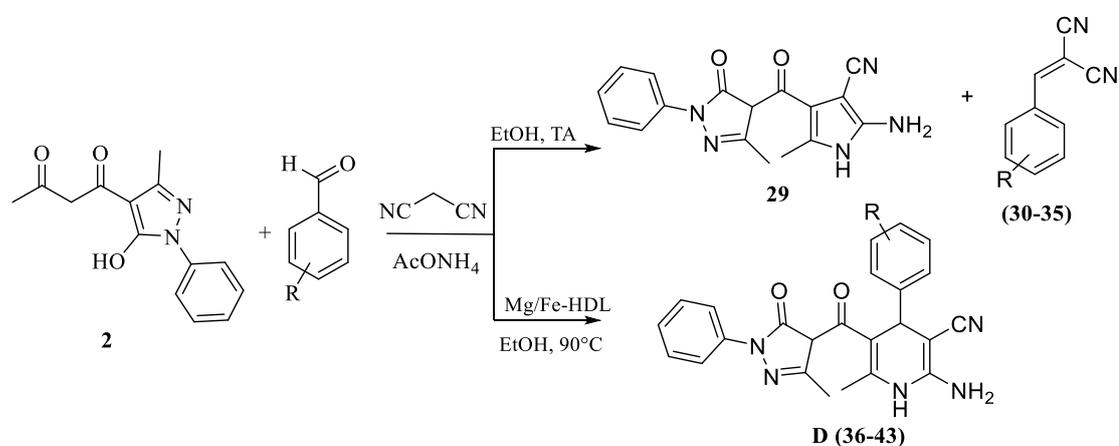
### IV.3 Généralisation de la réaction

Dans le cas d'utilisation d'un excès d'acétate d'ammonium (3 éq) comme base et en effectuant la réaction à reflux dans l'éthanol et sans catalyseur, le produit attendu (schéma 42) est obtenu avec un rendement de 32 % (Tableau 9, Entrée 1) pour un temps ne dépassant pas les 6 heures.

En conséquence des résultats obtenus, la réaction a été effectuée dans l'éthanol à reflux en présence de 3éq de l'AcONH<sub>4</sub>. Dans ces conditions, la réaction conduit à la

formation du composé **29** « le 3-amino-4-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-5-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile » et le dérivé 2-benzylidènemalononitrile « **D'** » avec des rendements modérés, en un temps de réaction relativement court.

Après avoir optimisé les conditions opératoires, la synthèse des pyrazolo-1,4-dihydropyridines substituées a été réalisée, dans l'éthanol à reflux en faisant réagir la dicéto-N-phénylpyrazole **2** avec un aldéhyde aromatique substitué en présence l'acétate d'ammonium et du **Mg/Fe-HDL** (tableau 9; schéma 43).

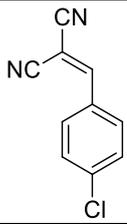
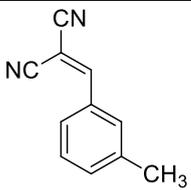
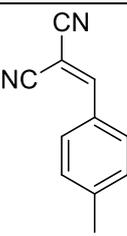
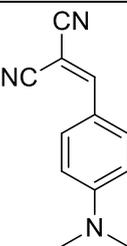
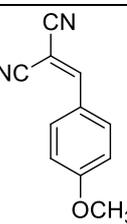


R	Rdt %	D	R	Rdt %	
<b>30</b>	H	46	<b>36</b>	H	58
<b>31</b>	4-Cl	50	<b>37</b>	4-Cl	52
<b>32</b>	3-CH <sub>3</sub>	42	<b>38</b>	3-CH <sub>3</sub>	48
<b>33</b>	4-F	44	<b>39</b>	4-F	43
<b>34</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45	<b>40</b>	4-CH <sub>3</sub>	49
<b>35</b>	4-OCH <sub>3</sub>	39	<b>41</b>	4-OCH <sub>3</sub>	45
			<b>42</b>	4-Br	39
			<b>43</b>	4-NO <sub>2</sub>	35

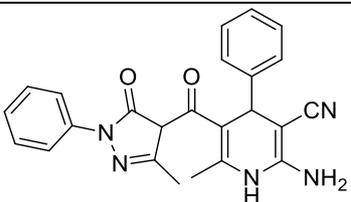
**Schéma 43**

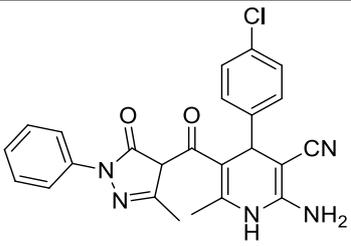
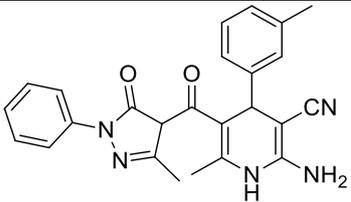
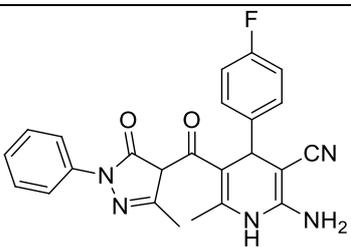
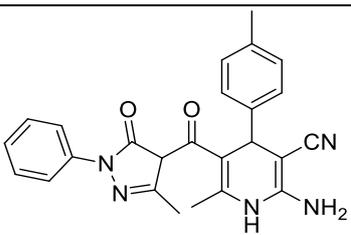
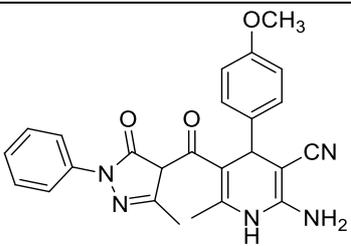
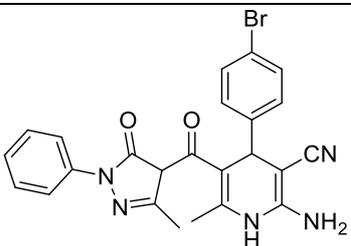
**Tableau 10:** Résultats de la synthèse des dérivés du benzylidènemalononitrile

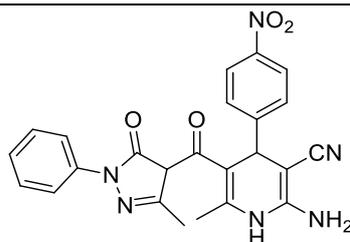
Entrée	Produit	Structure	Temps/ Rdt(%)	P.F(°C)
1	<b>30</b>		6h(58)	208-210

2	<b>31</b>		6h(52)	180-182
3	<b>32</b>		10h(48)	213-215
4	<b>33</b>		10h(43)	167-168
5	<b>34</b>		12h(49)	162-164
6	<b>35</b>		12h(45)	178-180

**Tableau 11:** Résultats de la synthèse des dérivés de la 1H-pyrazol-1,4-dihydropyridine

Entrée	Produit	Structures	Temps/ Rdt(%)	P.F(°C)
1	<b>36</b>		6h(58)	208-210

2	37		6h(52)	180-182
3	38		10h(48)	213-215
4	39		10h(43)	167-168
5	40		12h(49)	162-164
6	41		12h(45)	178-180
7	42		12h(39)	172-174



Les tableaux 10 et 11 montrent clairement que les résultats de la réaction multicomposant dépendent largement des conditions expérimentales utilisées. Les dérivés du benzylidène malononitrile sont obtenus à température ambiante avec des rendements modérés (39 % - 50 %). Par contre la présence du matériau Mg/Fe-HDL a été indispensable pour la synthèse des dérivés de 1*H*-pyrazol-1,4-dihydropyridine.

#### IV.4 Etude du mécanisme réactionnel

La première étape de cette réaction peut être visualisée par la formation de produit de Knoevenagel **B**. D'un autre côté, la forme cétonique de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** peut réagir avec l'acétate d'ammonium. Le groupement fonctionnel carbonyle est attaqué par la paire libre de l'azote pour former l'intermédiaire **C**.

En fin, le composé 1,4-dihydropyridine se forme par une électrocyclisation entre les intermédiaires **B** et **C**, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau (schéma 44).

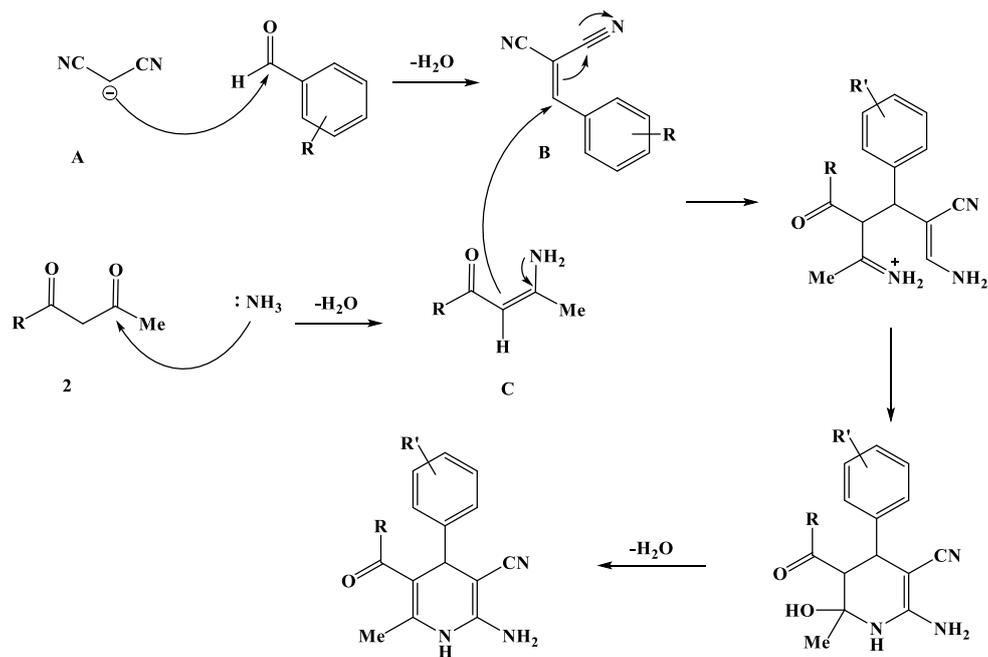
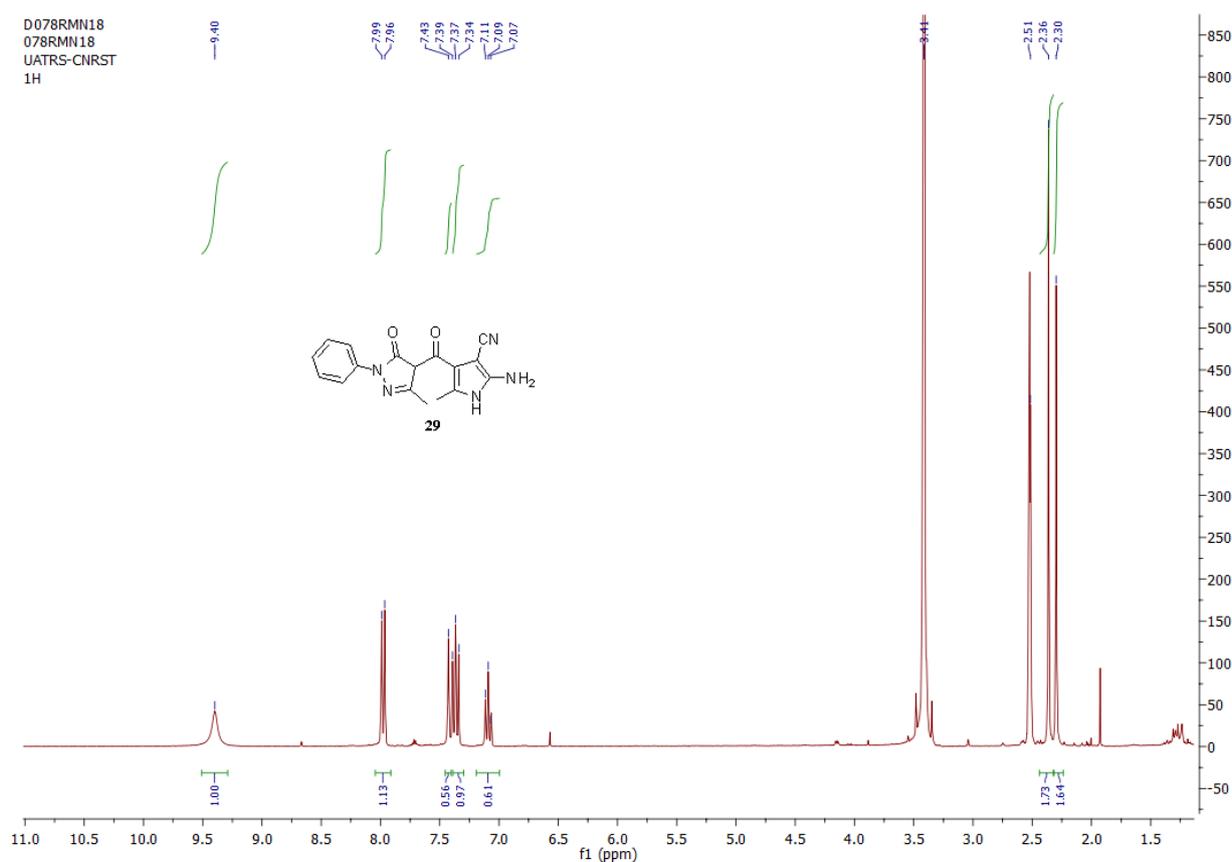


Schéma 44

## IV.5 Etude spectrale

L'identification des produits que nous avons synthétisés a été réalisée par RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Ci-dessous, nous présentons à titre d'exemple le spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C du composé **29** pris dans DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz (figure 21 et 22). L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H montre que deux protons NH<sub>2</sub> résonnent sous forme d'un singulet élargie vers 9,40 ppm et le proton NH du pyrrole apparaît aussi sous forme de singulet à 7,43 ppm.



**Figure 21:** Spectre RMN <sup>1</sup>H du produit **29** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)

Quant au spectre RMN<sup>13</sup>C, il montre l'apparition des pics correspondants aux carbones CH<sub>3</sub> à l'environ 21,1 et 17,4 ppm et ceux des carbones des deux groupes carbonyles à 163,7 et à 161,1 ppm.

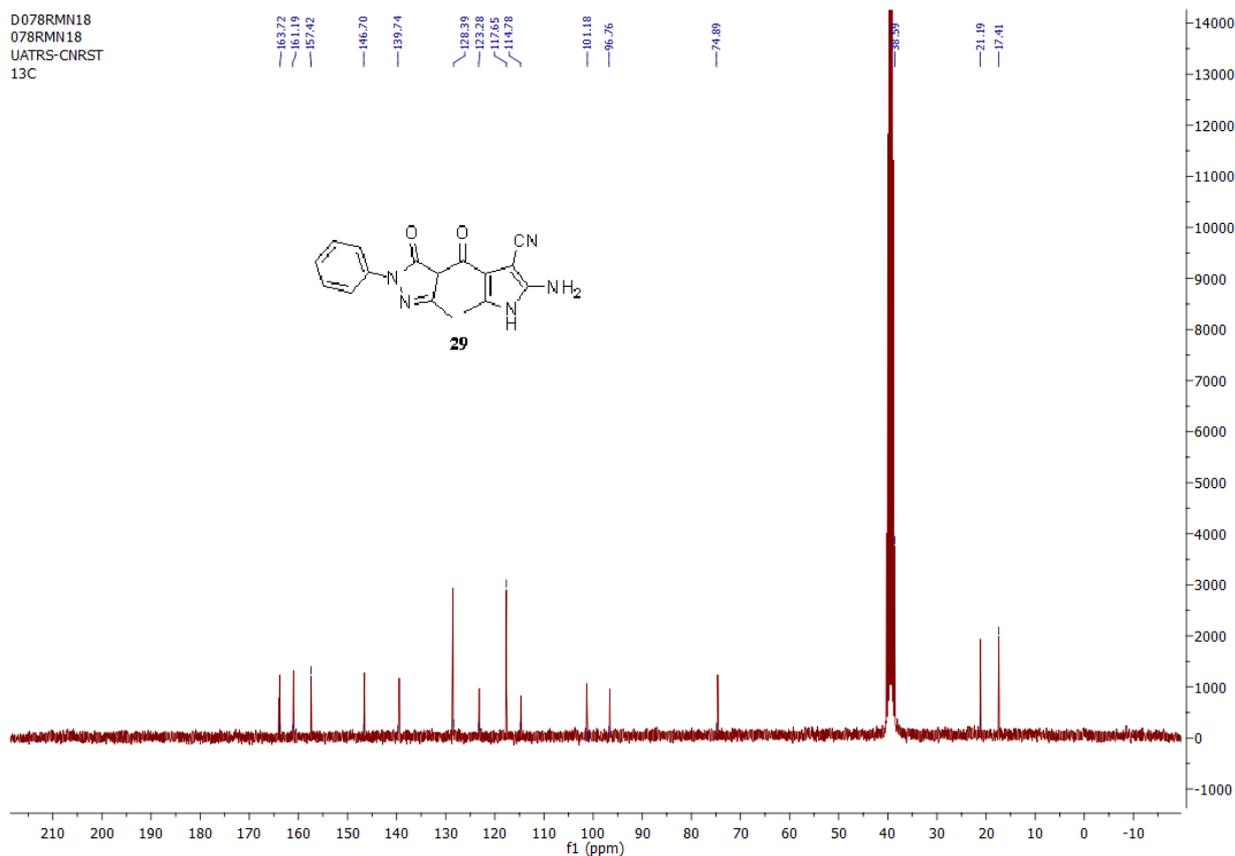


Figure 22: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit **29** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

## V. Synthèse du (E)-3-(3-phenylbut-2-en-2-yl)-[1,1'-biphényl]-2,2,4,4(1H,3H)-tétracarbonitrile

La réaction multicomposant « one-pot » s'est étendue à l'utilisation d'autres réactifs tels que le cinnemaldéhyde et le malononitrile.<sup>65</sup> La réaction de ces derniers avec la pyrazolidicéto **2** en présence du Mg/Fe-HDL dans l'éthanol à température ambiante s'est soldée par un échec (schéma 44). La pyrazolidicéto **2** a été récupérée entièrement à la fin de la réaction ; le seul produit qui a été formé est le (E)-3-styryl-[1,1'-biphényl]-2,2,4,4(1H,3H)-tétracarbonitrile **44**, issu de la réaction entre le cinnemaldéhyde et le malononitrile.

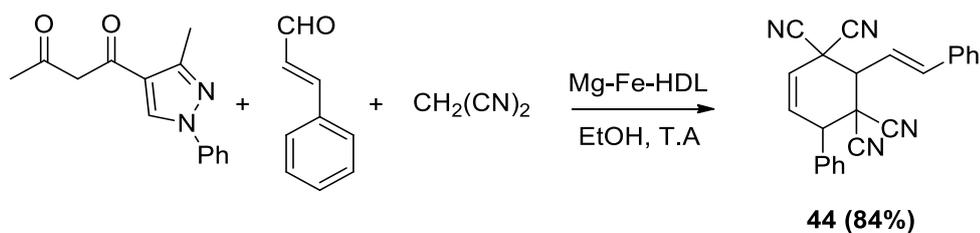
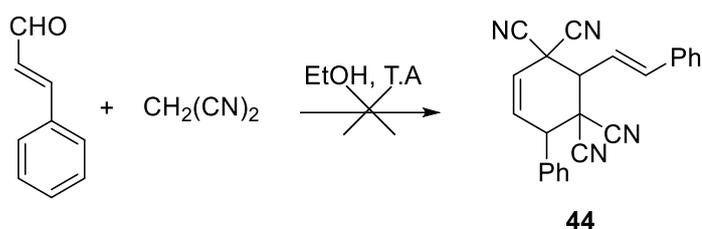


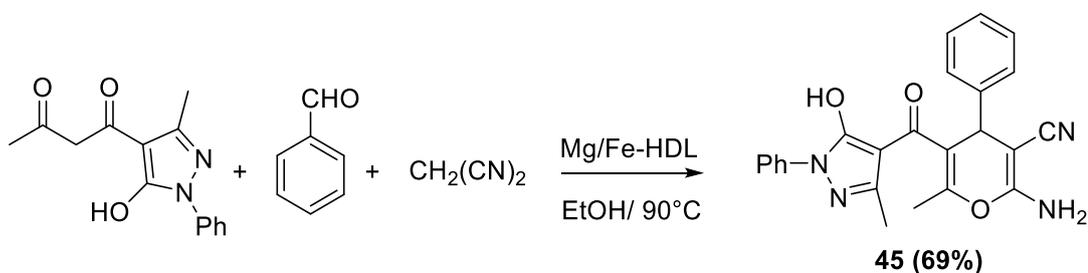
Schéma 44

Par la suite, nous avons repris cette réaction en faisant réagir, seulement, l'aldéhyde et le malononitrile dans l'éthanol à température ambiante et en absence du catalyseur Mg/Fe-HDL. La réaction n'a donné aucun produit durant les 48 heures qui suivent (Schéma 45). Ceci est en accord avec les tentatives de la synthèse des dérivés du pyrazolo-4-carbonyl-4H-pyran-3-carbonitrile décrites dans la littérature.<sup>59-64</sup>



**Schéma 45**

Suite à ces résultats, nous avons modifié les conditions opératoires de la réaction présentée par le schéma 45. Nous avons fait réagir, à reflux, la pyrazolo-dicéto **2**, le malononitrile et le benzaldéhyde dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique du Mg/Fe-HDL (0,2 éq). Au bout de 12 heures de réaction, la condensation conduit enfin au produit attendu (**45**) avec un rendement de 69%. Ce composé regroupe à la fois par un noyau pyrazole et un noyau pyrane.



**Schéma 46**

Ce résultat nous a encouragé de reprendre la réaction précédente (schéma 47) en utilisant 1 équivalent de l'acétate d'ammonium et en travaillant dans les mêmes conditions de température (schéma 47).

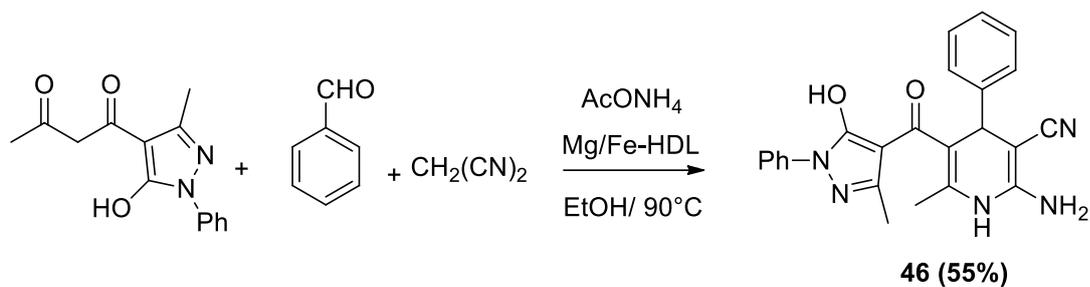


Schéma 47

➤ **Etude spectrale :**

La structure du composé **44** a été identifiée par RMN <sup>1</sup>H. Les deux protons des deux carbons asymétriques apparaissent sous forme de multiplet à l'environ de 4,5 et 4,4 ppm.

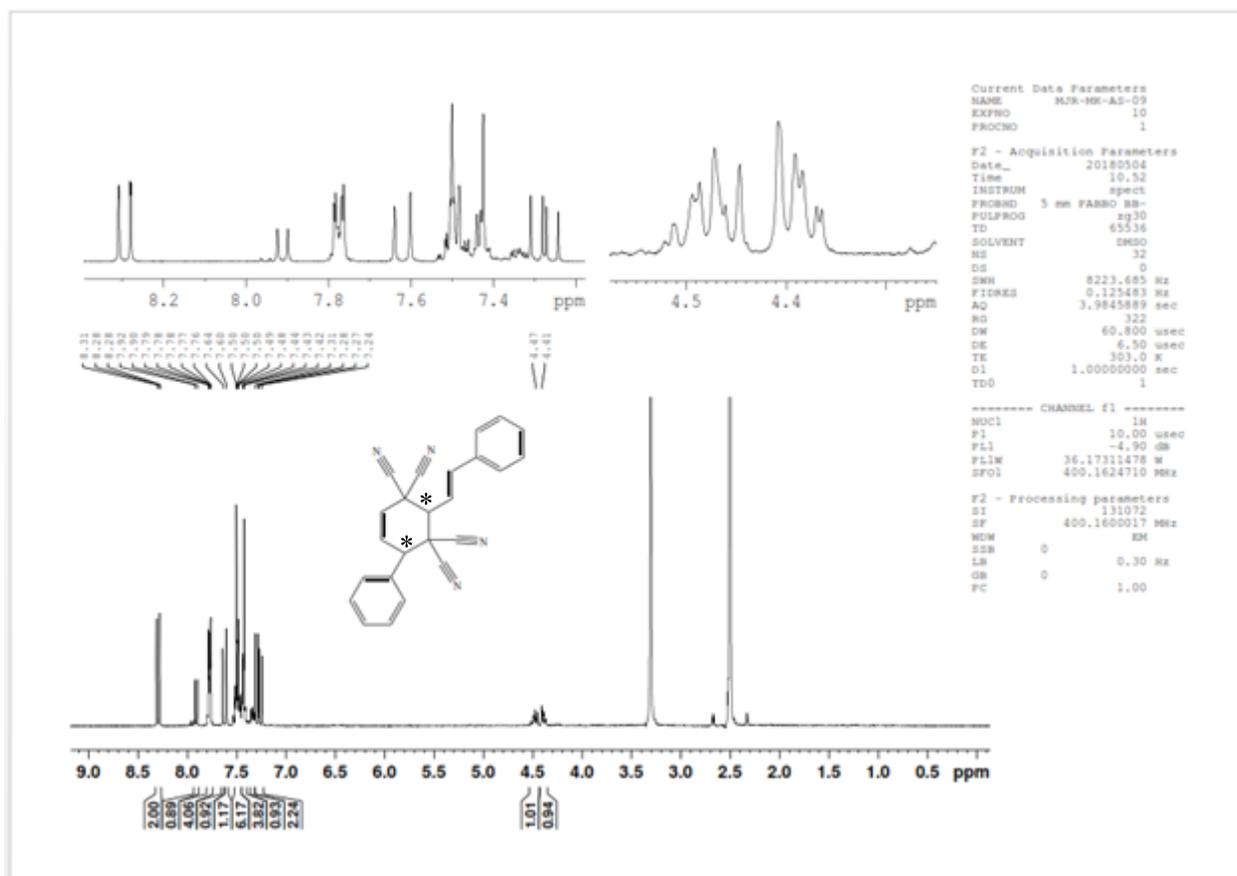


Figure 23: Spectre RMN <sup>1</sup>H du produit **44**(DMSO-d<sub>6</sub>300 MHz)

## Conclusion

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse, des molécules ayant à la fois le squelette pyrazolique et le squelette 1,4-dihydropyridinique, à partir du 4-acétoacétylpyrazole **2**. Pour accéder à ces molécules, nous avons mis au point une méthode efficace faisant appel à la réaction de Hantzsch.

**Chapitre V :**  
**Evaluation des propriétés antioxydante et**  
**antibactérienne des dérivés de la 3,4-**  
**dihydro-pyrimidinone**

## **I-Introduction**

La chimie des dihydropyridines est un domaine très intéressant, non seulement de point de vue recherche fondamentale des composés hétérocycliques, mais en raison de l'élargissement de leurs applications pratiques. Les molécules ayant un squelette dihydropyridiniques sont utilisées comme des agents pharmaceutiques en raison de leurs diverses activités biologiques et pharmacologiques. Dans cette optique, il nous a paru intéressant d'étudier les activités antioxydantes, antibactériennes et cytotoxiques des dérivés pyrazolo-3,4-dihydropyrimidinones que nous avons synthétisés. Avant de donner les résultats de cette étude, nous donnons tout d'abord un aperçu sur les différents tests biologiques et les techniques utilisées.

## **II-Activité antioxydante**

### **II-1 Définition d'un antioxydant**

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques. Ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs. La raison pour laquelle les antioxydants sont importants vient du fait que l'oxygène est un élément potentiellement toxique puisqu'il peut être transformé en formes plus réactives telles que le superoxide, le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet et les radicaux hydroxyles. D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci.

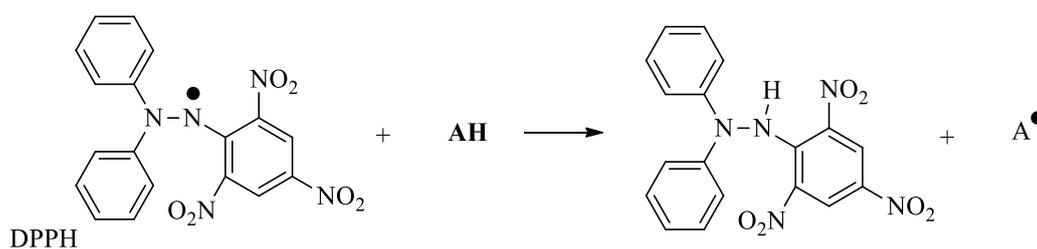
### **II-2 Méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant**

De nombreuses méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydante des composés purs ou des extraits. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif spécifique dans le milieu réactionnel.

#### **II-2-1 Test DPPH**

Le pouvoir antioxydant est mesuré en utilisant des radicaux libres plus stables. Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre très stable à l'état cristallin et en solution, de coloration violette. L'évaluation de l'activité antioxydante est basée sur la capacité des antioxydants d'agir comme piègeur des radicaux libres. Ils agissent en transférant un atome d'hydrogène à la molécule du DPPH, au cours de la réaction, induisant ainsi un

changement de coloration dans la solution initiale. L'avancement de la réaction est suivi par spectrophotométrie à 517 nm.



AH : Antioxydant  
DPPH : Radical libre

**Schéma 48**

Plus le composé a la facilité de céder son atome d'hydrogène, plus il est jugé efficace comme antioxydant. L'IC<sub>50</sub> est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d'IC<sub>50</sub> est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande.

De point de vue méthodologique, le test du DPPH présente l'avantage d'être rapide et reproductible ; Il est recommandé pour des composés contenant les groupements SH, NH ou OH. Il s'effectue à température ambiante et permet ainsi d'éliminer tout risque de dégradation thermique des composés thermolabiles.

## II-2-2 Méthode de TBARS

La méthode de TBARS (substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique) mesure la quantité du dialdéhyde malonique produite au cours de la peroxydation des acides gras insaturés. Le dialdéhyde malonique réagit avec l'acide thiobarbiturique pour donner des pigments de coloration rouge. La quantité de pigments peut être mesurée par spectroscopie à 532-535 nm. L'oxydation est inhibée par l'action des antioxydants et par conséquent, on peut observer une diminution de l'absorbance. L'activité antioxydante est alors déterminée par le pourcentage d'inhibition de la formation du dialdéhyde malonique.

La décomposition des produits primaires, issues de l'oxydation lipidique, engendre des mélanges complexes d'époxydes, de cétones, d'hydrocarbures et d'aldéhydes saturés. Ces derniers sont utilisés dans le but d'évaluer la capacité antioxydante.

### **III- Activité antibactérienne**

#### **III-1 Définition**

Un agent antibactérien est un agent qui inhibe la croissance bactérienne ou tue les bactéries. Le terme est souvent utilisé comme synonyme d'autres termes aux propriétés plus spécifiques. Actuellement, on a une meilleure connaissance des agents responsables de diverses maladies infectieuses, et le terme antibiotique remplace le terme antibactérien pour désigner un large éventail de composés antimicrobiens, y compris les anti-fongiques. Les antibactériens doivent être distingués des désinfectants (agents de désinfection), qui sont des substances moins sélectives utilisées pour détruire les micro-organismes, pathogènes ou non.

Avec les progrès de la chimie médicinale, la plupart des agents antibactériens actuels sont des produits semi-synthétiques issus de la modification de divers composés naturels.

#### **III-2 Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne**

##### **III-2-1 Evaluation de l'activité antibactérienne**

Les protocoles d'évaluation de l'activité antibactérienne peuvent être classés selon la nature du milieu dans lequel se fait la diffusion de l'agent antibactérien ou selon le mode de contact de l'agent antibactérien avec le germe. La plupart des études d'évaluation de l'activité antibactérienne utilisent trois types d'analyses à savoir la diffusion sur disque, la dilution d'agar et la dilution du bouillon.

##### **III-2-2 Méthode d'aromatogramme**

L'activité antibactérienne est évaluée par la méthode d'aromatogramme qui permet de déterminer la sensibilité des différentes espèces bactériennes vis à vis de l'huile essentielle donnée. La méthode de l'aromatogramme consiste à utiliser des boîtes de Pétri contenant un milieu gélosé convenable (10-25 ml). La gélose est inoculée par la souche microbienne à tester, après être prise en masse. Des disques en papier filtre ou papier Wattman (6-8 mm), préalablement imprégnés de quantités connues d'agent antimicrobien (5-30  $\mu$ L) sont alors placés en surface de la gélose. Généralement, les micro-organismes seront classés soit susceptibles, intermédiaires ou résistants, selon le diamètre de la zone d'inhibition.

##### **III-2-3 Méthode de diffusion sur milieu gélosé en puits**

Cette technique consiste à découper une cavité circulaire dans la géloseensemencée avec la suspension bactérienne. Cette cavité est ensuite remplie d'un volume donné d'agent

antimicrobien qui va diffuser dans la gélose, et on procède, après incubation, à la mesure du diamètre d'inhibition.

### **III-2 Test de sensibilité**

La méthode d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) consiste à déterminer la plus faible concentration, d'un agent antibactérien, nécessaire pour inhiber la croissance d'un microorganisme. L'efficacité de l'agent antimicrobien testé est évaluée par la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Plus la CMI est faible plus l'agent antimicrobien est efficace.

## **IV- Étude biologique**

Cette partie a été réalisée en collaboration avec l'équipe d'Oncologie Expérimentale et de Substances Naturelles, Immuno-pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni Mellal et avec le Laboratoire de Technologie Agroalimentaire à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de Béni-Mellal.

### **IV-1 Evaluation de l'activité antioxydante**

#### **➤ Protocole expérimental :**

La solution standard de la vitamine C (contrôle positif) est de 1 mg/100 µl de méthanol, et celle de DPPH est de 1 mg/25 ml de méthanol, elle a été préparée comme témoin.

Pour chaque produit à tester, on le solubilise dans un volume approprié de DMSO de telle façon d'avoir une concentration de 20 mg/ml. A partir de cette solution, on prélève 16 µL qu'on place dans une plaque à 96 puits, puis on complète avec du méthanol jusqu'à 200 µL.

Pareillement, à partir d'une solution de vitamine C (10 mg/ml), on prélève 16 µl qu'on met dans une plaque à 96 puits et on complète avec du méthanol jusqu'à 200 µl. Ensuite, 100µl de chaque solution sont transférés dans le puit suivant contenant 100 µl du méthanol (dilution 1/2).

La même procédure est répétée pour réaliser les dilutions en cascade 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 et 1/128. Par la suite, 150 µl de DPPH sont ajoutés dans chaque puit contenant 100 µl du mélange puis incubé 30 minutes dans l'obscurité à 37°C. L'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre à 517 nm. La solution destinée au test à blanc est un mélange du

méthanol et du réactif DPPH dans les mêmes conditions expérimentales. Les résultats sont exprimés comme étant le pourcentage de l'activité antiradicalaire.

Il est à noter que pour certains composés, une dilution préalable de 1/30<sup>ème</sup> dans le DMSO était nécessaire en raison de leur fort effet antioxydant.

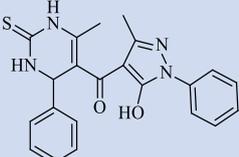
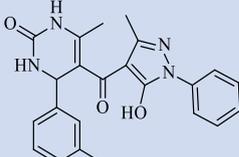
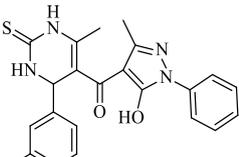
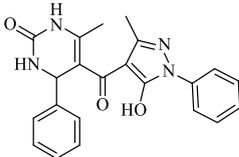
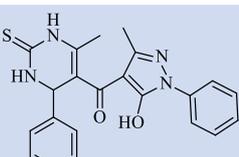
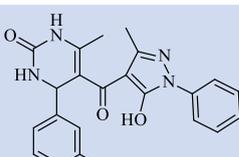
L'activité de piégeage des radicaux a été exprimée en pourcentage de neutralisation du radical DPPH selon la relation:

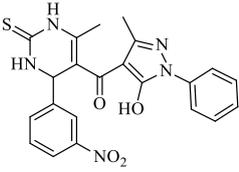
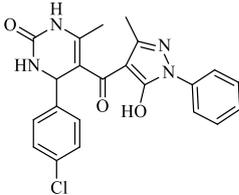
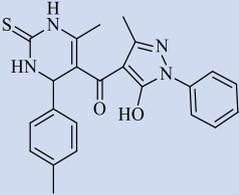
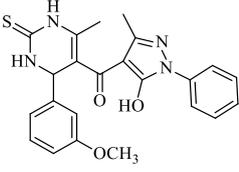
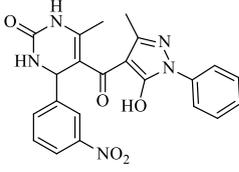
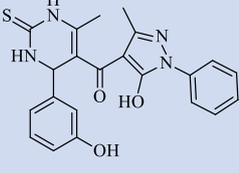
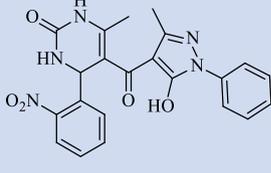
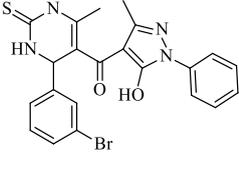
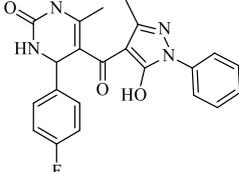
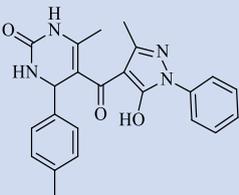
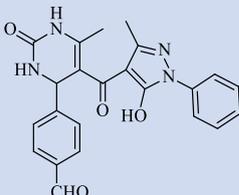
$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Absorbance du contrôle} - \text{Absorbance de l'échantillon})}{\text{Absorbance du contrôle}} \times 100$$

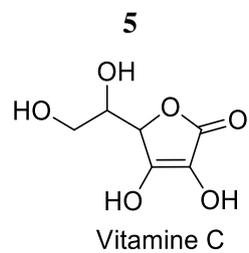
La valeur de l'IC<sub>50</sub> déterminée, à partir du tracé de l'activité de piégeage en fonction des différentes concentrations de chaque composé, est définie comme étant la concentration de l'antioxydant nécessaire pour réduire 50% de la concentration du DPPH initiale.

Les valeurs des IC<sub>50</sub> obtenues lors de cette étude sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau 12:** Les valeurs des IC<sub>50</sub> des composés testés pour leur activité antioxydante

Produits	Structures	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Produits	Structure	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
3		<b>48,00</b>	17		<b>32,50</b>
4		<b>31,60</b>	18		<b>32,80</b>
5		<b>78,10</b>	19		<b>10,60</b>

6		17,30	20		64,10
8		24,70	22		23,90
9		5,30	23		22,90
10		10,40	24		16,90
11		21,70	25		102,50
15		20,00	26		30,60



Nous remarquons que les dérivés dihydropyrimidiniques 9, 10, 19, 24 et 6 substitués en position 4 par un méta-méthoxyphényle, un méta-hydroxyphényle, un ortho-nitrophényle ou un méta-nitrophényle présentent une meilleure activité antioxydante avec des IC<sub>50</sub> respectives 5,3; 10,4; 10,6; 16,9 et 17,3 µg/ml.

Les composés testés possèdent une activité antioxydante relativement importante en comparaison avec celle de la vitamine C.

## **IV-2 Evaluation de l'activité antibactérienne**

Parmi les composés que nous avons synthétisés, 18 dérivés ont été testés in vitro pour leur activité antibactérienne contre deux souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, responsables de plusieurs infections nosocomiales comme les entérobactéries, le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*), le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). La méthode utilisée est celle des puits et des microplaques.

### **IV-2-1 Les souches testées**

Les souches testées sont des souches d'*Escherichia Coli* ATCC (Gram -) et *Staphylococcus aureus* (Gram +), elles nous ont été fournies par le Laboratoire de Technologie Agroalimentaire du Centre Régional de la Recherche Agronomique de Marrakech.

### **IV-2-2 Préparation des suspensions bactériennes**

Les bactéries à tester sont ensemencées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose LB, et incubées pendant 24 heures, afin d'obtenir une culture jeune de bactéries et de colonies isolées. A l'aide d'une anse de platine, quelques colonies, bien isolées et parfaitement identiques, ont été prélevées et mises dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0,9% de sel (NaCl). La suspension bactérienne est bien homogénéisée et la lecture de la densité optique (DO) est effectuée à 625 nm.

### **IV-2-3 Tests de l'activité antibactérienne**

Pour l'étude de l'activité antimicrobienne des molécules que nous avons synthétisées, nous avons utilisé la méthode des puits et celle des microplaques.

#### **➤ Méthode des puits**

A l'aide d'un emporte-pièce stérile, des puits d'environ 6 mm de diamètre ont été effectués dans la gélose. Dans chaque puit, on introduit 80 µl du produit à tester en solution

des molécules dans le DMSO à différentes concentrations (50, 100, 150, 200 et 250 mg/ml). Après 30 min de diffusion à la température ambiante, les boîtes de Pétri ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 h. La présence ou non d'une zone d'inhibition a été observée à l'oeil nu.

➤ **Détermination de l'IC<sub>50</sub> sur les microplaques**

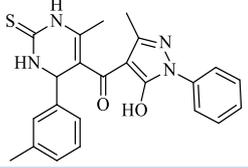
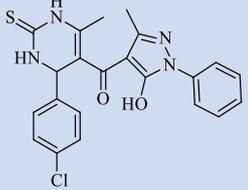
La croissance des bactéries sous l'effet de différentes concentrations des molécules synthétisées est surveillée par mesure de la densité optique.

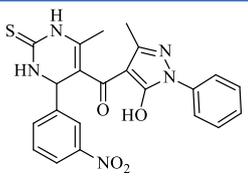
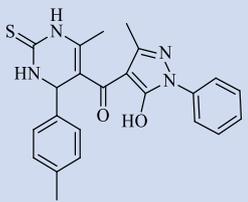
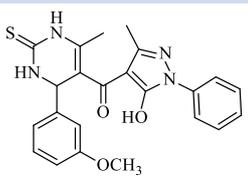
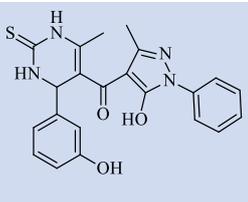
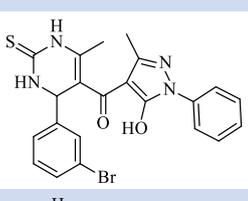
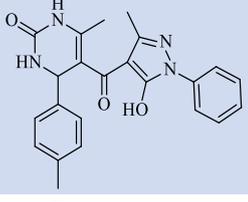
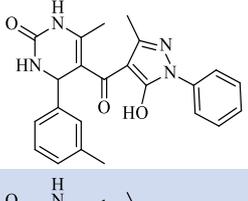
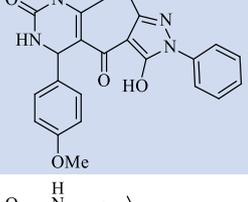
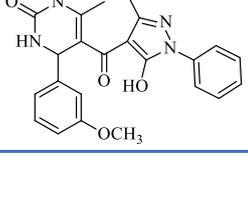
L'objectif consiste à déterminer la concentration qui réduit le taux de la population microbienne de 50% par rapport à celle du contrôle. Ce test vient compléter les essais antimicrobiens réalisés par la méthode des disques ou la méthode des puits. Le protocole suivi consiste à déterminer la densité optique (DO) après et avant incubation de chaque tube contenant la suspension de la molécule à tester.

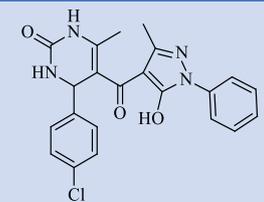
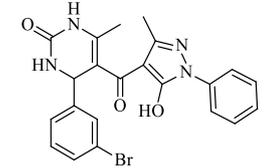
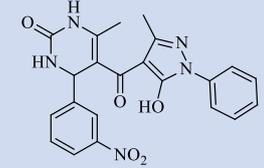
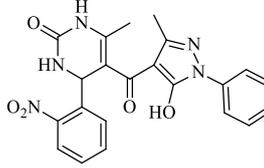
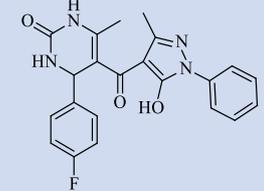
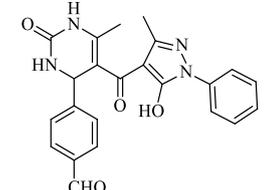
$$\text{Inhibition \%} = \frac{(\text{DO Blanc} - \text{DO Echantillon})}{\text{DO Blanc}} \times 100$$

Les résultats obtenus sont présentés au tableau 13.

**Tableau 13:** Les valeurs des IC<sub>50</sub> des composés testés pour leur activité antibactérienne en μmol

Composé	Structure	<i>E. Coli</i> ATCC	<i>Staph. Aureus</i> ATCC
3		<b>9,1</b>	<b>7,2</b>
4		<b>2,25</b>	<b>1,09</b>
5		<b>0,58</b>	<b>0,33</b>

6		<b>1,30</b>	<b>0,87</b>
8		<b>1,88</b>	<b>0,97</b>
9		<b>2,50</b>	<b>1,80</b>
10		<b>0,87</b>	<b>2,10</b>
11		<b>5,13</b>	<b>4,90</b>
15		<b>&gt;100</b>	<b>76,12</b>
17		<b>95,2</b>	<b>85,50</b>
18		<b>&gt;100</b>	<b>88,62</b>
19		<b>80,30</b>	<b>72,40</b>

20		<b>0,80</b>	<b>0,67</b>
22		<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>
23		<b>3,38</b>	<b>3,91</b>
24		<b>2,53</b>	<b>4,26</b>
25		<b>0,59</b>	<b>0,73</b>
26		<b>34,04</b>	<b>15,24</b>

L'ensemble des résultats obtenus montre que la plupart des composés testés ont une activité antibactérienne et que la substitution du carbone 4 du noyau pyrimidinique par un phényle parasubstitué par un -Cl ou un -F ou métabasubstitué par groupe nitro ou hydroxyle a amélioré l'activité antibactérienne des composés **5**, **20**, **25**, **6** et **10**.

Nous constatons également que les composés souffrés sont plus actifs que les composés oxygénés. Les composés **5**, **20** et **25** se sont révélés être les composés les plus actifs.

## Conclusion

L'étude des activités biologiques des composés que nous avons synthétisés montre qu'ils possèdent une activité antioxydante relativement importante en comparaison avec celle

de la vitamine C, et que les dérivés desdihydropyrimidines portant en position *para* le 3-méthoxyphényle, le 3-hydroxyphényle, le 2-nitrophényle ou le 3-nitrophényle « **9**, **10**, **19**, **24** et **6** » ont présenté une meilleure activité antioxydante avec des IC<sub>50</sub> respectives de 5,3, 10,4, 10,6, 16,9 et 17,3 µg.

Cette étude a également montré que la majorité des composés que nous avons testés possèdent une activité antibactérienne et que la substitution du noyau pyrimidinique en position 4 par un phényle substitué en position *para* par un -Cl ou par un -F ou en position *mé*ta par groupe nitro ou hydroxyle a nettement amélioré l'activité antibactérienne des composés **5**, **20**, **25**, **6** et **10**.

D'une autre part, les composés à groupement thioxo présentent une activité antibactérienne généralement supérieure à celle des composés à groupement oxo. Les composés 10, 20 et 25 se sont révélés être les composés les plus actifs.

## Références Bibliographiques

1. Dabholkar, V., Badhe, K & Kurade, S. (2017). One-pot solvent free synthesis of dihydropyrimidinones using calcined Mg/Fe hydrotalcite catalyst. *Current Chemistry Letters*, 6(2), 77-90.
2. Kappe, C. O. (1993). 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, 49(32), 6937-6963.
3. Beck, B., Magnin-Lachaux, M., Herdtweck, E., Dömling, A. (2001). A novel three-component butenolide synthesis. *Organic letters*, 3(18), 2875-2878.
4. Biginelli, P. (1891). Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24(1), 1317-1319.
5. Matthews, J. M., Liotta, F., Hageman, W., Rivero, R. A., Westover, L., Yang, M., Demarest, K. (2004). Discovery of a dihydropyrimidine series of molecules that selectively mimic the biological actions of calcitonin. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(5), 1155-1159.
6. Holla, B. S., Rao, B. S., Sarojini, B. K., Akberali, P. M. (2004). One pot synthesis of thiazolidihydropyrimidinones and evaluation of their anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, 39(9), 777-783.
7. Yadlapalli, R. K., Chourasia, O. P., Perali, R. S. (2012). A facile one-pot synthesis of 2-thioxo-dihydropyrimidines and polyfunctionalized pyran derivatives as mimics of novel calcium channel modulators. *Tetrahedron Letters*, 53(49), 6725-6728.
8. Shaabani, A., Seyyedhamzeh, M., Maleki, A., Hajishaabanha, F. (2010). Diketene as an alternative substrate for a new Biginelli-like multicomponent reaction: one-pot synthesis of 5-carboxamide substituted 3, 4-dihydropyrimidine-2 (1H) ones. *Tetrahedron*, 66(23), 4040-4042.
9. Kappe, C. O. (2000). Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of Chemical Research*, 33(12), 879-888.
10. Gong, K., Wang, H., Wang, S., Ren, X. (2015).  $\beta$ -Cyclodextrin-propyl sulfonic acid: a new and eco-friendly catalyst for one-pot multi-component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidinones via Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 71(29), 4830-4834.
11. Benazzouz, A., Makhoulfi-Chebli, M., Khatir-Hamdi, N., Boutemour-Khedis, B., Silva, A. M., Hamdi, M. (2015). A facile synthesis of new coumarin-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones/thiones dyads. *Tetrahedron*, 71(23), 3890-3894.
12. Saher, L., Makhoulfi-Chebli, M., Dermeche, L., Boutemour-Khedis, B., Rabia, C., Silva, A. M., & Hamdi, M. (2016). Keggin and Dawson-type polyoxometalates as efficient catalysts for the synthesis of 3, 4-dihydropyrimidinones: experimental and theoretical studies. *Tetrahedron Letters*, 57(13), 1492-1496.

13. Treptow, T. G., Figueiró, F., Jandrey, E. H., Battastini, A. M., Salbego, C. G., Hoppe, J. B., Taborda, P. S., Rosa, S. B., Piovesan, L. A., D'oca, C. R.M., Russowsky, D., D'Oca, M. G. M., (2015). Novel hybrid DHPM-fatty acids: synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. *European journal of medicinal chemistry*, 95, 552-562.
14. Qiu, Y., Sun, H., Ma, Z., Xia, W. (2014). Efficient, stable, and reusable Lewis acid–surfactant-combined catalyst: One-pot Biginelli and solvent-free esterification reactions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 392, 76-82.
15. Kour, G., Gupta, M., Paul, S., Gupta, V. K. (2014). SiO<sub>2</sub>–CuCl<sub>2</sub>: An efficient and recyclable heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 392, 260-269.
16. Nishimura, Y., Kikuchi, H., Kubo, T., Gokurakuji, Y., Nakamura, Y., Arai, R., Yuan, B., Sunaga, K., Cho, H., (2020). Synthesis of 6-unsubstituted 2-oxo, 2-thioxo, and 2-amino-3, 4-dihydropyrimidines and their antiproliferative effect on HL-60 cells. *Tetrahedron Letters*, 61(28), 151967.
17. Kambappa, V., Ganganahalli Kotturappa, C., Sheshachar Manjunath, R., Doddakunche Shivaramu, P. (2020). Biginelli-type reaction: Efficient synthesis of 5-unsubstituted 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones and thiones from gem-dibromomethylarenes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(9), 3475-3482.
18. Kolvari, E., Arab, A., Robati, M. (2020). Biginelli reaction catalyzed by elemental bromine as a novel Lewis acid catalyst, under mild conditions. *Eurasian Chemical Communications*, 2(8), 909-915.
19. Abd El-Dayem, N. S., Mostafa, M. A., Hassan, S. Y., Yacout, G. A., El Sadek, M. M. (2020). Synthesis: antioxidant and Antiproliferative Activities of Novel Quinazolinone Derivatives. *J. Appl. Chem*, 13, 49-64.
20. Konidala, S. K., Kotra, V., Danduga, R. C. S. R., Kola, P. K. (2020). Coumarin-chalcone hybrids targeting insulin receptor: Design, synthesis, anti-diabetic activity, and molecular docking. *Bioorganic chemistry*, 104, 104207.
21. Patil, A. D., Kumar, N. V., Kokke, W. C., Bean, M. F., Freyer, A. J., Brosse, C. D., Mai, S., Truneh, A., Carte, B., (1995). Novel alkaloids from the sponge *Batzella* sp.: inhibitors of HIV gp120-human CD4 binding. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(5), 1182-1188.
22. Kapoor, T. M., Mitchison, T. J. (2001). Eg5 is static in bipolar spindles relative to tubulin: evidence for a static spindle matrix. *The Journal of cell biology*, 154(6), 1125-1134.
23. Russowsky, D., Canto, R. F., Sanches, S. A., D'Oca, M. G., de Fátima, Â., Pilli, R. A., de Carvalho, J. E. (2006). Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. *Bioorganic chemistry*, 34(4), 173-182.

24. Winter, C. A., Risley, E. A., Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 111(3), 544-547.
25. Bahekar, S. S., Shinde, D. B. (2004). Synthesis and anti-inflammatory activity of some [4, 6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl]-acetic acid derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(7), 1733-1736.
26. Naidu, B. N., Sorenson, M. E., Patel, M., Ueda, Y., Banville, J., Beaulieu, F., Bollini, S., Dicker, I. B., Higley, H., Lin, Z., Pajor, L., Parker, D. D., Terry, B. J., Zheng, M., Martel, A., Meanwell, N. A., Krystal, M., Walker, M. A. (2015). Synthesis and evaluation of C2-carbon-linked heterocyclic-5-hydroxy-6-oxo-dihydropyrimidine-4-carboxamides as HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(3), 717-720.
27. Aly, H. M., Kamal, M. M. (2012). Efficient one-pot preparation of novel fused chromeno [2, 3-d] pyrimidine and pyrano [2, 3-d] pyrimidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 47, 18-23.
28. Rajanarendar, E., Reddy, M. N., Murthy, K. R., Reddy, K. G., Raju, S., Srinivas, M., Praveen, B., Rao, M. S. (2010). Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-methyl-3, 6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2, 3, 6, 10b-tetrahydro-1H-pyrimido [5, 4-c] quinolin-5-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(20), 6052-6055.
29. Kumar, B. P., Sankar, G., Baig, R. N., Chandrashekar, S. (2009). Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: a parallel synthesis and CoMSIA study. *European journal of medicinal chemistry*, 44(10), 4192-4198.
30. Attri, P., Bhatia, R., Gaur, J., Arora, B., Gupta, A., Kumar, N., Choi, E. H. (2017). Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities. *Arabian Journal of chemistry*, 10(2), 206-214.
31. Lee, O. S., Lee, H., Kim, H., Shin, H., Sohn, J. H. (2015). Copper-catalyzed aerobic cascade reaction for the conversion of 3, 4-dihydropyrimidine-2 (1H)-thiones to arylthiopyrimidines. *Tetrahedron*, 71(19), 2936-2944.
32. Singh, S., Schober, A., Gebinoga, M., Gross, G. A. (2009). Facile conversion of Biginelli 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-thiones to 2-(2-hydroxy-2-arylvinyl) dihydropyrimidines via Eschenmoser coupling. *Tetrahedron Letters*, 50(16), 1838-1843.
33. Memarian, H. R., Farhadi, A., Sabzyan, H. (2010). Ultrasound-assisted dehydrogenation of 5-acetyl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Ultrasonics sonochemistry*, 17(3), 579-586.
34. Putatunda, S., Chakraborty, A. (2014). A Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated simple and selective method for the alkylation and acylation of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-thiones. *Comptes Rendus Chimie*, 17(10), 1057-1064.

35. Singh, K., Arora, D., Poremsky, E., Lowery, J., Moreland, R. S. (2009). N1-Alkylated 3, 4-dihydropyrimidine-2 (1H)-ones: convenient one-pot selective synthesis and evaluation of their calcium channel blocking activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(5), 1997-2001.
36. Memarian, H. R., Soleymani, M. (2011). Ultrasound assisted dehydrogenation of 2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Ultrasonics sonochemistry*, 18(3), 745-752.
37. Zhang, F., Guo, L., Xu, S., Zhang, R. (2015). Preparation of nickel–aluminum-containing layered double hydroxide films by secondary (seeded) growth method and their electrochemical properties. *Langmuir*, 31(24), 6704-6712.
38. Hochstetter, C. (1842). Untersuchung über die Zusammensetzung einiger Mineralien. *Journal für praktische Chemie*, 27(1), 375-378.
39. San Román, M. S., Holgado, M. J. (2015). Intercalation of Phenylalanine, Isocoumarin and Ochratoxin A (OTA) into LDH's. *Open Journal of Inorganic Chemistry*, 5(03), 52.
40. Li, T., Miras, H. N., Song, Y. F. (2017). Polyoxometalate (POM)-layered double hydroxides (LDH) composite materials: design and catalytic applications. *Catalysts*, 7(9), 260.
41. Cavani, F., Trifiro, F., Vaccari, A. (1991). Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications. *Catalysis today*, 11(2), 173-301.
42. Sarijo, S. H., Ghazali, S. A. I. S. M., Hussein, M. Z., Ahmad, A. H. (2015). Intercalation, physicochemical and controlled release studies of organic-inorganic–herbicide (2, 4, 5 trichlorophenoxy butyric acid) nanohybrid into hydrotalcite-like compounds. *Materials Today: Proceedings*, 2(1), 345-354.
43. Li, T., Zhang, W., Chen, W., Miras, H. N., Song, Y. F. (2018). Layered double hydroxide anchored ionic liquids as amphiphilic heterogeneous catalysts for the Knoevenagel condensation reaction. *Dalton Transactions*, 47(9), 3059-3067.
44. Lal, J., Sharma, M., Gupta, S., Parashar, P., Sahu, P., Agarwal, D. D. (2012). Hydrotalcite: a novel and reusable solid catalyst for one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidinones and mechanistic study under solvent free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 352, 31-37.
45. Ueno, S., Yoshida, K., Ebitani, K., Kaneda, K. (1998). Hydrotalcite catalysis: heterogeneous epoxidation of olefins using hydrogen peroxide in the presence of nitriles. *Chemical Communications*, (3), 295-296.
46. Fang, W., Chen, J., Zhang, Q., Deng, W., Wang, Y. (2011). Hydrotalcite-supported gold catalyst for the oxidant-free dehydrogenation of benzyl alcohol: studies on support and gold size effects. *Chemistry–A European Journal*, 17(4), 1247-1256
47. Lacko, A. G., Sabnis, N. A., Nagarajan, B., McConathy, W. J. (2015). HDL as a drug and nucleic acid delivery vehicle. *Frontiers in pharmacology*, 6, 247.

- 48.** Benício, L. P. F., Silva, R. A., Lopes, J. A., Eulálio, D., Santos, R. M. M. D., Aquino, L. A. D., Tronto, J. (2015). Layered double hydroxides: nanomaterials for applications in agriculture. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, 39, 1-13.
- 49.** Dib, M., Moutcine, A., Ouchetto, H., Ouchetto, K., Chtaini, A., Hafid, A., & Khouili, M. (2021). Novel synthesis of  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@ Mg/Al-CO<sub>3</sub>-LDH nanocomposite for rapid electrochemical detection of p-nitrophenol. *Inorganic Chemistry Communications*, 131, 108788.
- 50.** Kokilavani, S., Syed, A., Thomas, A. M., Elgorban, A. M., Bahkali, A. H., Marraiki, N., Khan, S. S. (2021). Development of multifunctional Cu sensitized Ag-dextran nanocomposite for selective and sensitive detection of mercury from environmental sample and evaluation of its photocatalytic and anti-microbial applications. *Journal of Molecular Liquids*, 321, 114742.
- 51.** Vizcaíno, A. J., Arena, P., Baronetti, G., Carrero, A., Calles, J. A., Laborde, M. A., Amadeo, N. (2008). Ethanol steam reforming on Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts: Effect of Mg addition. *International Journal of Hydrogen Energy*, 33(13), 3489-3492.
- 52.** Bellotto, M., Rebours, B., Clause, O., Lynch, J., Bazin, D., Elkaïm, E. (1996). A reexamination of hydrotalcite crystal chemistry. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(20), 8527-8534.
- 53.** Marci, G., Palmisano, L. (Eds.). (2019). Heterogeneous Photocatalysis: Relationships with Heterogeneous Catalysis and Perspectives.
- 54.** Gelin, S., Chantegrel, B., & Nadi, A. I. (1983). Synthesis of 4-(acylacetyl)-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ones from 3-acyl-2H-pyran-2, 4 (3H)-diones. Their synthetic applications to functionalized 4-oxopyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(22), 4078-4082.

**PARTIE II :**

**SYNTHESE DES DERIVES DE LA  
PYRAZOLOQUINOLEINE**

## **CHAPITRE I :**

### **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA PYRAZOLOQUINOLINE**

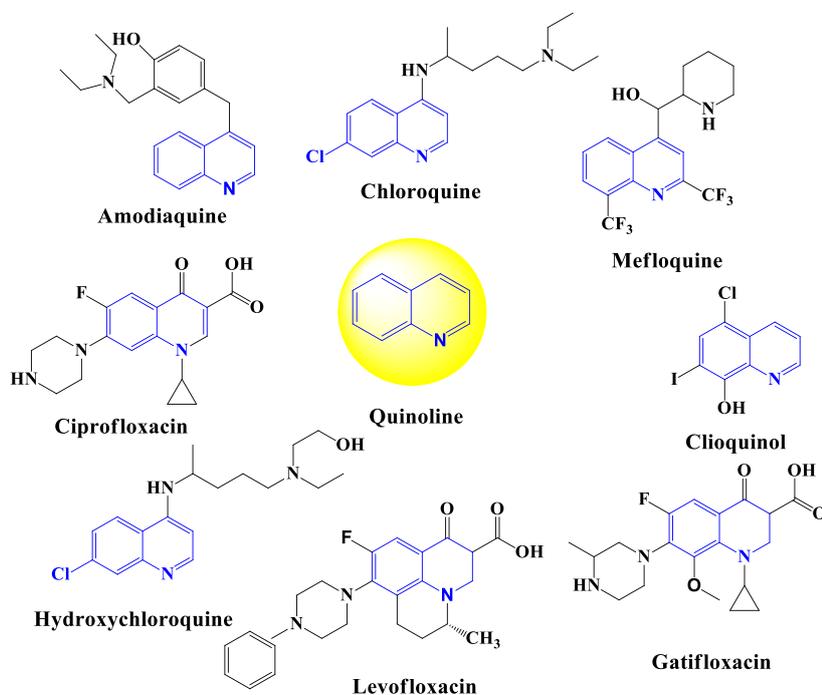
## Introduction

La quinoléine a été obtenue pour la première fois par Runge en 1834<sup>1</sup> et constitue l'un des composés hétérocycliques préférés pour son abondance et son caractère inoffensif dans les produits naturels biologiquement actifs ainsi que pour sa simplicité de synthèse par des méthodes classiques (Figure 24). Depuis cette époque, la quinoléine et ses dérivés sont devenus importants en raison de leur présence dans de nombreux composés bioactifs (Figure 24)<sup>1-2</sup>.

Par ailleurs, du fait de leurs activités biologiques et pharmacologiques potentielles, les composés hétérocycliques des quinoléines sont largement utilisés dans la conception de médicaments en tant que principes actifs, par exemple la chloroquine, la quinine, la méfloquine<sup>7-9</sup>. Le système cyclique à base de quinoléine est l'un des plus hétérocycliques dans les domaines de la médecine et de l'industrie pharmaceutique, il présente diverses activités pharmacologiques et biologiques telles que antituberculeuse<sup>10</sup>, antibactérienne<sup>11-13</sup>, antituberculeuse<sup>14</sup>, anticancéreuse<sup>15,16</sup>, antipaludique<sup>17</sup>, anti-inflammatoire<sup>18</sup>. Didier Raoult et al<sup>19</sup> ont décrit une application soutenant l'hypothèse selon laquelle la chloroquine pourrait améliorer le résultat clinique des patients infectés par le SRAS-CoV-2 en utilisant la chloroquine à base de quinoléine comme antiviral potentiel.

De plus, il a été rapporté récemment que la chloroquine, en tant que médicament antiviral, inhibait le CoV-2 du SRAS in vitro et il a été suggéré que ces médicaments soient évalués chez des patients humains souffrant de COVID-19<sup>20</sup>. En outre, de nombreuses méthodologies dans la chimie de la quinoléine ont révélé que les nouveaux composés hétérocycliques contenant de la quinoléine sont des précurseurs importants de médicaments prometteurs dans le domaine de la chimie thérapeutique (figure 24).

Les structures des dérivés de la quinoléine, qui ont jusqu'à présent prouvé leurs activités biologiques, ont encouragé les chimistes et les biologistes à rechercher de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

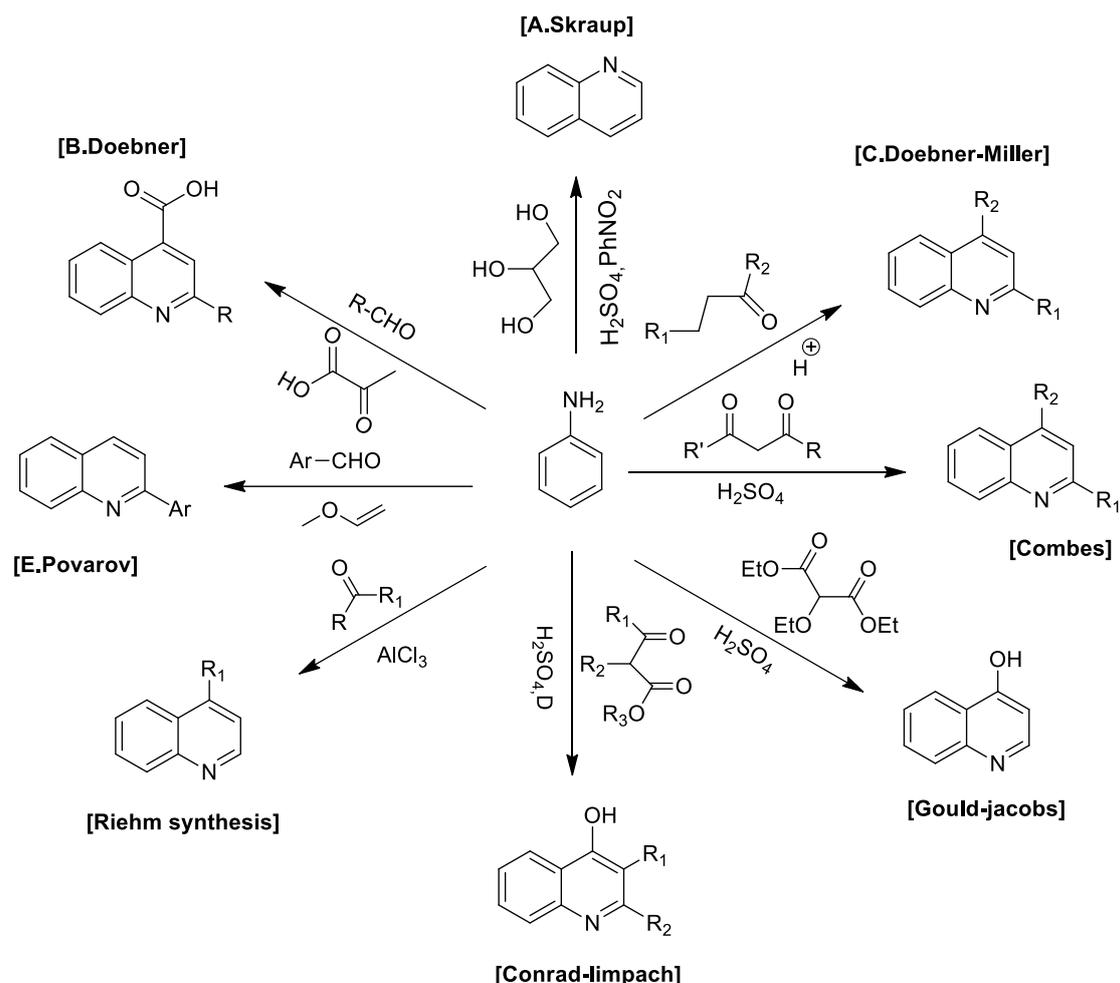


**Figure 24:** Structure de certains principes actifs des médicaments à base de dérivés de la quinoléine.

## I. Quinoléine : Synthèse, réactivité et activités biologiques

### A. Synthèse de la quinoléine à partir de l'aniline et de ses dérivés

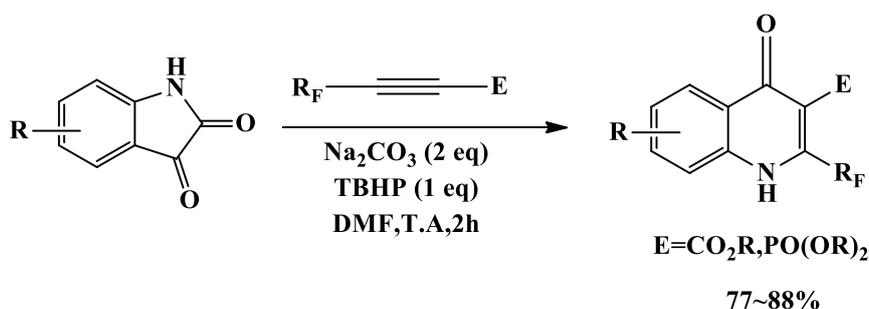
La synthèse du cycle quinoléine pourrait être réalisée par diverses réactions classiques telles que la réaction de Combes, la réaction de Skraup, la réaction de Conrad-Limpach, la réaction de Povarov, la réaction de Doebner Miller, la réaction de Gould-Jacobs et la réaction de Riehm (figure 25). Ces réactions utilisent de l'aniline comme précurseur pour la synthèse du noyau de quinoléine.



**Figure 25:** Diverses réactions de synthèse de dérivés de la quinoléine

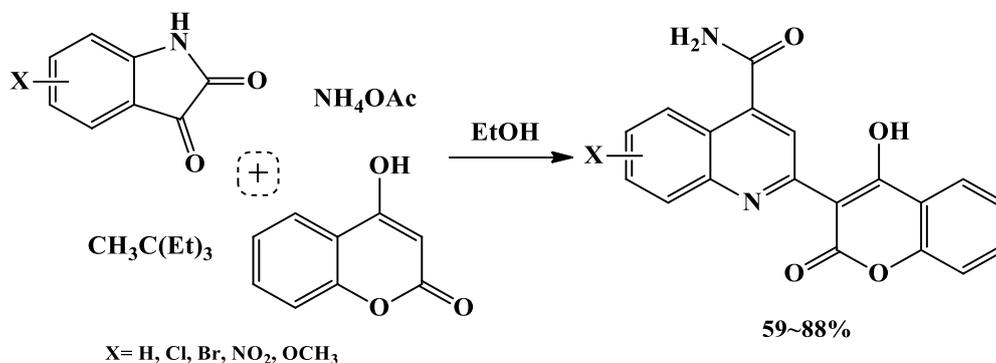
De même, la synthèse du cycle quinoléine pourrait être réalisée à partir de l'isatine par la réaction de Pfitzinger. En effet, la littérature révèle l'importance du cycle de l'isatine comme précurseur synthétique des composés des N-hétérocycles.

Récemment, Wu et ses collaborateurs <sup>22</sup> ont décrit la synthèse des quinolones fluoroalkylées en faisant réagir des fluoroalk-2-ynoates et des dérivés d'isatine, par addition de Michael, en présence de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans le DMF à température ambiante (schéma 49).



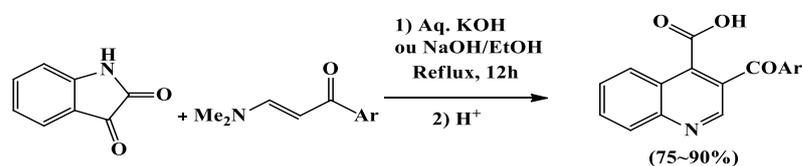
**Schéma 49**

Kalurazi et al <sup>23</sup> ont rapporté la synthèse des 2-pyronylquinoléine-4-carbamides par condensation des isatines, de l'acétate d'ammonium, de l'orthoacétate de triéthyle et de la 4-hydroxycoumarine) via la réaction de Pfitzinger. La réaction est effectuée dans l'éthanol 80 °C, les produits attendus ont été obtenus avec des rendements variant entre 59 et 88% .



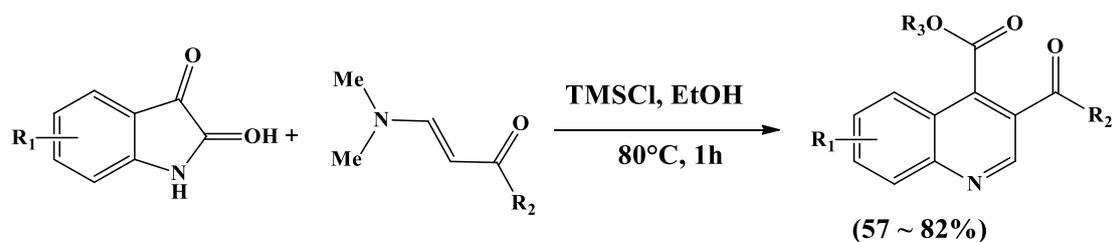
**Schéma 50**

En 2016 Elghamry et Al-Faiyz et al <sup>24</sup> ont publié une autre synthèse sélective des acides 3-quinoléinecarboxyliques par la réaction de l'isatine avec les énamines dans l'eau (schéma 51). Le rendement élevé associé à la pureté des produits rend cette méthode plus intéressante que les méthodes décrites précédemment pour la synthèse du cycle de la quinoléine.



**Schéma 51**

Zhou et al <sup>25</sup> ont décrit un processus de synthèse efficace et facile des esters/acides quinoléine-4-carboxyliques à partir de N,N-diméthylénaminones et d'isatines via la réaction de Pfitzinger. La réaction a été réalisée en présence de TMSCl, dans de l'éthanol et elle a conduit aux produits souhaités avec des rendements allant de 57 à 82% (schéma 52).



**Schéma 52**

## 1. Nouvelles méthodes pour la synthèse de la quinoléine

Zou et al <sup>25</sup> ont développé une stratégie simple pour accéder aux diverses 2-aryl(alkyl)-3-acylquinoléines et 3-arylquinoléines en utilisant des anthraniles et des 1,3-dicétones ou des aldéhydes (schéma 53). Par un système catalytique au cuivre, ce protocole se caractérise par des rendements élevés et une large gamme de substrats.

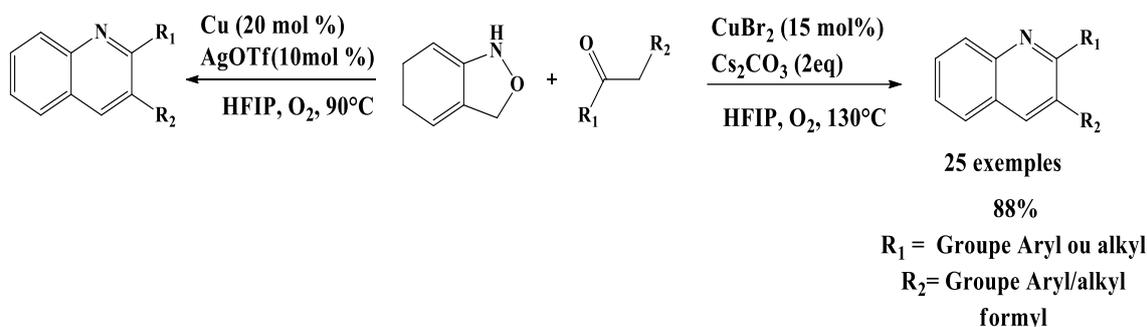


Schéma 53

Gao et al <sup>26</sup> ont décrit une méthode efficace pour la synthèse des dérivés de la quinoléine-4-carboxamides en utilisant l'iode comme catalyseur (schéma 54). L'utilisation d'un oxydant supplémentaire ou d'un catalyseur métallique n'était pas nécessaire.

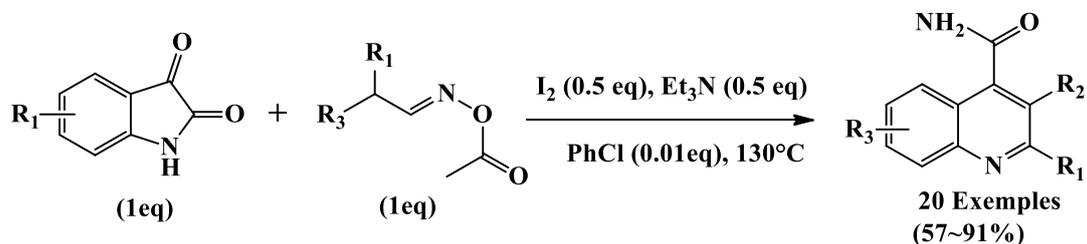


Schéma 54

Waqar et Bao<sup>27</sup> ont également décrit la synthèse des dérivés de la quinoléine, qui ont été obtenus avec des rendements allant de bons à excellents, par la réaction de cyclisation des N-alkylanilines avec des alcynes ou des alcènes en présence de catalyseurs acides et sans métal sans solvant (schéma 55).

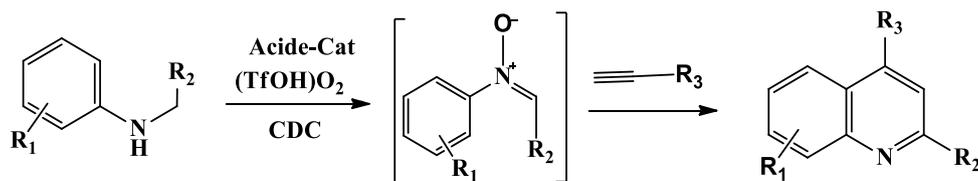
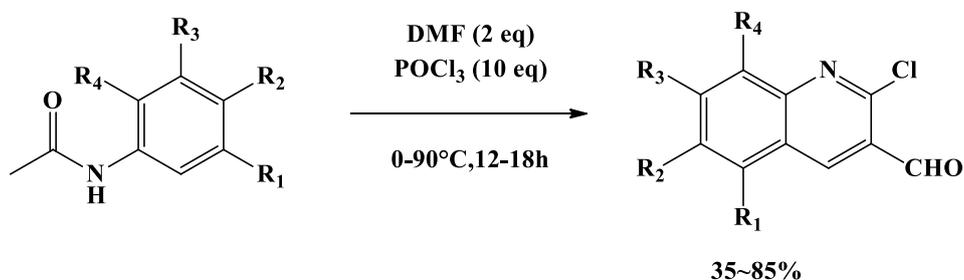


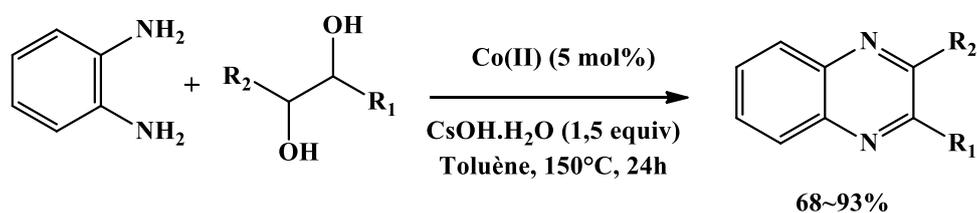
Schéma 55

Kumar et ses collaborateurs <sup>28</sup> ont développé une approche pratique pour la synthèse de nouveaux dérivés de la quinoléine en présence du POCl<sub>3</sub> et du DMF (schéma 56). L'approche présente de nombreux avantages, « une grande diastéréosélectivité, un large éventail de substrats, une tolérance élevée des groupes fonctionnels, un traitement simplifié et une procédure de purification facile », accompagnée d'un bon rendement.



**Schéma 56**

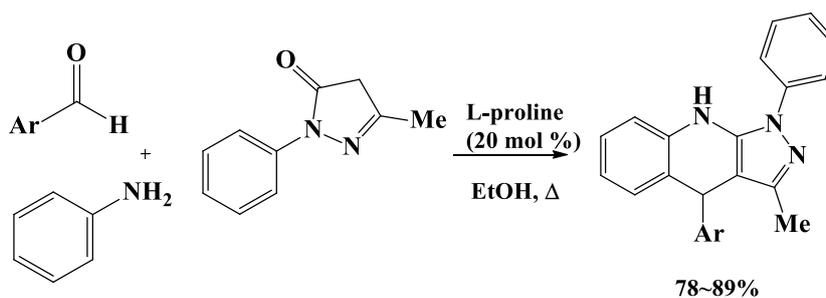
Shee et al <sup>29</sup> ont montré que le complexe Co(II) (schéma 57) catalyse efficacement la synthèse des 2-alkylaminoquinoléines et de diverses quinoxalines par couplage déshydrogénant des diols vicinaux avec l'o-phénylènediamines.



**Schéma 57**

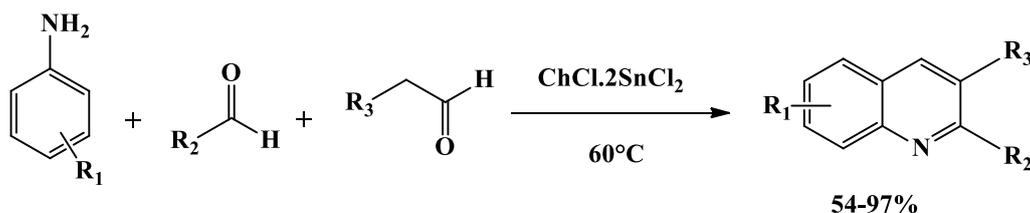
## 2. Synthèse multicomposant de la quinoléine substituée

Hegde et Shetty ont développé une synthèse efficace et facile de 1H-pyrazolo [3, 4-b]quinoléines « one-pot » et multicomposant, en utilisant la L-proline comme organocatalyseur (schéma 58) <sup>6</sup>. Cette synthèse se fait par une condensation d'aniline, d'aldéhydes aromatiques et de 5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, et elle a fourni des rendements importants de produits dans des temps de réaction courts.



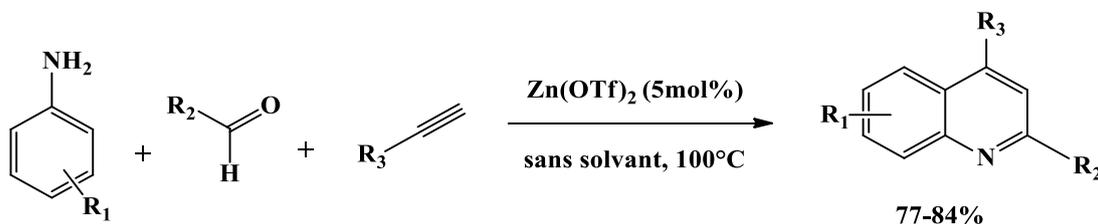
**Schéma 58**

Shahabi et Tavakol<sup>30</sup> ont décrit la synthèse d'une série de dérivés de la quinoléine par une synthèse en « one-pot » à trois composants utilisant le solvant eutectique à base de chlorure de choline et de chlorure d'étain(II) (ChCl-2SnCl<sub>2</sub>) (schéma 59). La réaction a été réalisée sans catalyseur et sans solvant toxique et peut donc être classée comme une méthode verte. Il s'agit d'une approche simple pour la préparation de dérivés de la quinoléine à 60 °C en 2 à 3h avec des rendements bons à élevés (54-97%).



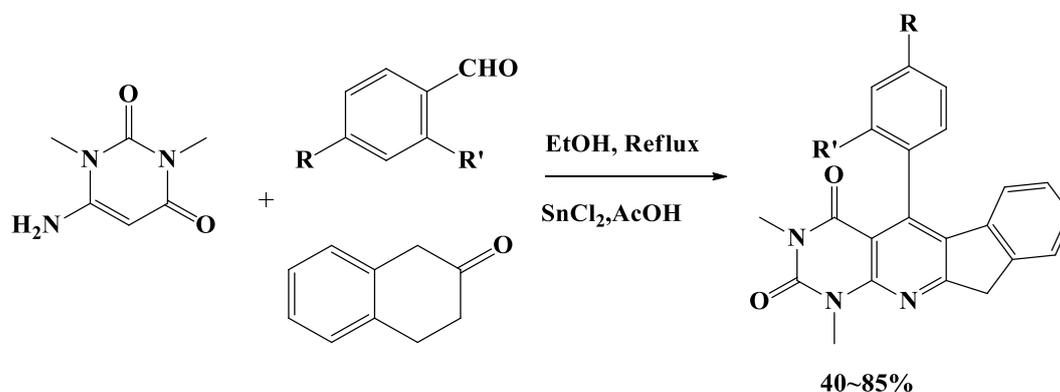
**Schéma 59**

Sarode et al.<sup>31</sup> ont développé une méthode efficace pour la préparation de quinoléines, substituées par des aryles et des alkyles, par des réactions de couplage à trois composants entre un alcyne, une amine et un aldéhyde en présence du triflate de zinc (II) à 100 °C (Schéma 60). Cette stratégie n'utilise aucun solvant, et les 2,3-dialkylquinoléines souhaitées sont obtenus avec des rendements allant de 77 à 84%.



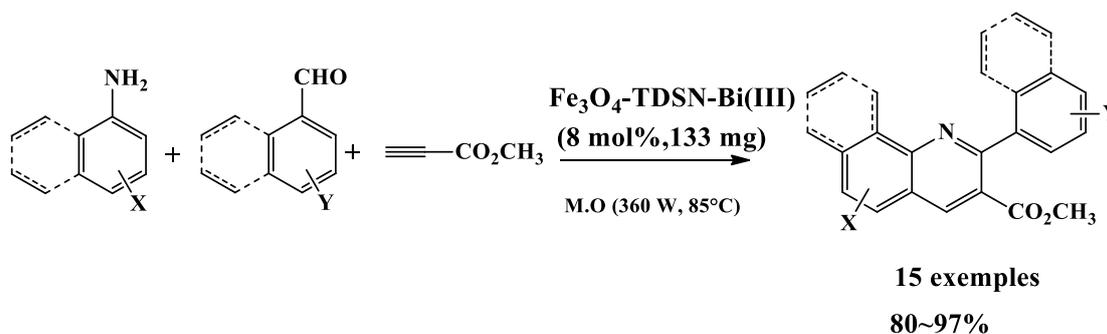
**Schéma 60**

En 2017, le groupe S. Manickam a découvert une réaction inattendue de domino à « one-pot » catalysée par  $\text{SnCl}_2$  pour la synthèse des tétrahydrobenzo[f]pyrimido[4,5-b]quinolones. Ces dernières ont été préparées en utilisant du 6-amino-1,3-diméthyluracile, un aldéhyde substitué, une cétone en présence d'une quantité catalytique du  $\text{SnCl}_2$  (schéma 61)<sup>32</sup>. Les produits attendus ont été obtenus en peu de temps avec des rendements élevés.



**Schéma 61**

Asadi et al<sup>33</sup> ont décrit la synthèse des dérivés de la quinoléine, par une réaction en « one-pot » à trois composants, à partir d'une arylamines, d'un arylaldéhyde et du propiolate de méthyle en présence du  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-TDSN-Bi(III)}$  comme catalyseur hétérogène. Les réactions sont effectuées sous irradiation par micro-ondes et dans des conditions sans solvant (schéma 62).



**Schéma 62**

Chi et ses collaborateurs<sup>34</sup> ont mis au point une réaction efficace à trois composants catalysée par  $\text{CuOTf}$  pour la synthèse des dérivés de la quinolone. La réaction a été effectuée dans le dichloroéthane à 120 °C pendant 8 h et les produits attendus ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 83 % (schéma 63). Cette nouvelle stratégie a montré une bonne régiosélectivité lors de l'utilisation des substrats non symétriques.

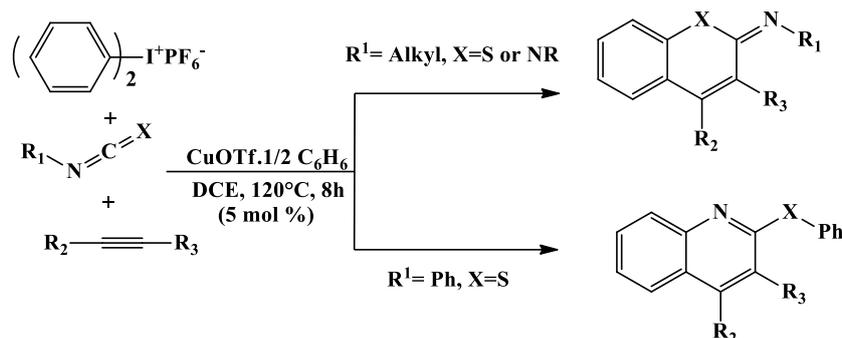


Schéma 63

### 3. Synthèse assistée par micro-ondes de la quinoléine fonctionnalisée

Patel et ses collaborateurs<sup>35</sup> ont rapporté la synthèse assistée par micro-ondes d'une série de N-(carbamothioyl substitué)-2,4-diméthylquinoléine-3-carboxamide (schéma 64). En outre, les nouveaux composés synthétisés ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 83% au bout de quelques minutes (3~8min).

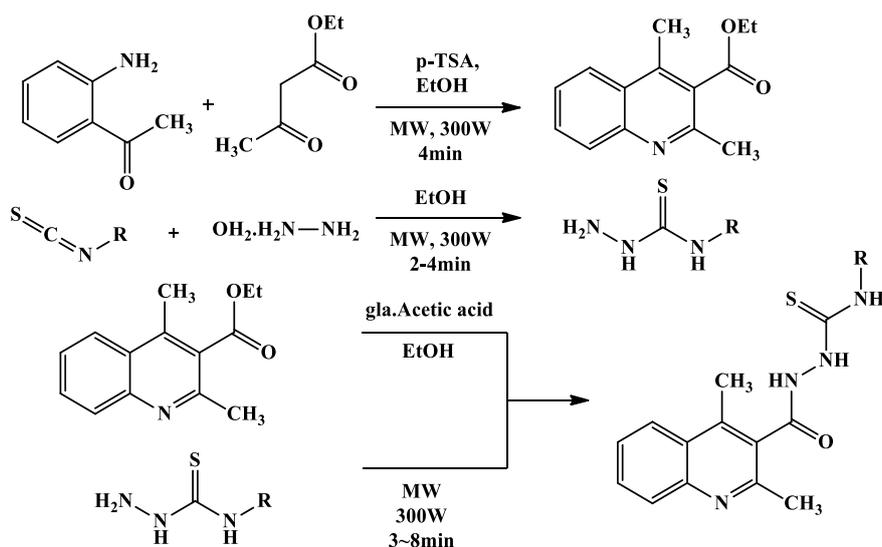


Schéma 64

Xiaoyi Yue et al.<sup>36</sup> ont rapporté la réaction séquentielle à trois composants assistés par micro-ondes de l'homophthalonitrile, d'aldéhyde salicylique et du pyrrole en milieu basique (Schéma 65). Les molécules cibles ont été obtenues avec des rendements variant entre 45-67%.

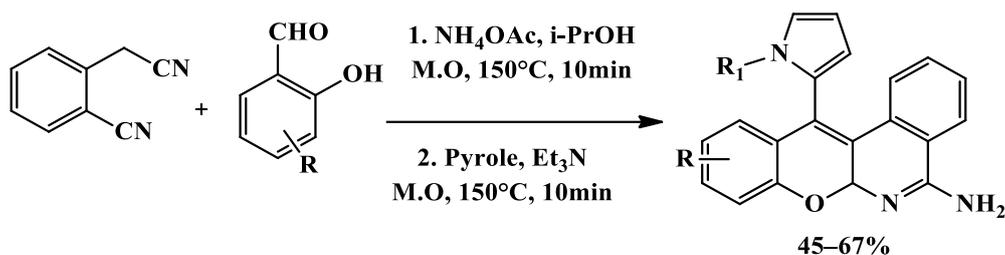


Schéma 65

Syed et al <sup>37</sup> ont développé une synthèse efficace et écologique, assistée par micro-ondes, des quinolones substituées par réaction de Knoevenagel entre des 2-aminoarylcétones substituées, des composés méthyléniques actifs et en présence de L-proline comme catalyseur (schéma 66). Les produits attendus sont obtenus avec un bon rendement en un temps de réaction court.

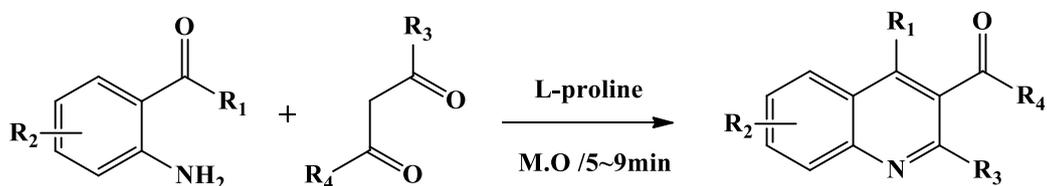


Schéma 66

Pallavi et al <sup>38</sup> ont décrit une méthode verte pour la synthèse des dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique, en utilisant l'eau comme solvant et l'irradiation par micro-ondes comme source de chaleur (Schéma 67). Les produits obtenus ont été isolés avec de bons rendements.

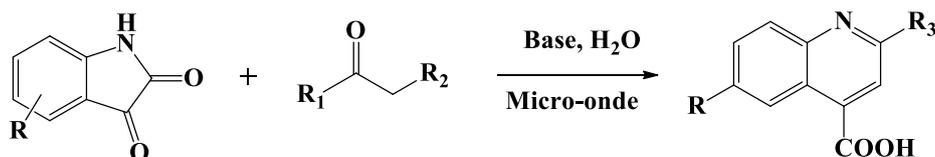
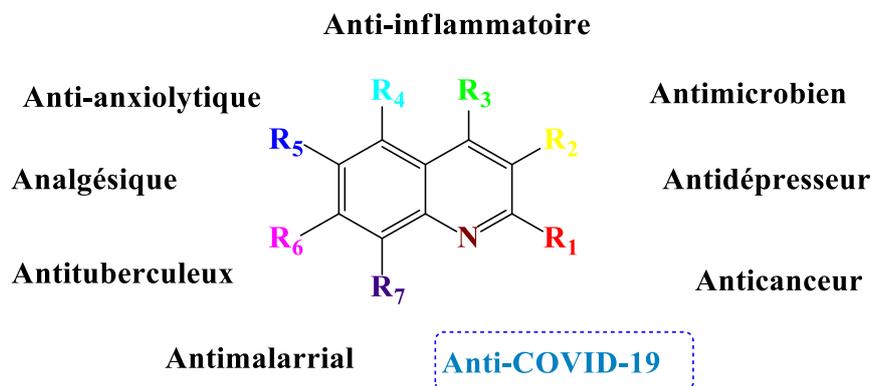


Schéma 67

#### 4. Réactivité des dérivés de la quinoléine

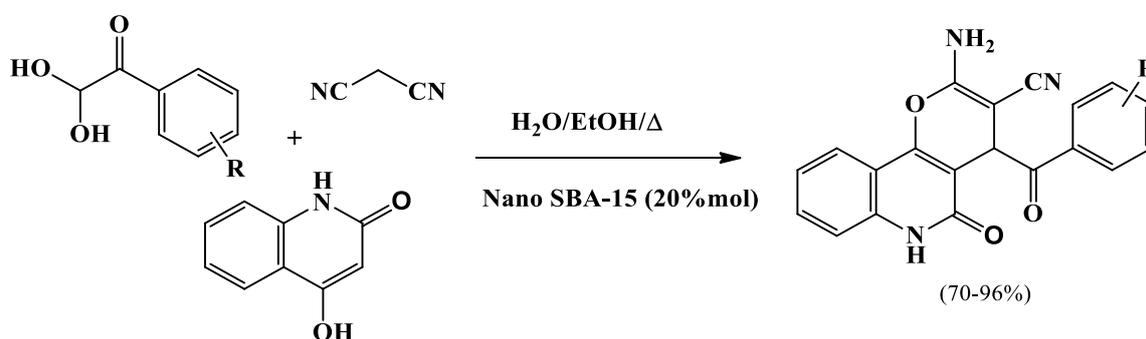
D'après la littérature, le noyau quinoléine peut être substitué à toutes les positions par des groupes fonctionnels différents, ce qui conduit à la formation de nouveaux produits à activités biologiques intéressantes <sup>39-42</sup>(figure 26). Ainsi, l'azote de la quinoléine peut ou non être substitué par différents groupes alkyles ou aryles. Les substituants  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_4$  peuvent être un groupe alkyle ou un groupe aromatique volumineux, et  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  (figure 25) peuvent également être des groupes fonctionnels (des halogènes, des liants d'alcènes, des

hydrazones, des dérivés d'amides, des dialkylaminés, des amino, . . .etc). Par la suite, plusieurs méthodes de synthèse des quinoléines N- ou C-substituées sont présentées ci-après.



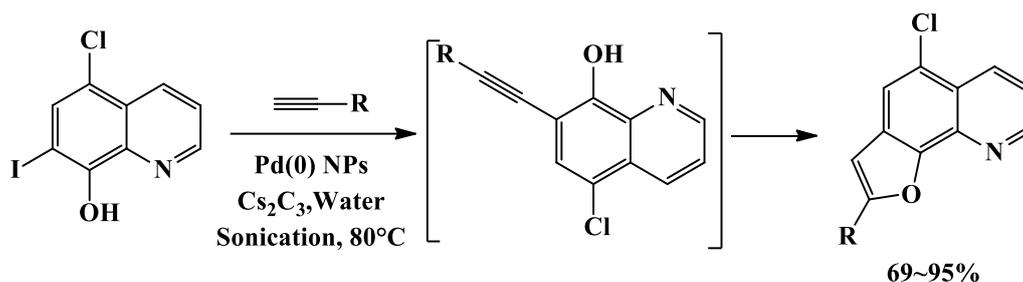
**Figure 26:** Activités biologiques des dérivés de la quinoléine

Khalafy et al.<sup>43</sup> ont développé une nouvelle approche en « one-pot » pour la réaction à trois composants des arylglyoxals, du malononitrile et de la 4-hydroxyquinoléine-2(1H)-one en présence de SBA-15 dans un mélange de solvants eau-ethanol à différentes températures. Les dérivés du 2-amino-4-aryl-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrano[3,2-c]quinoléine-3-carbonitrile (schéma 68) ont été obtenus avec des excellents rendements.



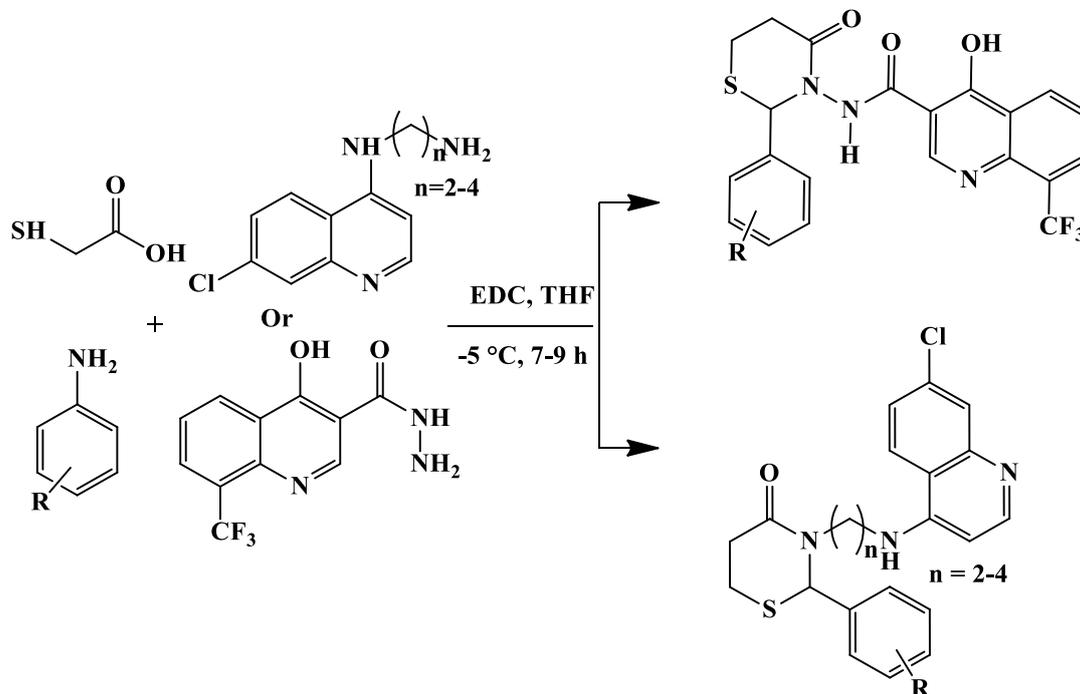
**Schéma 68**

Rammyani et al.<sup>44</sup> ont rapporté une méthodologie écologique pour la synthèse des furo[3,2 h]quinolones catalysée par le palladium (schéma 69). Leur protocole est basé sur le couplage croisé, domino-Sonogashira, catalysé par des Pd(0)NPs et sur la réaction de cyclisation intramoléculaire ultérieure en milieu aqueux. Le catalyseur peut être recyclé cinq fois sans perte significative d'activité catalytique.



**Schéma 69**

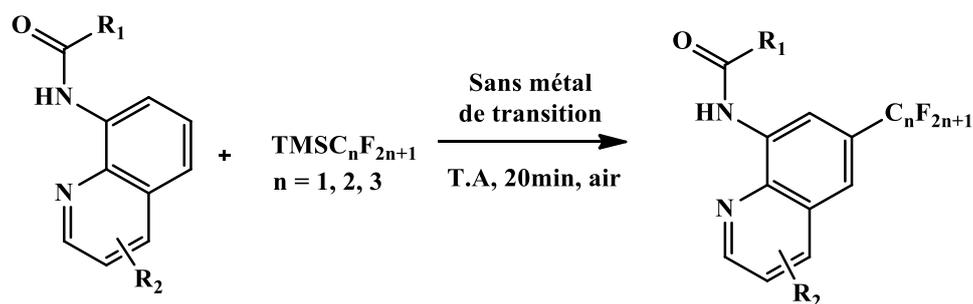
Umamatheswarria et Sankar <sup>45</sup> ont effectué la synthèse d'une nouvelle série de dérivés de 3-hydroxy-N-(4-oxo-2-phényl-1,3-thiazinan-3-yl)-8-(trifluorométhyl)quinoléine-2-carboxamide. Ces dérivés ont été synthétisés, par cyclo-condensation en « one-pot » à trois composants de 3-(trifluorométhyl)aniline avec du malonate du diéthyle et d'éthoxyméthylène. La cyclisation thermique ultérieure en milieu biphenyle : biphenyloxyde (3:7) a donné l'ester 4-hydroxyquinoléine-3-carboxylique, qui par condensation avec de l'hydrazine en milieu alcoolique a conduit à la formation de l'hydrazide de l'acide 4-hydroxy-7-trifluorométhyl-quinoléine-3-carboxylique (schéma 70).



**Schéma 70**

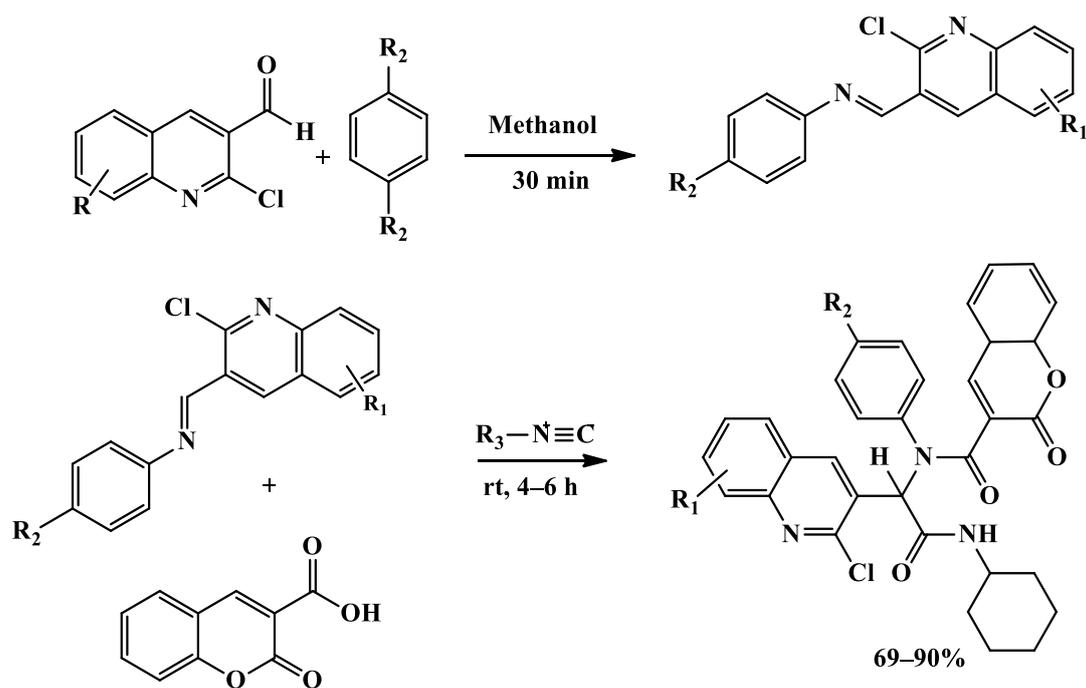
Zhang et Xu <sup>46</sup> ont développé une méthode facile et efficace pour la synthèse des quinoléines perfluoroalkylées à température ambiante et sans catalyseur à base de métal de

transition (schéma 71). Les composés cibles ont été obtenus avec des bons rendements. Cette synthèse est caractérisée par un temps de réaction court.



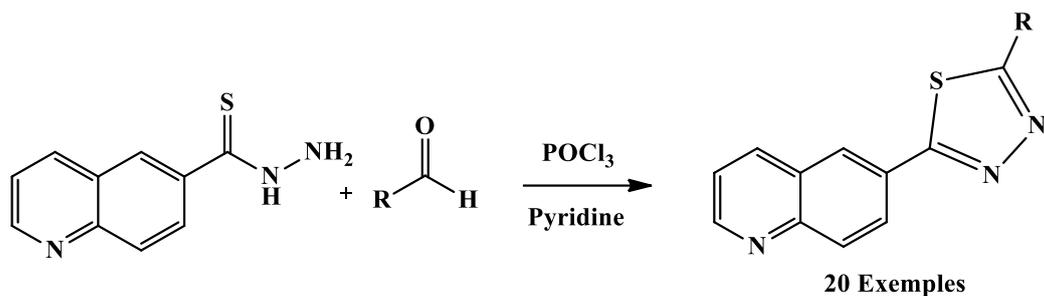
**Schéma 71**

Taheri et al.<sup>47</sup> ont rapporté une synthèse efficace de nouvelles charpentes coumarine-quinoléine par réaction Ugi à température ambiante (Schéma72). Les avantages de leur protocole sont : des rendements bons à excellents (69-90%), des conditions de réaction douces et des matériaux de départ peu coûteux.



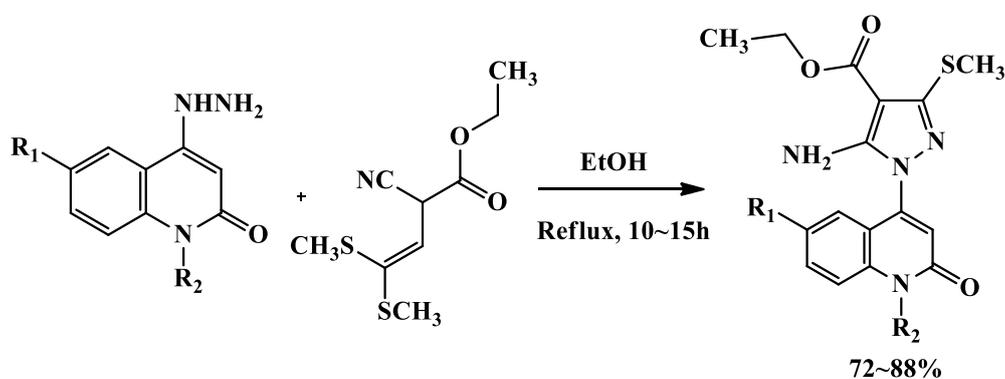
**Schéma 72**

Almandil et al.<sup>48</sup> ont rapporté la synthèse du thiadiazole à base de quinoléine par condensation de quinoléine-6-carbothiohydrazide et de divers acides aromatiques en présence de  $\text{POCl}_3$  et de la pyridine et à reflux pendant 4-6h (schéma73).



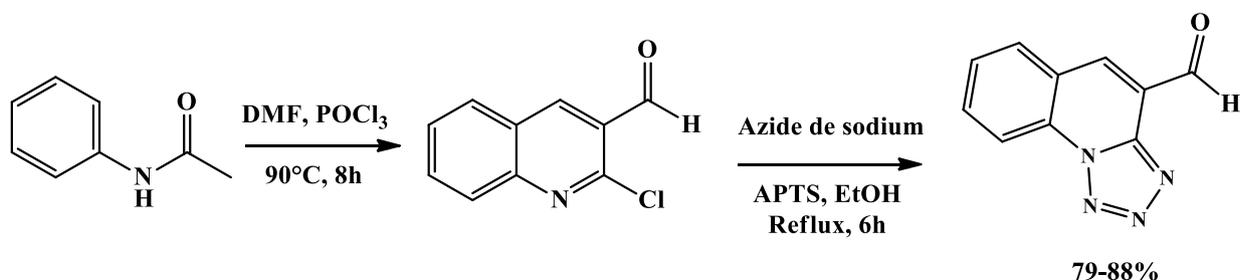
**Schéma 73**

Le groupe Aley et Stefan <sup>49</sup> a signalé la synthèse de nouveaux dérivés de quinoléine-2-one-pyrazole par condensation des quinoléone-hydrazines avec du 2-cyano-3,3-bis(méthylthio)propénoate d'éthyle dans l'EtOH (schéma 74). Cette méthode permet d'obtenir des composés cibles avec des bons rendements.



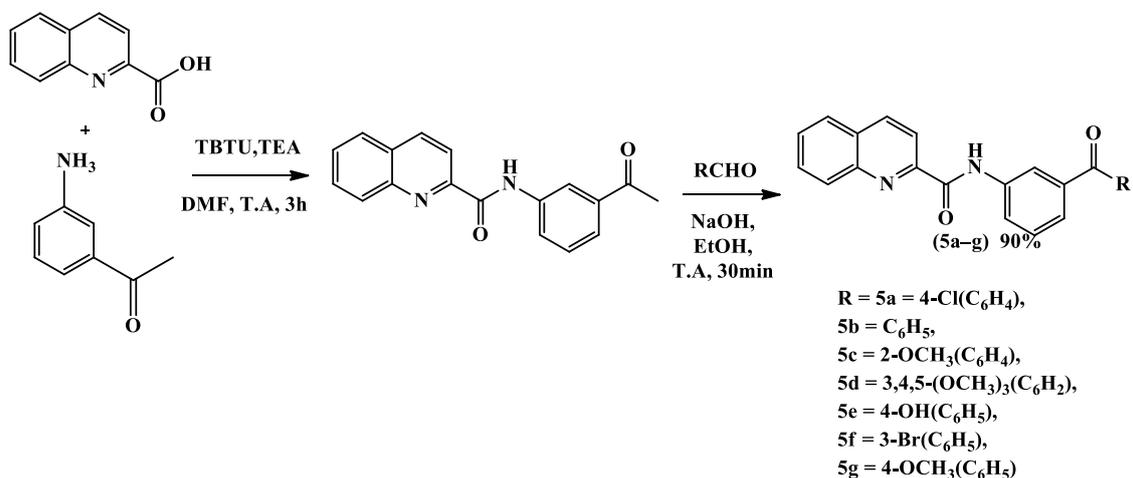
**Schéma 74**

Nagaraju et ses collaborateurs <sup>50</sup> ont rapporté la synthèse d'une série de 1,2,3-triazoles à base de la tétrazolo[1,5-a]quinoléine, à partir d'acétaniline par la réaction de Vilsmeier-Haack, la condensation de Claisen-Schmidt et la réaction de Click 1,3-dipolaire (Schéma 75).



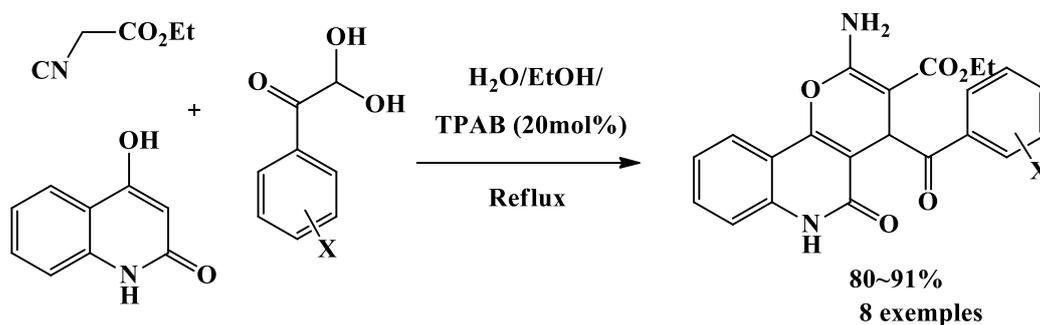
**Schéma 75**

Thirumurugan et al.<sup>51</sup> ont synthétisé une série de dérivés de chalcone à base du quinoléine-2-carboxamide par la réaction entre l'acide quinoléine-2-carboxylique et la 1-(3-aminophényl)éthanone, en utilisant du TBTU et du TEA dans du DMF à température ambiante (Schéma 76). Le rendement des produits attendus sont obtenus avec des excellents rendements.



**Schéma 76**

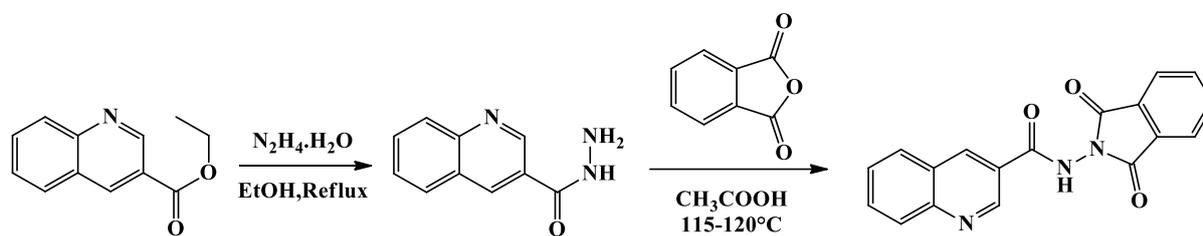
Marjani et al.<sup>52</sup> ont développé la synthèse d'une série de 2-amino-4-benzoyl-5-oxo-5,6-dihydro-4Hpyrano[3,2-c]quinoléine-3-carboxylates d'éthyle, par une réaction d'arylglyoxaux substitués, avec cyanoacétate d'éthyle et de 4-hydroxyquinoléine-2(1H)-one dans un mélange de solvants H<sub>2</sub>O/EtOH et en présence de bromure de térapylammonium comme catalyseur. Les produits désirés ont été formés avec de bons rendements (80~91%) (Schéma 77).



**Schéma 77**

Shabeeb et al.<sup>53</sup> ont synthétisé une série d'hydrazide-hydrazones d'acide 3-quinoléine carboxylique biologiquement actifs à partir d'hydrazide d'acide 3-quinoléine carboxylique et d'une variété d'aldéhydes (schéma 78). La première et la deuxième étape de cette synthèse ont

été effectuées respectivement dans l'EtOH au reflux et dans le CH<sub>3</sub>COOH à 120°C. Les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements modérés à bons.



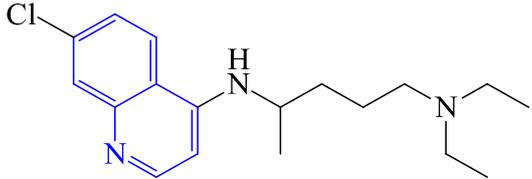
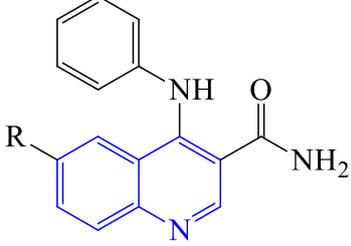
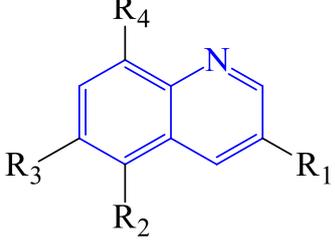
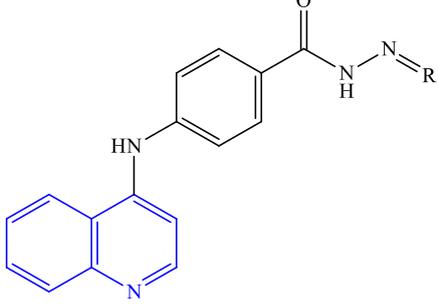
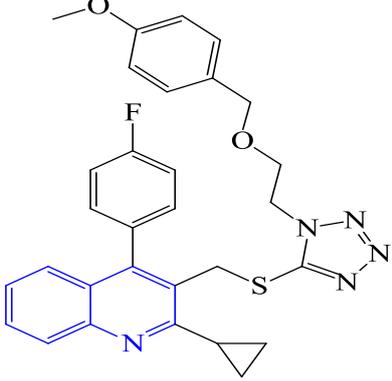
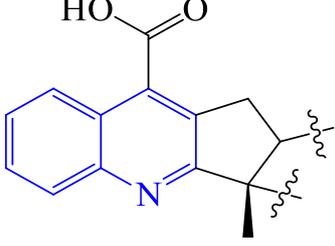
**Schéma 78**

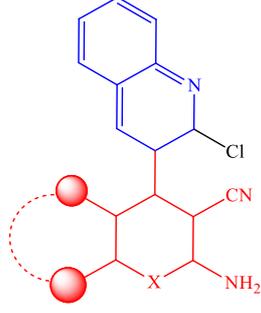
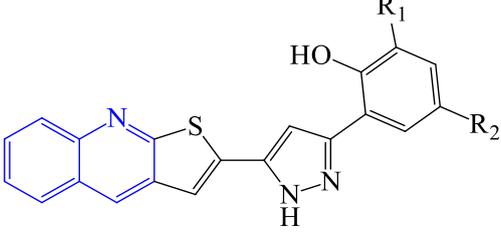
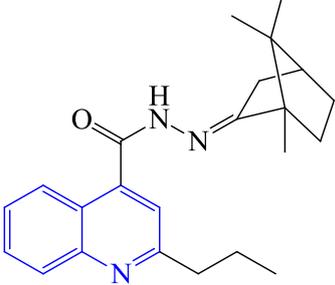
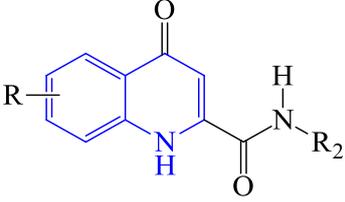
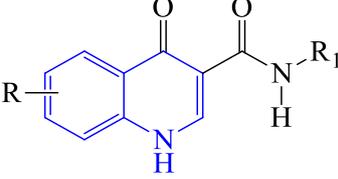
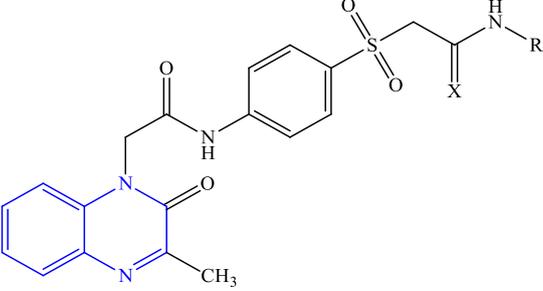
### 5. Activités biologiques des dérivés de la quinoléine

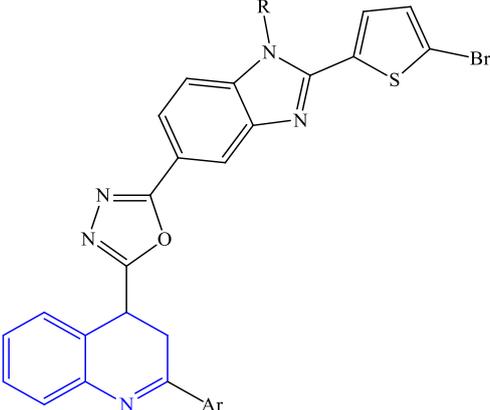
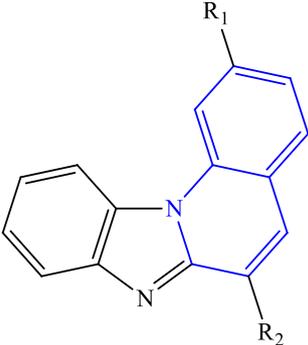
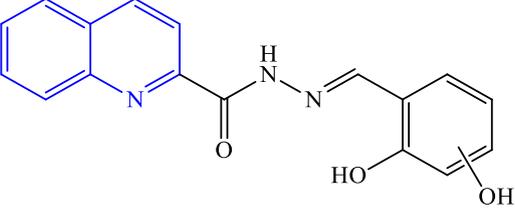
Récemment, des développements significatifs ont eu lieu dans le domaine des activités biologiques des composés à base de quinoléine<sup>54-55</sup>. Ces dernières constituent une classe fondamentale de molécules bioactives. Certaines de ces activités biologiques sont données dans le tableau 14.

**Tableau 14:** Exemples d'agents pharmacologiques contenant de la quinoléine

Auteurs	Structure	Activité biologique
Reddy <i>et al.</i> [56]	<p>Detailed description: A quinoline ring system with a chlorine atom at the 6-position and a 2-(2-chloro-1H-imidazol-5-yl)ethylamino group at the 2-position. The imidazole ring has a chlorine atom at the 4-position and an R group at the 5-position.</p>	Antiplasmodique / antipaludéen
Wong <i>et al.</i> [57]	<p>Detailed description: A quinoline ring system with trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) groups at the 6 and 8 positions. At the 2-position, there is a 1-hydroxy-2-(R-amino)ethyl group.</p>	

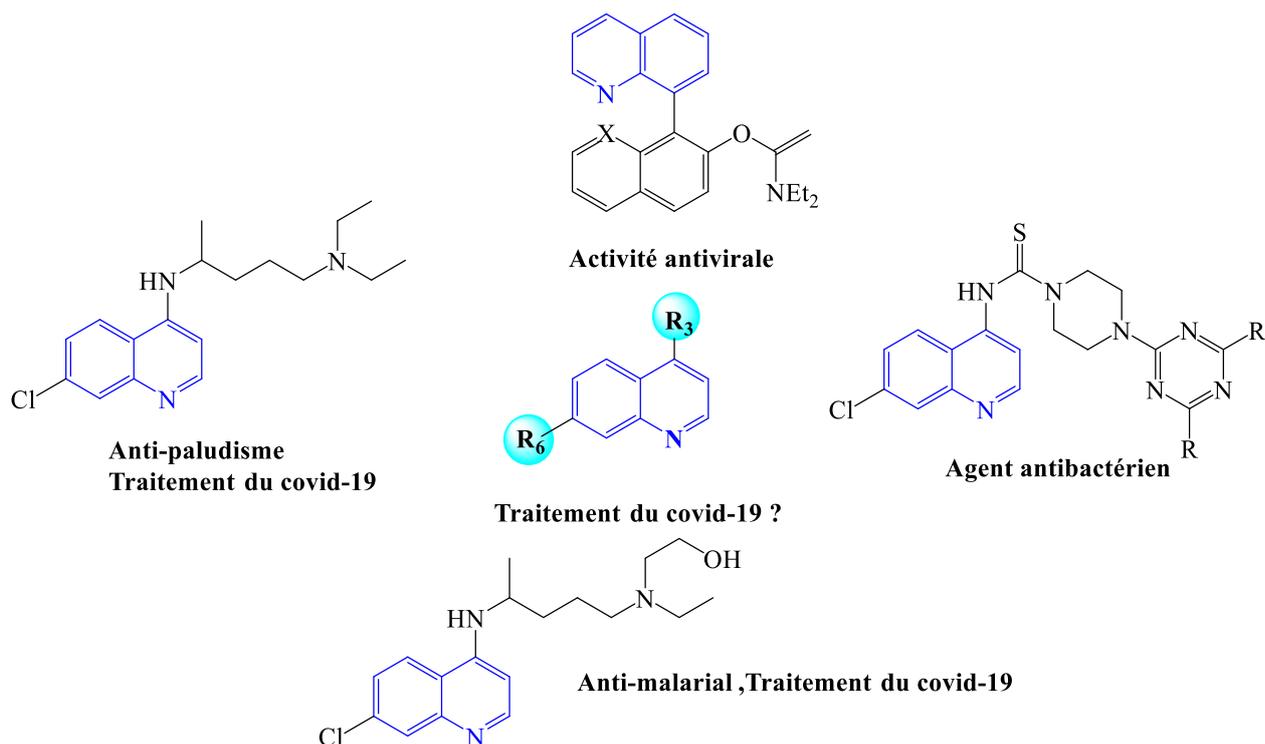
<p>Herraiz <i>et al.</i> [58]</p>		<p>Anti-malaria</p>
<p>Aly <i>et al.</i> [68]</p>		
<p>Kul <i>et al.</i> [69]</p>		<p>Anticancéreux</p>
<p>Li <i>et al.</i> [70]</p>		
<p>Sureshkumar <i>et al.</i> [71]</p>		<p>Anti-inflammatoire</p>
<p>Yang <i>et al.</i> [72]</p>		<p>Antiproliférative</p>

<p>Massoud <i>et al.</i> [73]</p>		<p>Antitumorale</p>
<p>Mahajan <i>et al.</i> [74]</p>		<p>Antioxydant / Anti-inflammatoire</p>
<p>Olayinka <i>et al.</i> [75]</p>		<p>Antimicrobien</p>
<p>Alsayed <i>et al.</i> [76]</p>	 	<p>Anti-tuberculeux</p>
<p>Ibrahim <i>et al.</i> [77]</p>		

Bharadwaj <i>et al.</i> [78]		Anti-hyperglycémie/ Antidiabétique
Perin <i>et al.</i> [79]		Antiprolifératif, antibactérien et l'activité antivirale
Carlos Coa <i>et al.</i> [80]		Cytotoxicité, activités leishmanicides et trypanocides

### 5.1 Activités antivirales, cardiovasculaires et anti-COVID-19

La fonctionnalisation des quinoléines par un groupe aryle et alkyle pourrait conduire à de nouvelles activités biologiques. Dans ce contexte, le développement de nouvelles quinoléines polyfonctionnalisées peut également améliorer le traitement des coronavirus. La littérature récente a montré que la substitution du cycle de la quinoléine (Figure 27) par des groupes fonctionnels spécifiques ont effectivement conduit à des activités antipaludiques<sup>57-58</sup>, antivirales<sup>59</sup> et antiprolifératives<sup>60</sup>. Nous citons comme exemple la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ), dont l'efficacité contre COVID-19 a été démontrée.



**Figure 27** : Activités biologiques de quelques dérivés de la quinoléine

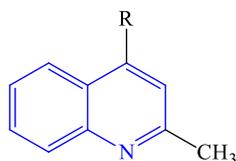
Au cours des dernières décennies, de nombreux médicaments ont été développés par synthèse organique. Un certain nombre de dérivés intéressants de la quinoléine ont été récemment synthétisés.

En 2020, Jia Liu et al <sup>61</sup> ont rapporté une étude sur l'effet antiviral de l'hydroxychloroquine (HCQ) et de la chloroquine (CQ). Il a été démontré que la HCQ est moins toxique que la CQ et qu'elle peut inhiber efficacement l'infection par le SRAS-CoV-2 *in vitro*. L'équipe de recherche de Didier Raoult <sup>19</sup> a utilisé ces médicaments comme armes disponibles pour combattre le COVID-19 selon les premiers résultats cliniques. La CQ a des effets indésirables plus importants que la HCQ <sup>62</sup>. Ces deux agents sont théoriquement similaires dans leur activité antivirale. De plus, la CQ n'est généralement pas disponible que la HCQ dans certains pays. Lorsqu'elle n'est pas disponible, la HCQ est recommandée pour traiter les patients atteints de COVID-19.

## 5.2 Agents antifongiques

Les infections fongiques constituent une menace permanente et grave pour la santé publique. C'est pourquoi la prospection de nouvelles molécules bioactives à l'efficacité antifongique devient nécessaire. Certains dérivés de quinoléines ont été synthétisés et testés

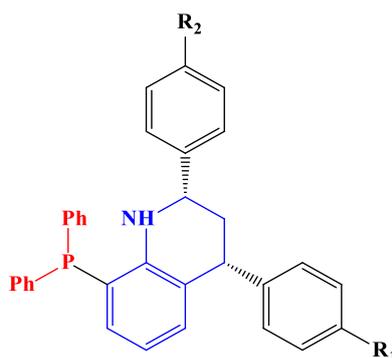
par Machado et ses collaborateurs <sup>63</sup>(figure 28). Ces dérivés ont montré une excellente activité antifongique contre la candidose et la dermatophytose.



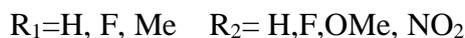
**Figure 28:** Structure chimique des dérivés de la quinoléine ayant une activité antifongique.

### 5.3 Activité antileishmanienne

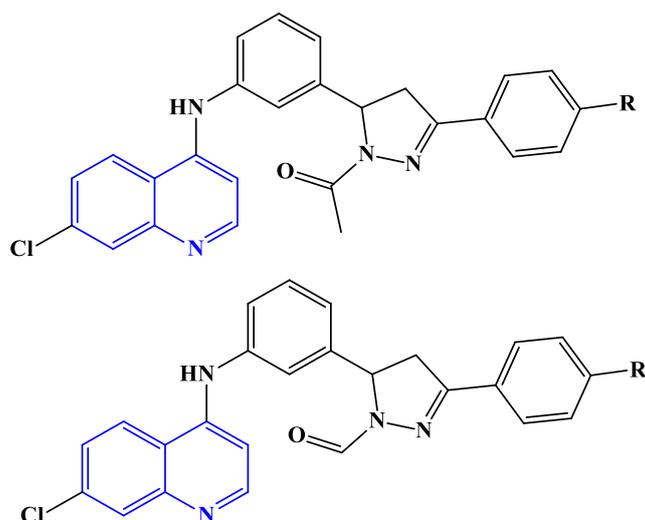
Tejería et al <sup>64</sup> ont décrit la synthèse d'un nouvel hybride de tétrahydroquinoléine et de dérivés de quinoléine avec des substituants phosphorés (Figure 29). L'évaluation de son activité contre leishmania a révélé une activité antileishmanienne similaire à celle de la drogue amphotéricine B.



**Figure 29:** Structure chimique d'un dérivé de la quinoléine présentant une activité Antileishmanial.



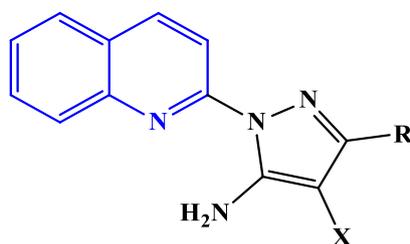
En outre, Ramírez-Prada et ses collaborateurs ont synthétisé une série de dérivés de la pyrazoloquinoléine, avec un bon rendement par la réaction de l'hydrazine ou ses dérivés avec des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés à base de la quinoléine (figure 30) <sup>65</sup>. Les dérivés de la pyrazoloquinoléine présentaient d'excellentes activités anticancéreuse, antifongique et antileishmanienne.



**Figure 30:** Structure chimique des dérivés de la pyrazoloquinoléine

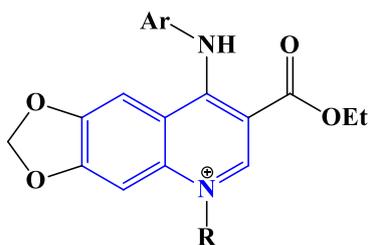
#### 5.4 Activité antimicrobienne

El Shehry et al <sup>66</sup> ont synthétisé quelques quinoléines portant du pyrazole (Figure 31). Ces molécules ont montré une bonne activité antimicrobienne, équivalente à celle de l'ampicilline et de l'amphotéricine B en inhibant la croissance de *S. epidermidis* et *A. fumigatus*.



**Figure 31:** Structure chimique des dérivés de la quinoléine présentant une activité antimicrobienne

Récemment, une série de dérivés de la quinoléine ont été synthétisés et signalés par Jin et ses collaborateurs <sup>67</sup>. (Figure 32). L'activité antibactérienne contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* a été évaluée. Certains des composés cibles ont montré une activité antibactérienne significative.



**Figure 32:** Structure chimique d'un dérivé de la quinoléine à effet antimicrobien.

## I. Généralités sur les pyrazoles

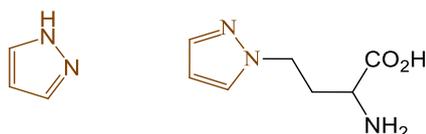
Les composés hétérocycliques sont généralement classés selon la nature et le nombre d'hétéroatomes, la taille du cycle et le degré d'insaturation, on cite à titre d'exemple : les oxiranes à 3 chaînons et les aziridines, oxétanes et les azétidines à 4 chaînons, les furannes à 5 chaînons, les pyrroles et les thiophènes et les pyridines à 6 chaînons.

De nombreux alcaloïdes, vitamines, antibiotiques et médicaments synthétiques ainsi que des colorants sont des composés hétérocycliques. Les 7 / 10 médicaments d'ordonnance les plus vendus comprennent des fragments hétérocycliques dans leur structure, ce qui souligne l'importance des composés hétérocycliques pour la vie humaine. Par conséquent, la synthèse de composés hétérocycliques a attiré une grande attention dans la communauté organique depuis longtemps en raison de leurs activités biologiques, leurs propriétés et leurs applications.

Les pyrazoles, Les isoxazoles et les 1,2,4-oxadiazoles sont des classes importantes de chimie hétérocyclique en raison de leur vaste gamme d'activités biologiques.<sup>81</sup>

Les dérivés pyrazolique possèdent une large gamme d'activité pharmacologique et ils sont parmi les agents analgésiques, antipyrétiques, anticancéreux, antiviraux, anti-inflammatoires, antioxydants, antimicrobiens, antidiabétiques, anticonvulsivants et arythmiques. Plusieurs voies de synthèse ont été accordées au développement des pyrazoles.

Le terme pyrazole a été donné par Ludwig Knorr en 1883. Il fait référence à la classe des cycles aromatiques simples de la série des hétérocycles caractérisés par une structure cyclique à 5 chaînons composée de trois éléments atomes de carbone et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Les pyrazoles sont parmi les alcaloïdes qui sont rares dans la nature. En 1959, les premiers pyrazoles naturels, le pyrazole, 1-pyrazolyl-alanine, ont été isolés à partir des graines de pastèques.<sup>82</sup>



**Figure 33:** Pyrazole et 1-pyrazolyl-alanine

Les dérivés du pyrazole ont une longue histoire d'application dans l'industrie agrochimique et pharmaceutique comme herbicides et comme produits pharmaceutiques actifs. Une étude systématique de cette classe a révélé que les agents pharmacophores actifs

contenant du pyrazole jouent un rôle en chimie médicinale. L'incorporation des noyaux pyrazoliques dans les molécules biologiquement actives a stimulé le besoin des moyens efficaces de développer de nouvelles structures hétérocycliques à visées thérapeutiques.

### III.1 Propriétés physiques et chimiques des fragments pyrazoles

Le pyrazole (1a) est un hétérocycle  $\pi$ -excessif et contient deux atomes d'azote aux positions 1 et 2. Les formes partiellement réduites de pyrazole sont appelées pyrazolines (1b ou 1c), tandis que la forme complètement réduite est pyrazolidine (1d).



Le pyrazole est un solide incolore avec une température de fusion de 69 à 70°C et une température d'ébullition de 186-188°C due à la liaison d'hydrogène intermoléculaire. Le pyrazole existe en deux tautomères identiques et non séparables.

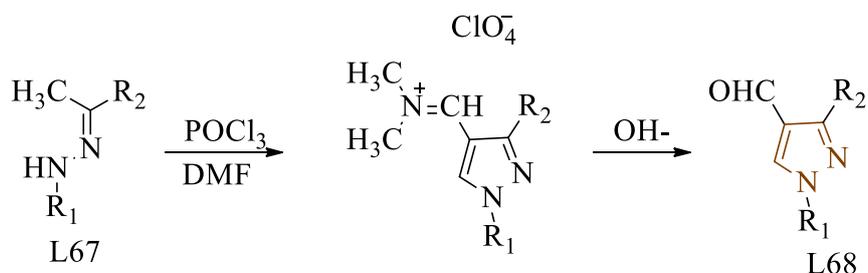


**Figure 34:** Equilibre tautomérique du pyrazole

Plusieurs voies de synthèse sont accordées au développement de réactions mettant en jeu des noyaux pyrazoliques afin d'aboutir à de nouvelles molécules d'intérêt médicinale.<sup>83</sup>

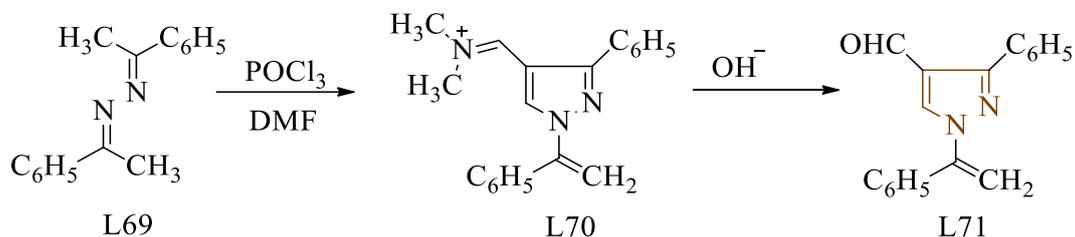
#### Méthodes de synthèse des dérivés du pyrazole

Plusieurs méthodes de synthèse ont été décrites dans la littérature pour la préparation des dérivés pyrazoliques. Les dérivés formylpyrazoles **L68** ont été synthétisés par la formylation de l'acétophénone/acétonehydrazones **L67** dans les conditions de vilsemier-haack.<sup>84</sup>



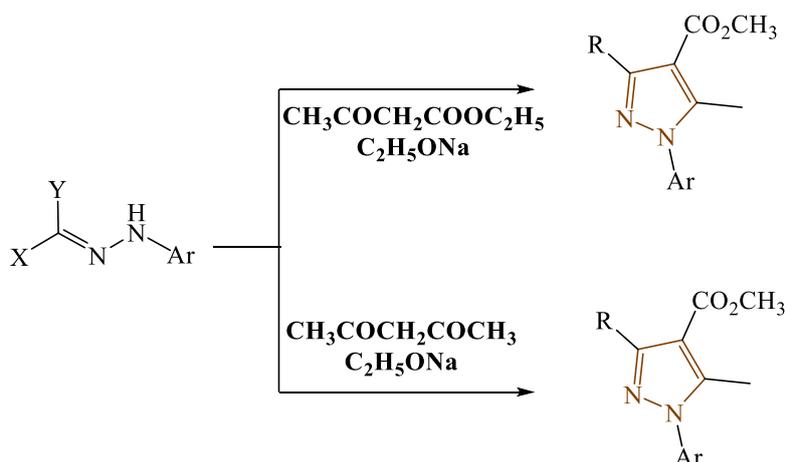
**Schéma 79 :** Synthèse de formylpyrazoles

Le traitement de l'acétophénone azine **L69** par le réactif de Vilsmeier  $\text{POCl}_3$ -DMF a permis la formation du dérivé carboxaldéhyde pyrazole **L71**, via l'intermédiaire **L70**, avec un rendement quantitatif.<sup>85</sup>



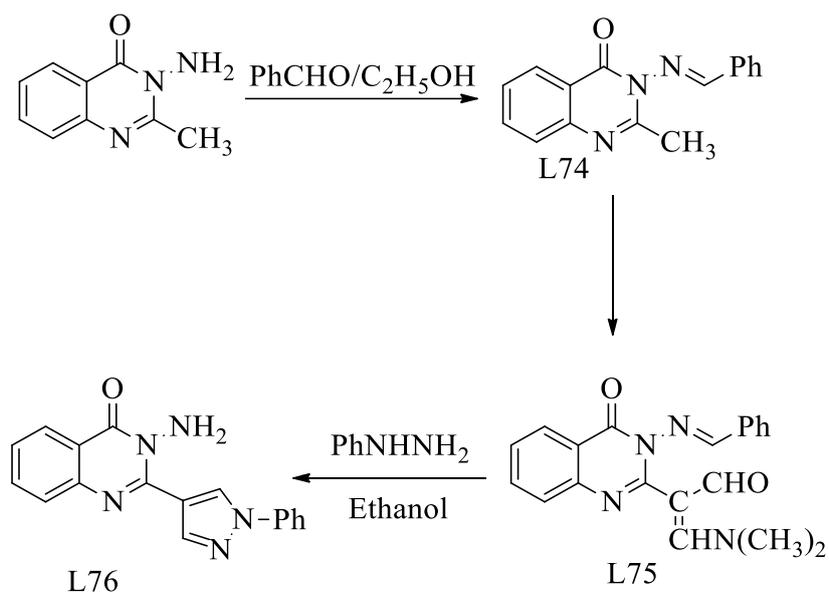
**Schéma 80** : Synthèse de carboxaldéhydepyrazole

Une série de dérivés de d'halogénure d'hydrazidoyle C-éthoxy carbonylé et C-acétylé ont été mis en réaction avec des composés à méthylène actif pour donner des pyrazoles substitués **L72** et **L73** avec de bons rendements.<sup>86</sup>



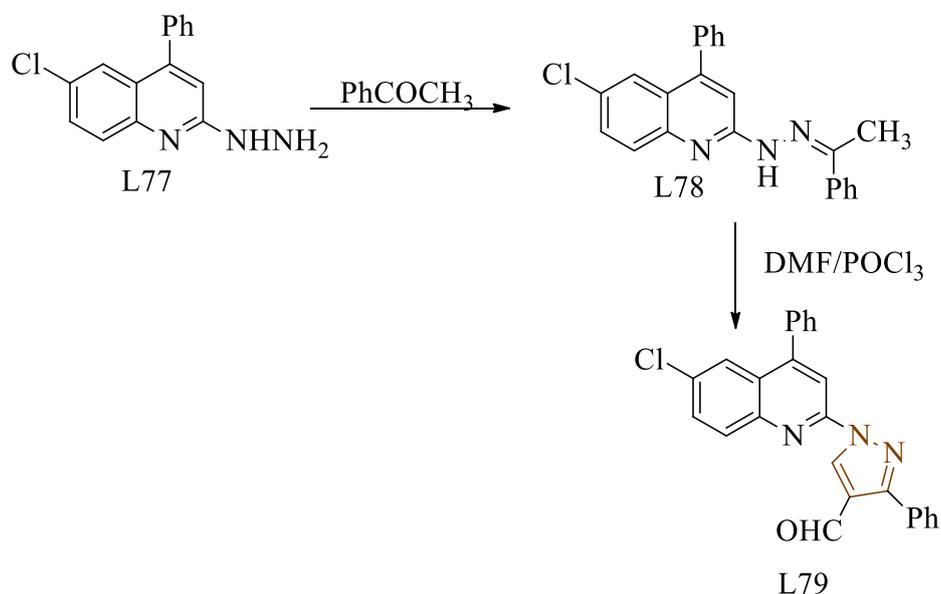
**Schéma 81** : Synthèse des pyrazoles substitués

La réaction de Vilsmeier sur le 3-benzalamino-2-méthyl-4-quinazolone **L74** en utilisant le DMF- $\text{POCl}_3$  a donné le dérivé aminoacroleïn **L75**, qui a été converti en 3-amino-2-(1'- phénylpyrazol-3'-yl)-4-quinazolone **L76** par une action de la phénylhydrazine dans l'éthanol.<sup>87</sup>



**Schéma 82** : Synthèse de 3-amino-2-(1'-phénylpyrazol-3'-yl)-4-quinazolone

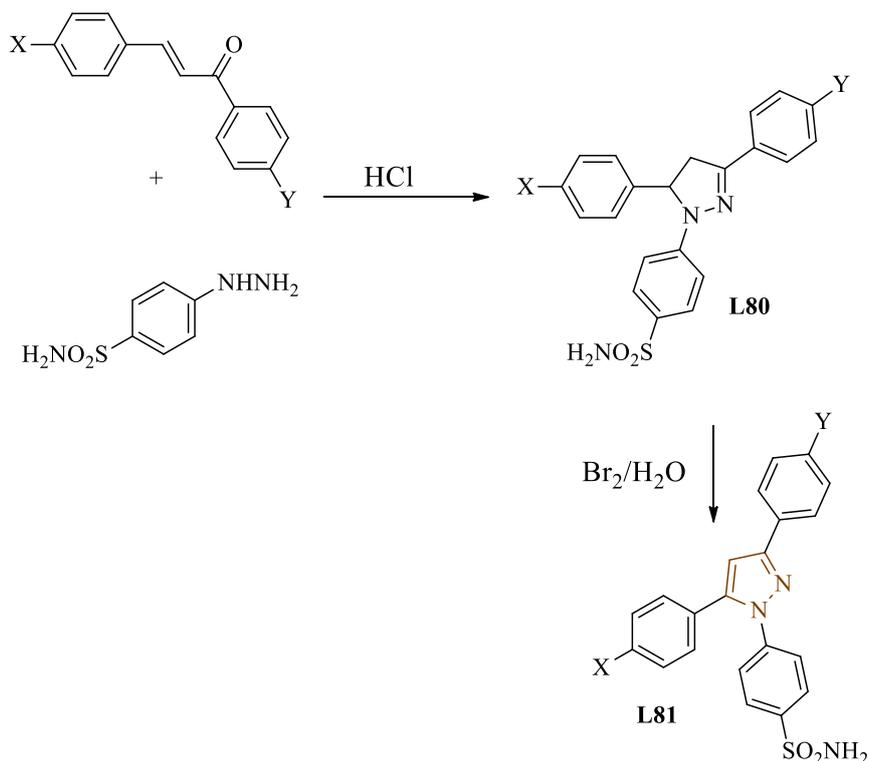
Le traitement de N'-(6-chloro-4-phénylquinolin-2-yl) acétophénone hydrazone **L78** avec le  $\text{POCl}_3$ -DMF a conduit au 6-chloro-2-(4-formyl-3-phénylpyrazol-1-yl)-4-phenylquinoline **L79** avec un excellent rendement. L'hydrazone **L78** a été préparée par la réaction de condensation de la 6-chloro-2-hydrazino-4-phénylquinoléine **L77** avec l'acétophénone.<sup>87</sup>



**Schéma 83** : Synthèse de la 6-chloro-2-(4-formyl-3-phénylpyrazol-1-yl)-4-phénylquinoléine

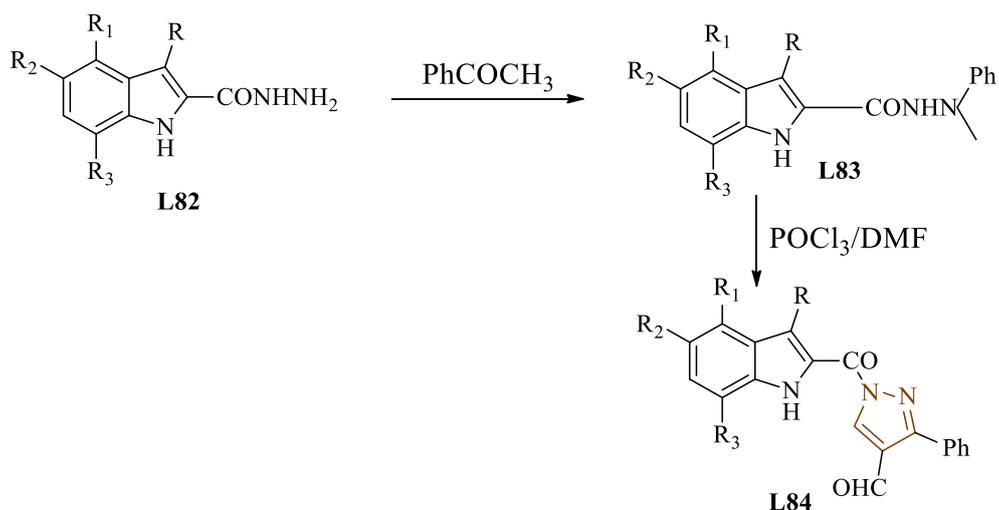
La condensation de hydrochlorure de p-sulphamylphénylhydrazine avec différents chalcones a donné des 1-(p-sulphamylphényl)-2-pyrazolines disubstituée **L80**, qui par

oxydation au brome aqueux conduit aux 1-(p-sulphamyphényl)pyrazoles correspondants **L81**.<sup>89</sup>



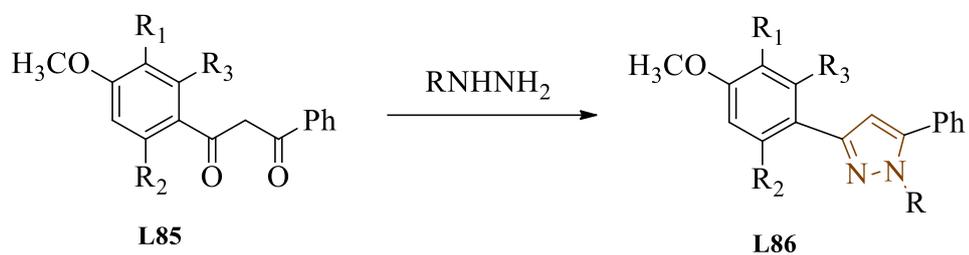
**Schéma 84** : Synthèse de -1-(p-sulphamyphényl)pyrazoles 3,5-disubstitués

Le traitement des hydrazones **L83**, issues de la réaction entre des hydrazides **L82** et l'acétophénone, par du POCl<sub>3</sub>/DMF conduit à la formation des 2-(4'-formyl-3'-phénylpyrazole-1'-carbonyl)-indoles substitués **L84**.<sup>90</sup>



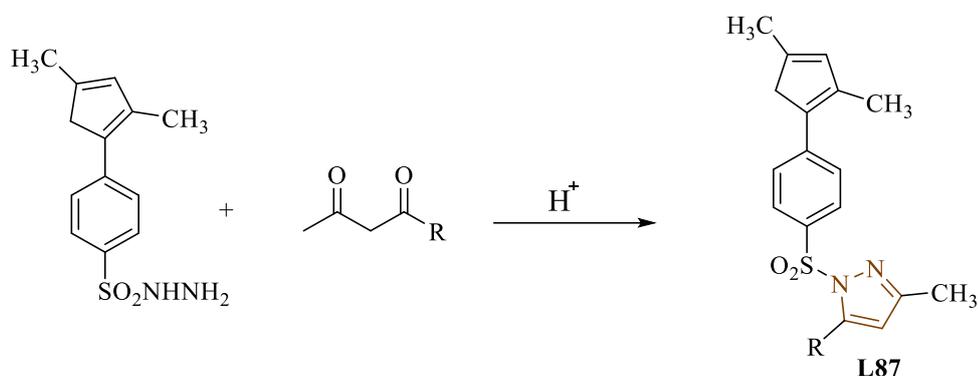
**Schéma 85** : Synthèse des 2-(4'-formyl-3'-phénylpyrazole-1'-carbonyl)-indoles

Ahluwalia et al.<sup>91</sup> ont rapporté la synthèse de quelques 3-aryl-5-phénylpyrazoles substitués **L86** par la réaction de condensation des  $\beta$ -cétones **L85** avec l'hydrazine hydratée ou des hydrazines substituées.



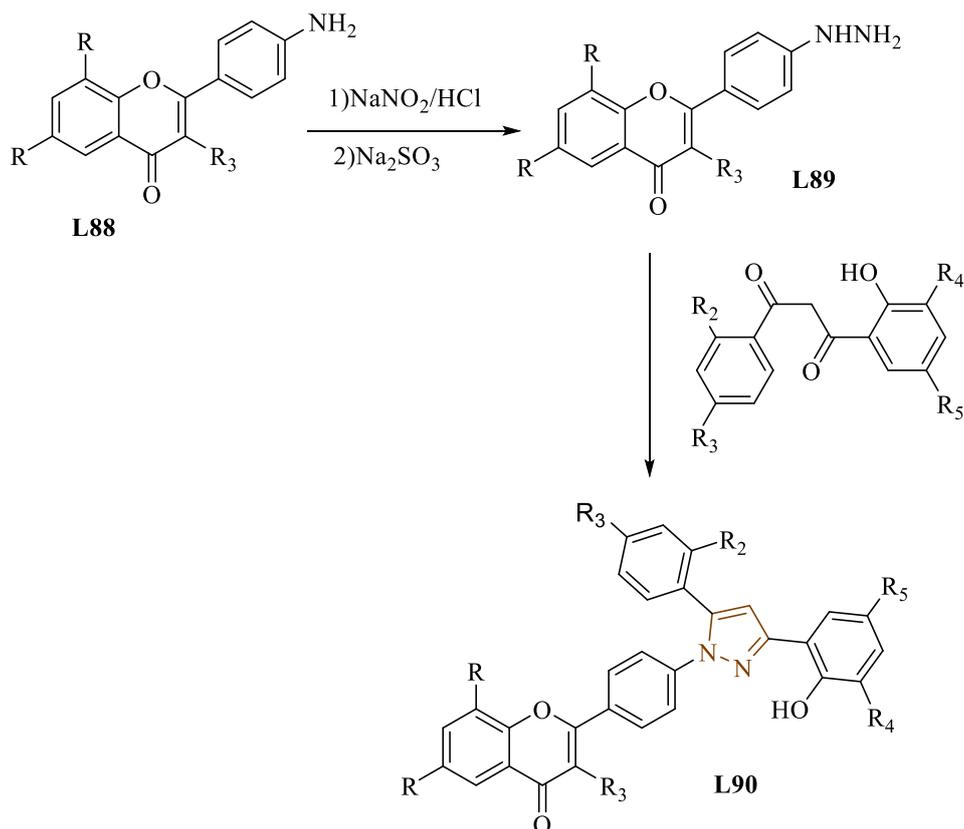
**Schéma 86** : Synthèse de 3-aryl-5-phénylpyrazoles

Patel et Fernandes ont rapporté la synthèse de quelques nouveaux 1*H*-sulfonylpyrazoles **L87**<sup>92</sup>.



**Schéma 87** : Synthèse des 1*H*-sulfonylpyrazoles

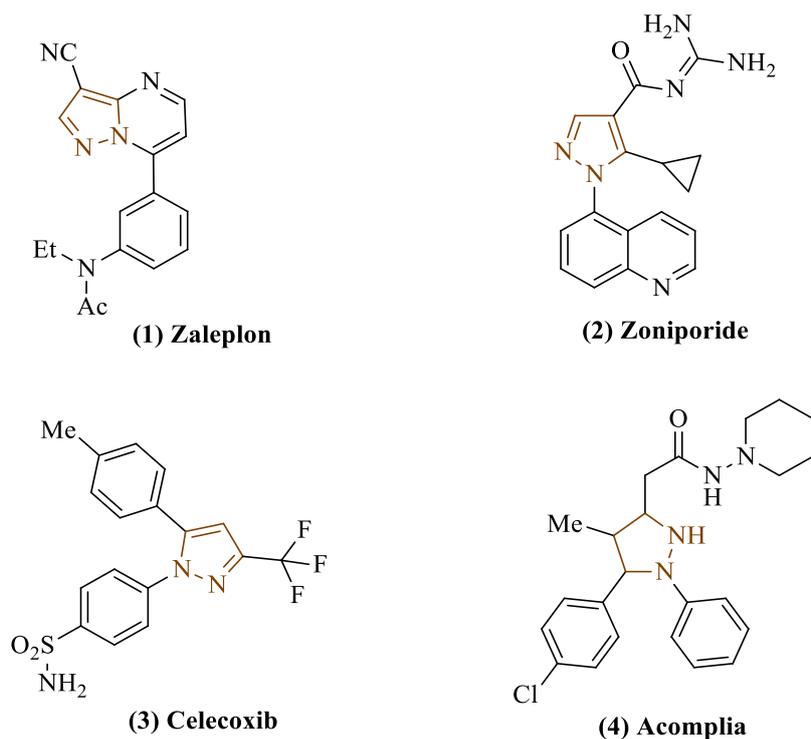
La synthèse de quelques nouveaux pyrazoles **L90** à partir des 4'-aminochromones **L88** ont été décrit par Mazumdar et al.<sup>93</sup>



**Schéma 88** : Synthèse des dérivés du pyrazole

## 2- Activité biologique des dérivés du pyrazole

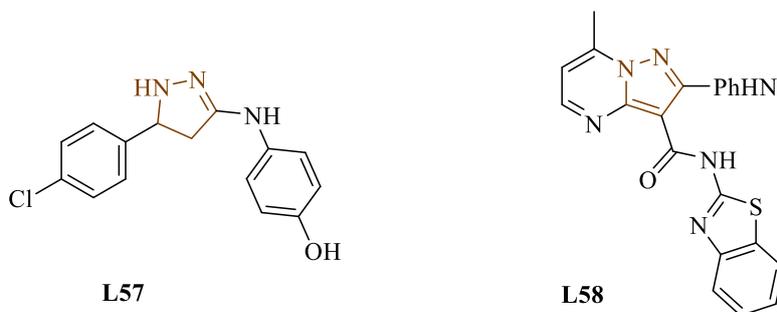
La figure 35 regroupe certaines structures à noyau pyrazolique pharmacologiquement importants. Tels que le Zaleplon (**1**) (commercialisé sous les marques Sonata et Starnoc), le Zoniporide (**2**), le Celecoxib (**3**) et l'Acomplia (**4**). Le Zaleplon (**1**) affecte le système nerveux pour traiter l'insomnie où la difficulté à s'endormir est la principale plainte. Le Zoniporide (**2**) ayant une structure de noyau pyrazole est l'inhibiteur de l'échangeur sodium-hydrogène de type 1. Un autre exemple important de dérivé biologiquement actif du pyrazole est le Celecoxib (**3**) (la marque Celebrex), qui est un inhibiteur sélectif de la cycloxygénase 2 (COX 2), un agent anti-inflammatoire et analgésique. De plus, il a moins d'effets secondaires que les autres anti-inflammatoires connus. Acomplia (Rimonabant) (**4**) est le premier inhibiteur sélectif des récepteurs CB1 et il a été utilisé en médicament anti-obésité jusqu'en 2009. Ensuite, il a été retiré du marché par la Commission Européenne, et l'agence Européenne des médicaments à cause de ses effets secondaires.<sup>81</sup>



**Figure 35:** Structures du Zaleplon (1), du Zoniporide (2), du Celecoxib (3) et d'Acomplia(4)

#### a. Activité antimicrobienne

Une nouvelle série de dérivés pyrazole-pyrimidiniques condensés **L57** a été synthétisée par Samir Bondock et al<sup>94</sup>. Ils ont constaté que le composé en question présentait une puissante activité antifongique in vitro contre *A. fumigatus* et *F. Oxysporum* avec des CMI (6,25 µ/ml) comparable à celle du chloroamphénicol. Smaail et al (2010) ont synthétisé le dérivé du pyrazole **L58** et son activité antimicrobienne a été évaluée, par la méthode de la plaque de gélose contre *E. Colisouches Saccharomyces cereviseae* et *Fusariumoxysporum f.* en utilisant la streptomycine comme référence. Ces dérivés ont montré une puissante activitéantimicrobienne.<sup>95</sup>



**Figure 36 :** dérivés pyrazoleL58 etpyrazole-pyrimidiniqueL57

## b. Activité anticancéreuse

Christodoulou et al<sup>96</sup>. ont synthétisé une série de dérivés de pyrazole tri-substitué **L59** et **L60** et de dérivés portant le système cyclique pyrazolo[4,3-c]quinolone condensé et ils ont évalué leur activité anti-angiogénique par des essais in vitro de la prolifération et la migration des cellules endothéliales, et des essais sur la membrane chorioallantoïdienne (CAM) du poulet. Les dérivés ayant des motifs pyrazolo[4,3-c]quinoléine fusionnés exercent une activité anti-angiogénique puissante, et inhibent également la croissance des cellules cancéreuse du sein MCF-7 et des cellules carcinomes du col de l'utérus (Hela).<sup>96</sup>

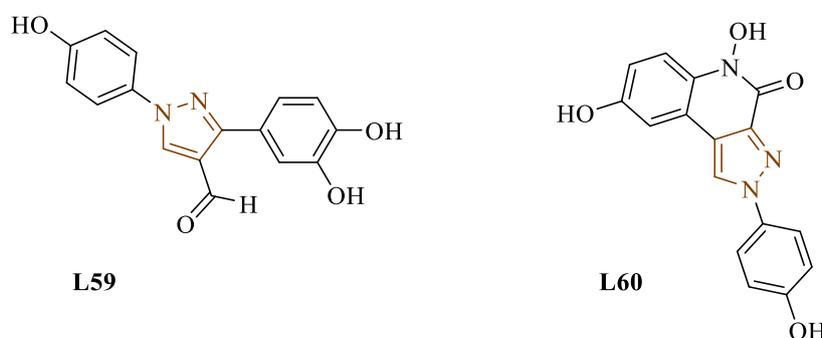


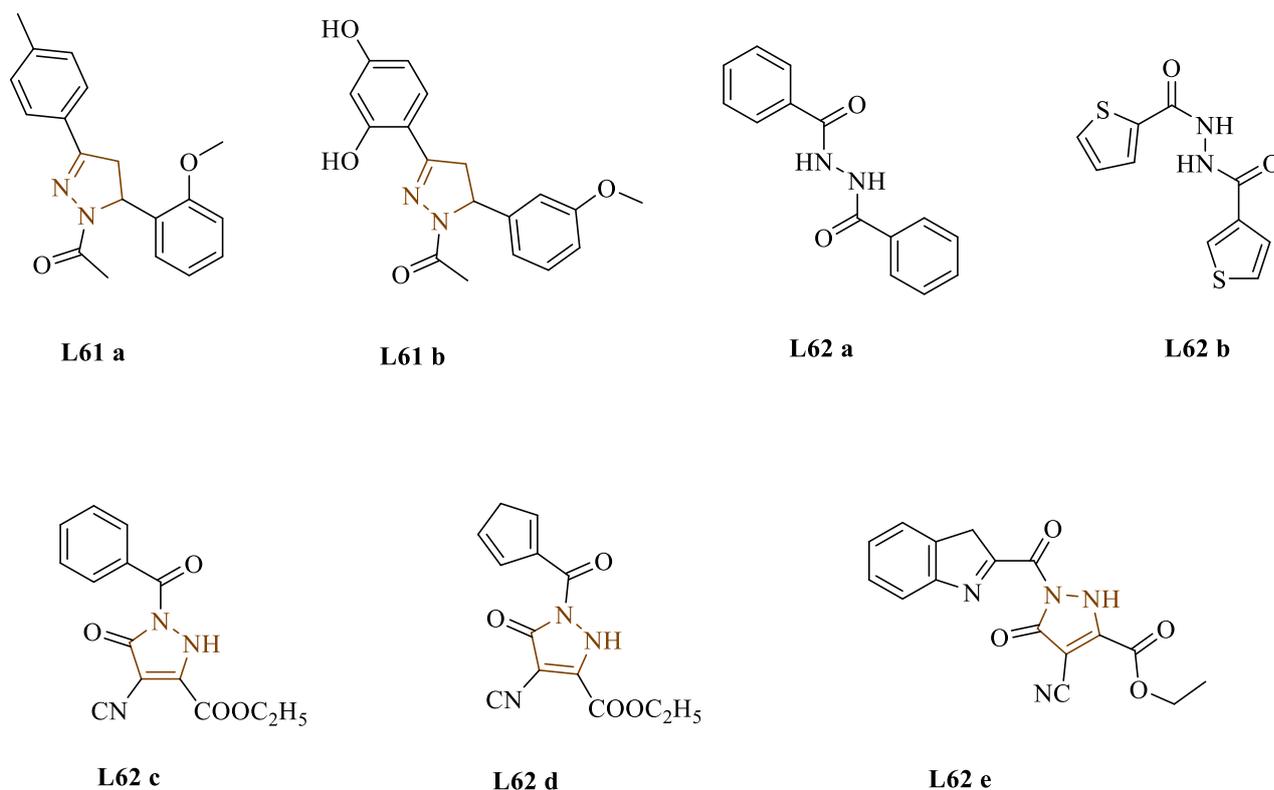
Figure 37 : dérivés de pyrazole tri-substitué

## c. Activité anti-convulsivante et antidépressive

Chimenti et al<sup>97</sup>.ont synthétisé une nouvelle série de 1-acétyl-3-(4-hydroxy- et 2,4-dihydroxyphényl)-5-phényl-(4-hydroxy- et 2,4-dihydroxyphényl) 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (**L61**) et ont étudié leur capacité à inhiber sélectivement la monoamine oxydase (MAO). Le nouveau composé synthétisé est un inhibiteur, sélectif et réversible de la MAO-A que de la MAO-B.

Abdel-Aziz et al <sup>98</sup>.ont décrit deux inhibiteurs de la MAO-A, pour la formation des diacylhydrazines, des pyrazole-3,3,4-tricarbonitriles **L62** et de l'oxadiazole . Les dérivés de la pyrazolinepossèdent une activité antidépressive , en utilisant le test de désespoir comportemental, et une activité anti-convulsivante contre les crises induites par la PTZ chez la souris. Les composés **L62a** et **L62b** sont deux fois plus actifs que l'imipramine. Les

composés c, d et e ont un effet protecteur contre les crises cloniques induites par l'injection du PTZ à une dose de 20 mg/kg.



**Figure 38 :** Composés anti-convulsivante et antidépressive

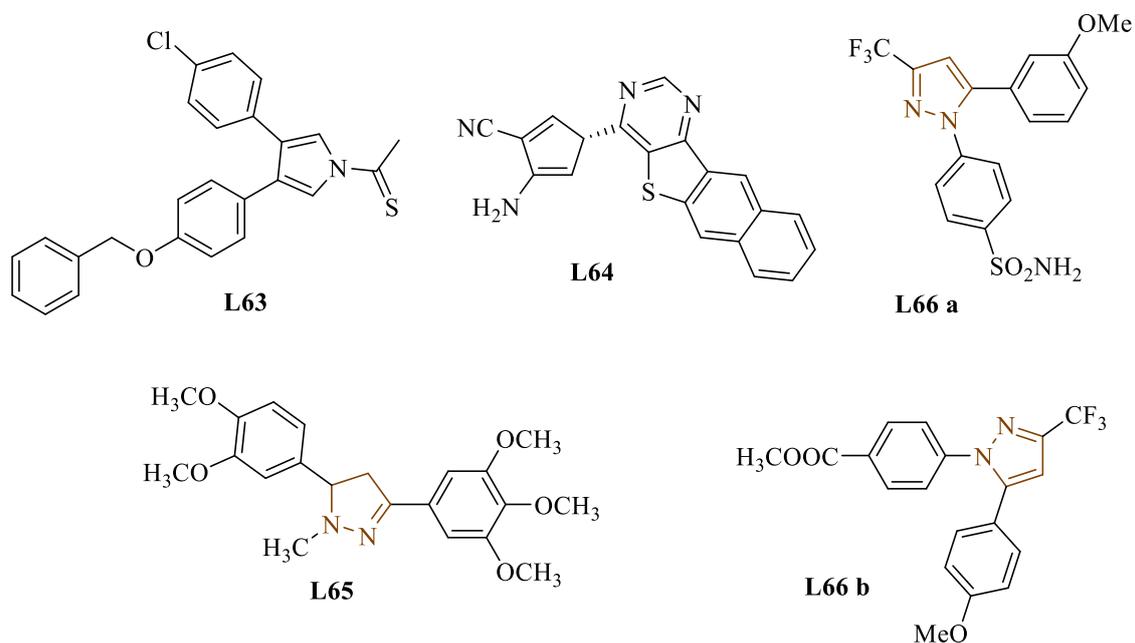
#### d. Activité antivirale

Osama et ses collaborateurs<sup>99</sup> ont synthétisé des dérivés du pyrazole 4,5-disubstitué. Le dérivé ayant un Cl comme substituant **L63** a montré une puissante activité antivirale contre un large panel de virus dans différentes cultures cellulaires (cultures cellulaires HEL). Aymn E. Rashad et al (2008) ont synthétisé autres dérivés du pyrazole substitué **L64**. Ces dérivés ont montré une activité antivirale prometteuse contre le virus de l'hépatite A et le virus de l'herpès simplex de type 1 à l'aide d'un test d'infection par plaque.<sup>100</sup>

#### e. ACE-Activité inhibitrice

Macro et ses collaborateurs ont synthétisé une série de dérivés du pyrazole **L65** et ont étudié leur activité potentielle en tant qu'inhibiteurs de l'activité enzymatique de conversion de l'angiotensine I. Ce dérivé du pyrazole a montré une activité inhibitrice efficace de l'ECA avec une CI50 de 0,123 Mm<sup>101</sup>. Gao et ses collaborateurs ont examiné l'activité biologique des composés préparés (**L66**), et ils ont indiqué que les nouveaux composés synthétisés a et b

ont une forte efficacité inhibitrice similaire dans la lignée cellulaire cancéreuse humaine MDA-MB-435, comparativement au celecoxib.<sup>102</sup>



**Figure 39** : inhibiteurs enzymatique

## CONCLUSION

Ce chapitre a décrit les principales approches synthétiques des composés hétérocycliques à base de la quinoléine. Les applications pharmaceutiques potentielles sont la source d'un progrès continu dans la synthèse de nouveaux dérivés de la quinoléine. Plusieurs efforts ont été entrepris sur des essais cliniques pour évaluer l'efficacité des médicaments dont le principe actif était déjà sur le marché, comme la chloroquine ou l'hydroxychloroquine pour le traitement COVID-19. De plus, une description détaillée de la synthèse des quinoléines fonctionnalisées a été faite et certaines activités biologiques antivirales, anti-COVID-19, antifongiques, antileishmaniques, antimicrobiennes et anticancéreuses ont été également présentées.

**CHAPITRE II**  
**SYNTHESE DES NOUVEAUX DERIVES**  
**DE LA PYRAZOLOQUINOLEINE**

## Introduction

La synthèse organique a connu un grand essor ces dernières années grâce à la modification des méthodologies de synthèse classiques et l'utilisation de nouveaux milieux réactionnels, de nouveaux catalyseurs et autres solvants. Dans ce contexte, le développement des procédés simples et efficaces, et de mise en œuvre facile pour la préparation des composés hétérocycliques représente le grand challenge de la chimie moderne. La synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés a été depuis plusieurs années l'une des préoccupations des chimistes organiciens dans la recherche de molécules susceptibles de trouver des applications dans des domaines divers tels que le domaine pharmaceutique, biologique et/ou industriel. Un certain nombre de composés comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote et/ou d'oxygène, tel que le noyau pyrazole, oxazole, coumarine, pyrrole, imidazole, ont montré une activité pharmacologique remarquable.

On ne saurait trop souligner l'importance de la chimie hétérocyclique. Elle occupe en effet une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques, et son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs.

Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les classes de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Ce développement se traduit par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux. Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels ou de noyaux hétérocycliques dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis de synthétiser une large variété de composés.

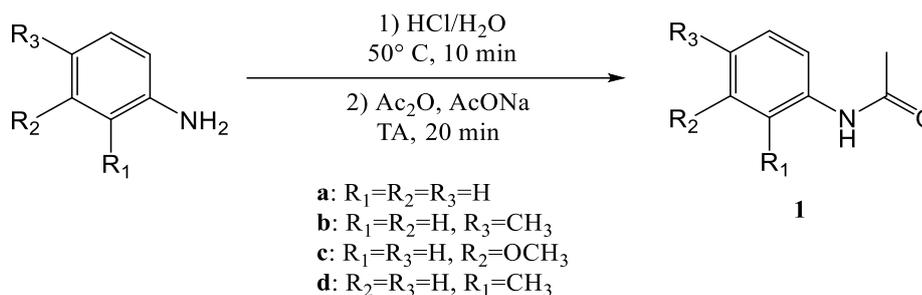
La synthèse des quinoléines se fait selon une réaction de condensation d'amines aromatiques avec des dérivés carbonylés qui se termine par une cyclisation intramoléculaire. Nous présentons dans ce chapitre les méthodes de synthèse les plus essentielles.

### I- Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines

Nous avons synthétisé dans cette partie, quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine, à partir des acétanilides issus de l'acétylation des dérivés de l'aniline correspondants. La méthode utilisée est celle décrite par Meth-Cohn qui consiste à faire réagir les acétanilides, préalablement préparés par l'action de l'anhydride acétique sur les amines correspondantes, avec le réactif de Vilsmeier-Haak (DMF/ $\text{POCl}_3$ ).

## 1. Préparation des acétanilides

La synthèse des acétanilides est réalisée selon une méthode simple et quantitative. Il s'agit de faire réagir l'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) et l'acétate de sodium ( $\text{Ac}_2\text{ONa}$ ) en présence d' $\text{HCl}$  avec les anilines correspondantes pour conduire aux produits bruts attendus. Ils sont purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol eau distillée (80/20) avec des rendements acceptables. La réaction est représentée dans le schéma 89 ci-dessous et les résultats sont réunis dans le tableau 15



**Schéma 89**

**Tableau 15:** Propriétés physico-chimiques et rendements des acétanilides synthétisés

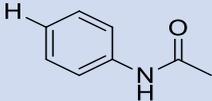
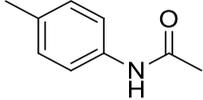
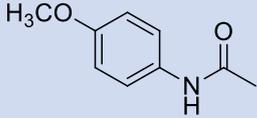
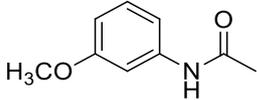
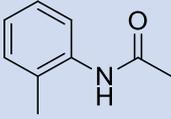
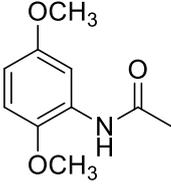
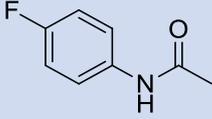
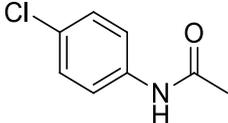
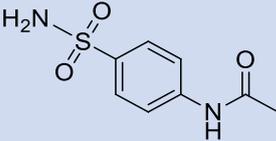
Composés	R	$\text{R}_f^*$	P.F.( $^\circ\text{C}$ )	Rdt %**
<b>a</b>	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$	0,34	118	87
<b>b</b>	$\text{R}_3=\text{CH}_3$	0,27	149	90
<b>c</b>	$\text{R}_2=\text{OCH}_3$	0,34	130	77
<b>d</b>	$\text{R}_1=\text{CH}_3$	0,18	112	72

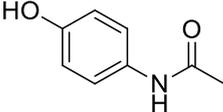
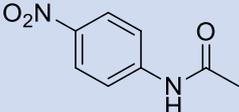
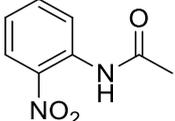
\* : L'éluant utiliser l'hexane et l'acétate d'éthyle : 80/20).

\*\* : Rendement obtenu après purification

Les caractéristiques physico-chimiques des acétanilides synthétisés ont été rassemblées dans le tableau suivant :

**Tableau 16:** Caractéristiques physico-chimiques des dérivés des acétanilides synthétisés

Produit	R	Acétanilide	P.F.(°C)	Rdt %
47	H		116-118°C	87 %
48	4-CH <sub>3</sub>		147-149°C	90%
49	4-OCH <sub>3</sub>		81-83°C	83 %
50	3-OCH <sub>3</sub>		129-131°C	77 %
51	2-CH <sub>3</sub>		110-112°C	72 %
52	2,5-OCH <sub>3</sub>		70-72°C	76%
53	4-F		150-152 °C	80%
54	4-Cl		180-182 °C	87%
55	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		176-178 °C	58%

56	4-OH		169-171 °C	76%
57	4-NO <sub>2</sub>		216-218 °C	68%
58	2-NO <sub>2</sub>		94-96 °C	61%

## 2. Préparation des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine

Meth-Cohn et coll<sup>103</sup>. s'appuient sur l'utilisation du réactif de Vilsmeier (POCl<sub>3</sub>/DMF) qui a une action sur les dérivés de *N*-phénylacétanilide donnant des dérivés de la quinoléine ayant la particularité d'avoir un atome de chlore en position 2 et un substituant R en position 3 (R=alkyl, nitrile ou formyl). On peut accéder soit à la 2-chloro-3-cyanoquinoléine en présence de chlorhydraté d'hydroxylamine, soit à la 2-chloro-3-alkylquinoléine en utilisant le 1,1,2,2-tétrachloroéthane ou à la 2-chloro-3-formylquinoléine. Ces réactions sont représentées dans le schéma qui suit :

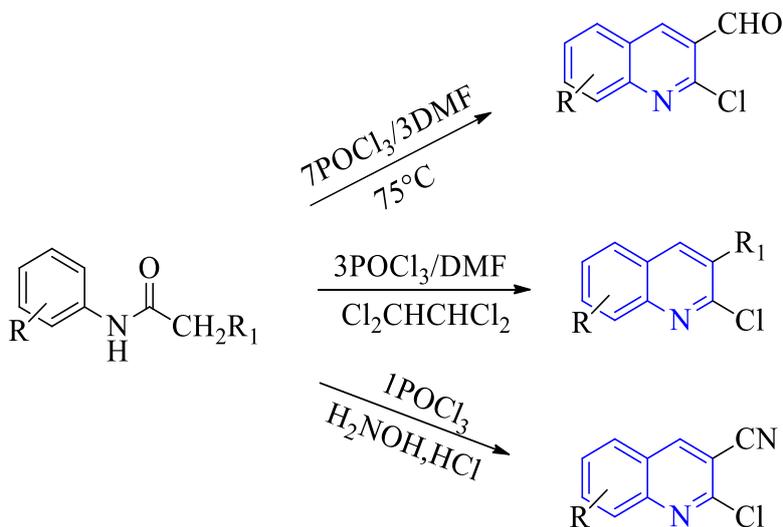
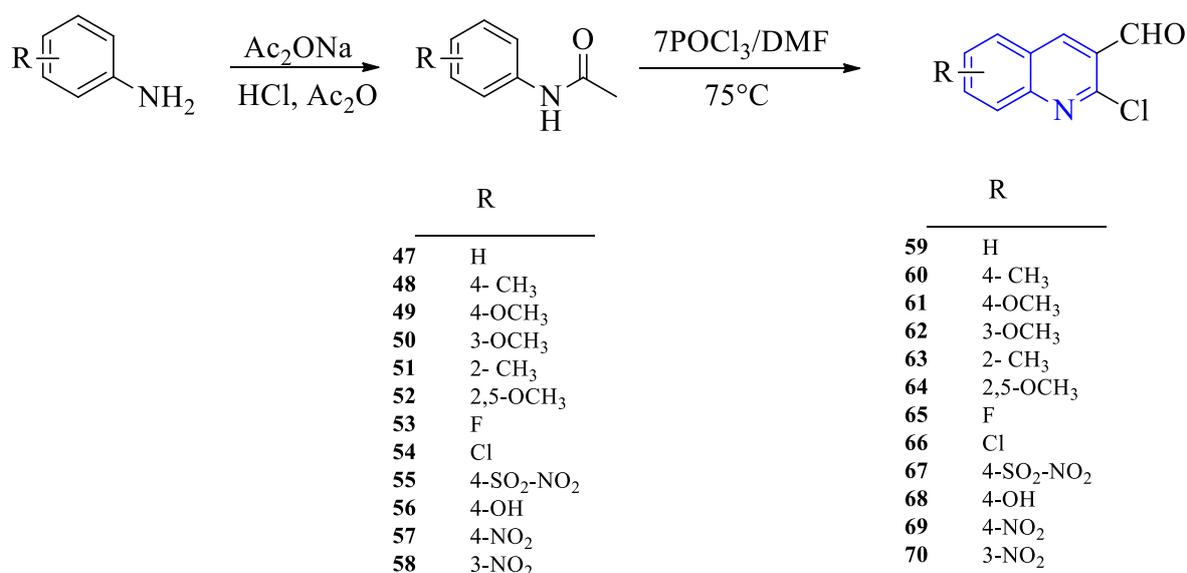


Schéma 90

Nous avons adopté cette méthode comme une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. A partir des molécules simples (dérivés de l'aniline), on accède aux acétanilides correspondants par l'addition l'acétate de sodium et d'anhydride acétique, suivie par une réaction d'hydrolyse acide (HCl).

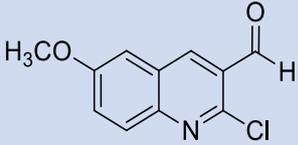
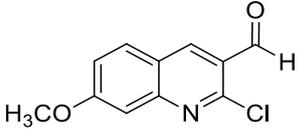
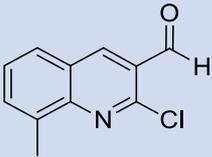
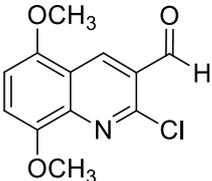
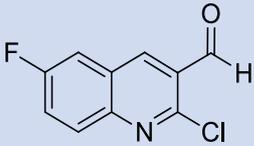
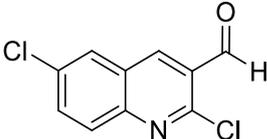
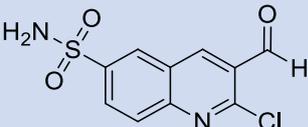
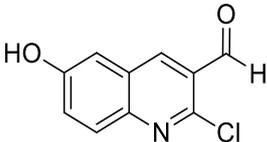
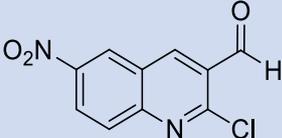
Les dérivés du *N*-phénylacétamide obtenus sont soumis à l'action du réactif de Vilsmeier (7POCl<sub>3</sub>/3DMF) et ils conduisent aux 2-chloro-3-formylquinoléines correspondantes. (schéma 91)

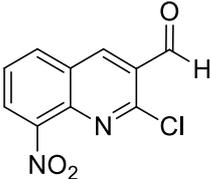


**Schéma 91**

Le mécanisme réactionnel de la formation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine est détaillé selon la procédure de Meth-Cohn et al<sup>103</sup> :



61	4-OCH <sub>3</sub>		146-148°C	60 %
62	3-OCH <sub>3</sub>		192-194°C	72%
63	2-CH <sub>3</sub>		136-138°C	62 %
64	2,5-OCH <sub>3</sub>		177-179°C	68%
65	F		140-142	60%
66	Cl		171-173	69%
67	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		188-190	48%
68	OH		122-124	51%
69	4-NO <sub>2</sub>		113-115	49%

70	2-NO <sub>2</sub>		144-146	44%
----	-------------------	---	---------	-----

## II- Synthèse des hydrazono-quinolines et des pyrazolo-quinolines

### II.1. Introduction

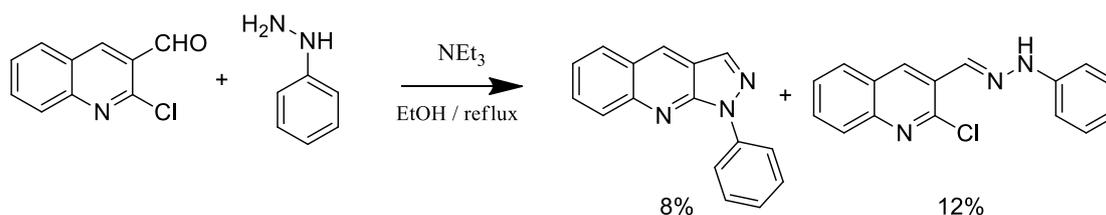
Comme mentionné précédemment, l'utilisation de Mg/Fe-HDL comme catalyseur dans la réaction de Biginelli nous a permis de synthétiser un nouveau produit dihydropyrimidinique issu de la réaction multicomposant. Et par la suite d'optimiser les conditions de cette réaction.

### II.2. Synthèse des hydrazonoquinolines et des pyrazoloquinolines

Afin d'optimiser les conditions de la réaction de Biginelli, et d'offrir des nouvelles méthodes simples, efficaces, douces et respectueuse pour l'environnement, nous avons choisi comme réaction celle de condensation d'un dérivé de la 2-chloro-3-formylquinoléine avec une hydrazine aromatique.

#### II.2.1. Réaction catalysée par la triéthylamine

La réaction de condensation de la 2-chloro-3-formylquinoléine avec la phénylhydrazine dans l'éthanol, en présence de la triéthylamine s'est malheureusement soldée par la récupération des produits de départ et de deux nouveaux produits le (*E*)-2-chloro-3-((2-phénylhydrazono) methyl)quinoline et le 1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline avec un très faible rendement (schéma 93).

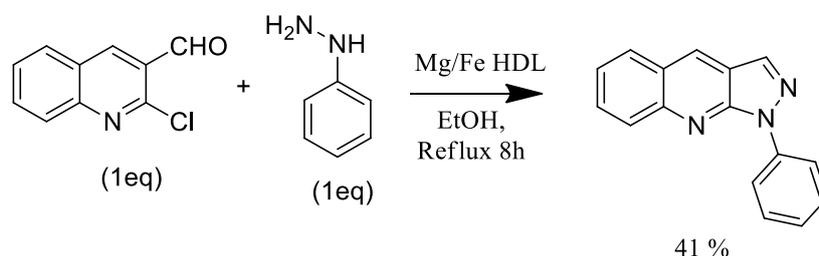


**Schéma 93**

Malgré l'utilisation d'autres solvants comme le méthanol, l'acétonitrile, le dichlorométhane et le THF, nous n'avons pas pu atteindre notre objectif.

### II.2.2. Réaction catalysée par Mg /Fe-HDL

Après plusieurs tentatives non réussies en présence de différents catalyseurs et dans différents solvants (Tableau 18), et selon les conditions décrites précédemment (synthèse des dihydropyrimidinones), la condensation du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec laphénylhydrazine en présence de Mg/Fe-HDL dans l'EtOH anhydre a conduit à un nouveau composé, avec un rendement de 41% (schéma 94).



**Schéma 94**

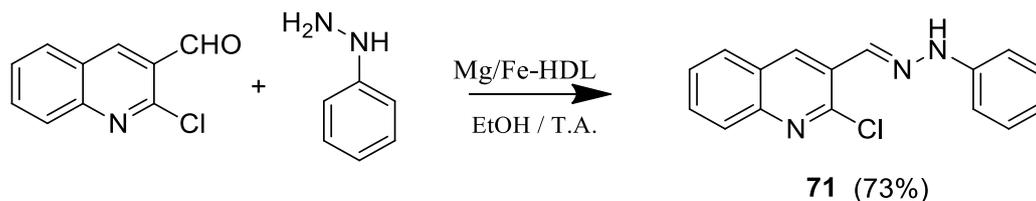
**Tableau 18:** Optimisation de la réaction de condensation du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec la phénylhydrazine catalysée par différents catalyseurs dans différents solvants.

Entrées	Catalyseurs.	Solvants	Conditions		
			TA (h)/ Rdt(%)	Reflux (h)/Rdt(%)	Micro-ondes (min)/Rdt(%)
1	Et <sub>3</sub> N (20mol%)	EtOH	24(-)	8(-)	15min(-)
2	Et <sub>3</sub> N (20mol%)	MeOH	24(-)	8(-)	15min(-)
3	Et <sub>3</sub> N (20mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24(-)	8(-)	15min(-)
7	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (20mol%)	EtOH	24(-)	8(-)	15 min(-)
8	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (20mol%)	MeOH	24(-)	8(-)	15 min(-)
9	Mg /Fe-HDL (10mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24(22)	1(14)	15min(traces)
10	Mg /Fe-HDL (10mol%)	MeOH	24(23)	1(20)	15min(traces)

11	Mg /Fe-HDL (10mol%)	EtOH	24(27)	8(41)	15min(13)
----	------------------------	------	--------	-------	-----------

**a. Synthèse des hydrazone-quinolines**

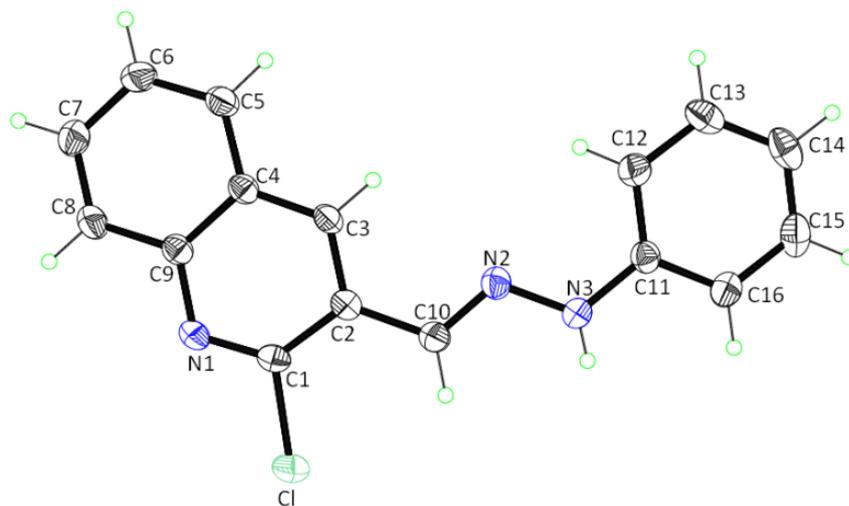
Suite à ces résultats et avant d'entamer l'optimisation de la réaction, nous avons essayé de synthétiser l'hydrazonequinoline. L'essai dans l'éthanol à température ambiante en présence de Mg/Fe-HDL comme catalyseur nous a conduit au produit attendu avec un bon rendement (schéma 95).



**Schéma 95**

**b. Identification des hydrazonequinolines**

Le composé 71 a été recristallisé dans EtOH et sa structure a été confirmée par l'étude DRX. La figure 40 montre une image ORTEP.



**Figure 40: ORTEP du composé 71.**

**Tableau 19:** Hydrazonequinoléines synthétisés

Produit	Structure	P.F.(°C)	Rdt %
71		222-224°C	73 %
72		226-228°C	76%
73		186-188°C	70 %

### II.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles

Tout d'abord, nous avons opté pour utiliser le catalyseur Mg/Fe-HDL comme élément nécessaire et nous avons fait varier du solvant, la température (reflux, température ambiante, micro-onde) et le nombre d'équivalent du produit de départ.

#### a. Choix de solvant

L'essai dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et en présence du Mg/Fe-HDL a conduit à un très faible rendement, alors nous avons testé la réaction dans le THF, le MeOH, un mélange EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), le DMF et le MeCN. Quand la réaction est effectuée dans l'éthanol, le composé attendu est obtenu avec rendement de 41% au bout de 8h (Tableau 20, entrée 4).

**Tableau 20:** Optimisation du solvant de la réaction de condensation du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde avec le phénylhydrazine catalysée par Mg/Fe-HDL

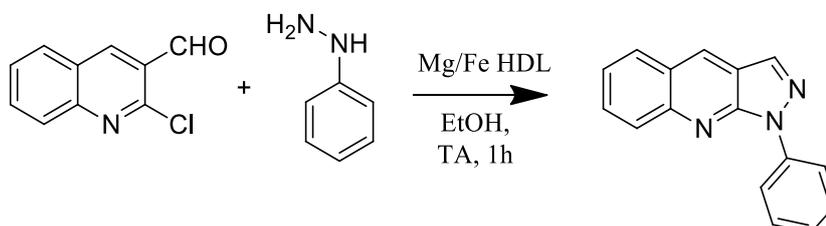
Entrée	Solvant	Temps (h)	Condition	Rdt(%)
1	THF	8	Reflux	32
2	EtOH/H <sub>2</sub> O	48	TA	-
3	CH <sub>3</sub> CN	8	Reflux	14
4	EtOH	8	Reflux	41
5	DMF	8	Reflux	-
6	MeOH	8	Reflux	23

Ce résultat nous a amené à faire varier le nombre d'équivalent du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde. Les différents essais avec les autres solvants que nous avons utilisés sont résumés dans le tableau 21.

**b. Nombre d'équivalent de la phénylhydrazine et la quantité catalytique du catalyseur**

Dans un premier temps, nous avons fait réagir le phénylhydrazine avec un équivalent du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde et une quantité catalytique de 20 mol % de Mg/Fe-HDL dans l'EtOH, le produit résultant est isolé avec un rendement global de (41%) (condition A; schéma 96), en remarquant que le produit de départ (l'aldéhyde quinoléique) reste toujours dans le milieu réactionnel. Ce résultat nous a amené à penser d'augmenter le nombre d'équivalent de la phénylhydrazine et du catalyseur.

Donc, nous avons réalisé la condensation en utilisant (1,2 éq) de la phénylhydrazine et (1 éq) du 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde en présence de 20mol% de Mg /Fe-HDL dans l'éthanol, cette fois nous avons obtenu le produit souhaité avec un rendement de 71% (condition B; schéma 96).



Condition A: 1éq (quinoline), 1éq du phénylhydrazine / Mg/Fe HDL 20 mol%    Condition A : 41%  
 Condition B: 1éq (quinoline), 1,2éq du phénylhydrazine / Mg/Fe HDL 20 mol%    Condition B : 71%

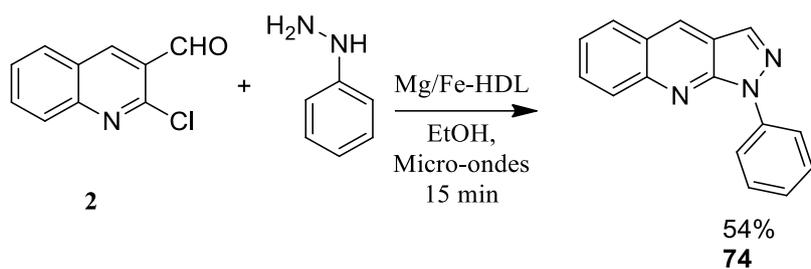
**Schéma 96**

**c. Autres méthodes**

Encouragés par ces résultats, nous avons alors étudié la possibilité d'essayer d'autres nouvelles méthodes ainsi que le chauffage à reflux dans le solvant (EtOH).

✓ **Irradiations par micro-ondes**

Il nous a paru intéressant d'étudier cette séquence sous irradiation micro-ondes, pour ce faire, il a fallu tout d'abord faire varier le temps et la température de chauffage. Les essais que nous avons entrepris sont résumés dans le tableau 21. Après divers essais nous sommes arrivés à déterminer les conditions optimales pour accéder au produit souhaité avec un rendement maximal de (54%) (Schéma 97).



**Schéma 97**

**Tableau 21:** Réaction de condensation du dicéto-N-phénylpyrazole (2éq) avec le benzaldéhyde (1éq) sous irradiations microondes

Essais	T° (C)	Temps (min)	Rdt (%)
1	160	5	-
2	160	7	-
3	180	10	15
4	180	15	20
5	220	10	33
6	220	15	54

✓ **Agitation à température ambiante**

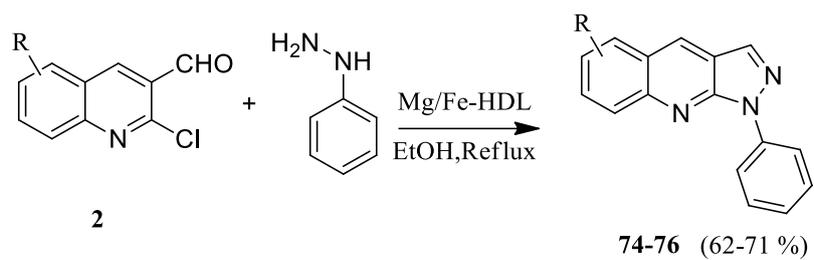
Dans le but d'optimiser cette approche et de chercher de nouvelles méthodes simples, respectueuses de l'environnement et efficaces. Un équivalent du 2-chloroquinoline-3-carbaldéhyde est mis en réaction, dans l'éthanol à température ambiante, avec 1,2 équivalents de phénylhydrazine en présence d'une quantité catalytique de 20 mol% de Mg/Fe-HDL. Après une heure de réaction le produit obtenu n'est que l'hydrazonoquinoline.

#### II.2.4. Généralisation de la réaction

**a. Synthèse des dérivés de la 3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl) -4-phénylheptane-2,6-dione**

Afin de déterminer les meilleures conditions de la réaction dans l'éthanol catalysée par Mg/Fe-HDL, nous avons tenté de la généraliser pour d'autres hydrazines aromatiques.

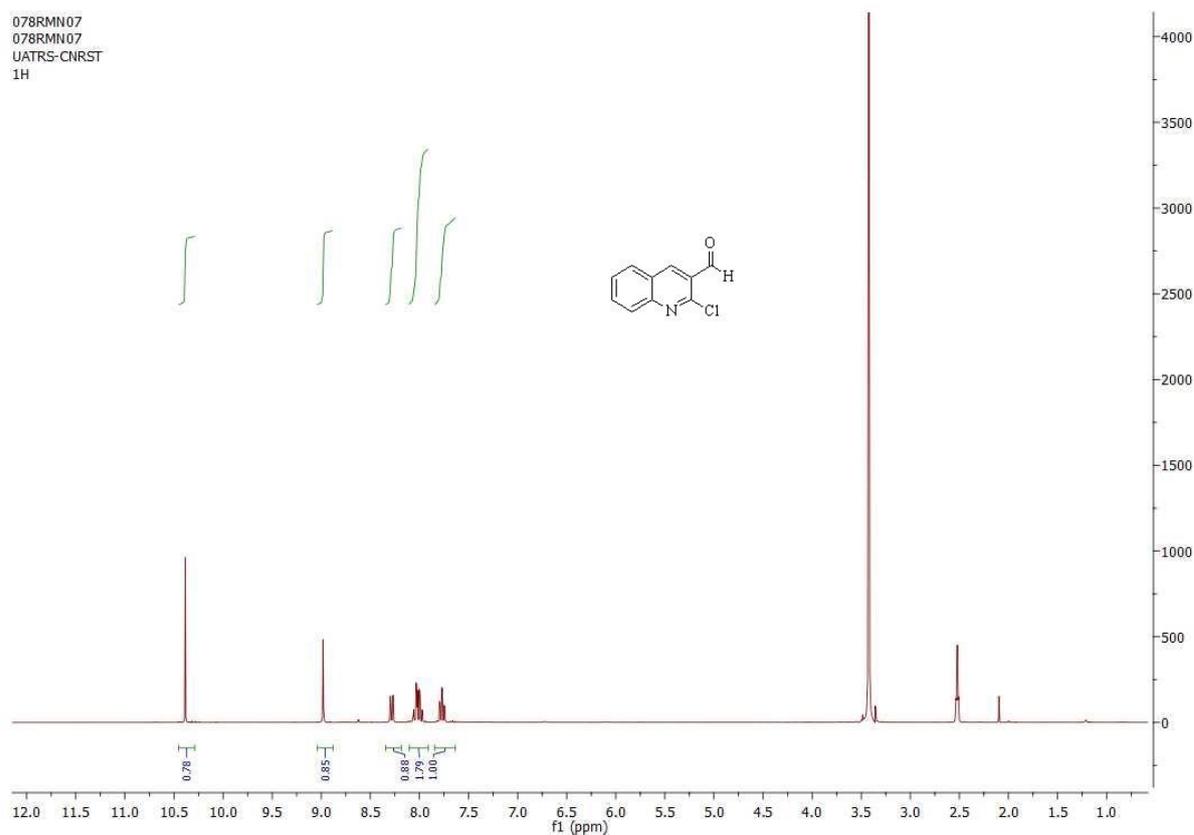
La réaction de cyclisation (schéma 98) avec divers phénylhydrazine, nous a permis d'accéder aux composés souhaités avec de bons rendements oscillant entre 62 et 71%.



	R
<b>74</b>	H
<b>75</b>	4-Cl
<b>76</b>	4-OCH <sub>3</sub>

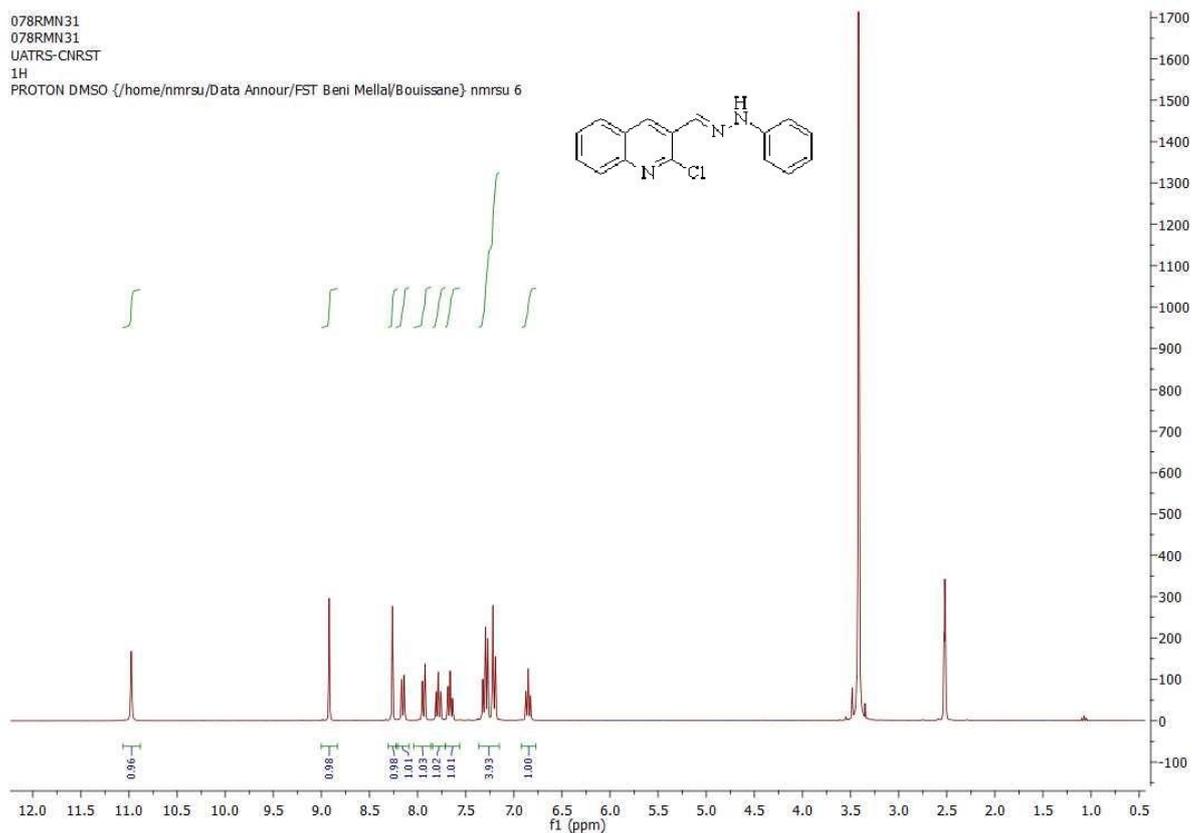
**Schéma 98**

### II.3. Etude spectrale



**Figure 41:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **59**(DMSO- $\text{D}_6$ 300 MHz).

Les structures des hydrazono-quinoléines ont été identifiées par RMN ; un exemple est représenté dans la figure 41 de la structure **59**, le proton  $\text{CH}=\text{N}$  résonne à 8,9 ppm sous forme d'un singulet, alors que l'autre proton singulet le plus déblindé à 11 ppm est attribué au CH quinoléinique et le NH sort sous forme singulet vers 8,25 ppm.



**Figure 42:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **71**(DMSO- $\text{D}_6$  MHz).

Un monocristal du composé **71** est obtenu (figure 40) nous a permis de confirmer sa structure.

## Conclusion

Les dérivés de la pyrazolo-quinoléine ont été synthétisés via la condensation des 2-chloroquinoléines-3-carbaldéhydes préparés à partir des acétanilides avec des hydrazines à reflux de l'éthanol. Ces dérivés pyrazolo-quinoléiniques sont obtenus avec de bons rendements en utilisant Mg/Fe-HDL comme catalyseur hétérogène. Ils seront testés ultérieurement pour leur potentiel pharmacologique, que ce soit antioxydant ou cytotoxique.

## Références bibliographiques

1. Meldola, R. (1913). *Coal and What We Get from It: A Romance of Applied Science*. Society for promoting Christian knowledge.
2. Boualia, I., Debache, A., Boulcina, R., Roisnel, T., Berrée, F., Vidal, J., Carboni, B. (2020). Synthesis of novel 3-(quinazol-2-yl)-quinolines via SNAr and aluminum chloride-induced (hetero) arylation reactions and biological evaluation as proteasome inhibitors. *Tetrahedron Letters*, 61(17), 151805.
3. Fuchi, Y., Sakuma, M., Ohyama, K., Hagihara, R., Kohno, M., Hamada, K., Mizutani, A., Karasawa, S. (2019). Selective synthesis of substituted amino-quinoline derivatives by CH activation and fluorescence evaluation of their lipophilicity-responsive properties. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.
4. Xie, R., Lu, G. P., Jiang, H. F., Zhang, M. (2020). Selective reductive annulation reaction for direct synthesis of functionalized quinolines by a cobalt nanocatalyst. *Journal of Catalysis*, 383, 239-243.
5. Zou, L. H., Zhu, H., Zhu, S., Shi, K., Yan, C., Li, P. G. (2019). Copper-Catalyzed Ring-Opening/Reconstruction of Anthranils with Oxo-Compounds: Synthesis of Quinoline Derivatives. *The Journal of organic chemistry*, 84(19), 12301-12313.
6. Hegde, H., Shetty, N. S. (2017). Facile one-pot multicomponent synthesis of 1 H-pyrazolo [3, 4-b] quinolines using L-proline as a catalyst. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53(8), 883-886.
7. Mandewale, M. C., Patil, U. C., Shedge, S. V., Dappadwad, U. R., Yamgar, R. S. (2017). A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents. *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*, 6(4), 354-361.
8. Karkara, B. B., Mishra, S. S., Singh, B. N., & Panda, G. (2020). Synthesis of 2-methoxy-3-(thiophen-2-ylmethyl) quinoline containing amino carbinols as antitubercular agents. *Bioorganic chemistry*, 99, 103775.
9. Ghosh, S., Pal, S., Praveena, K. S. S., & Mareddy, J. (2020). 2-Chloro-7-methyl-3-((4-((p-tolyloxy) methyl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) methyl) quinoline: Crystal structure, hydrogen bonding and anti-bacterial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1212, 128137.
10. Sridhar, P., Alagumuthu, M., Arumugam, S., Reddy, S. R. (2016). Synthesis of quinoline acetohydrazone-hydrazone derivatives evaluated as DNA gyrase inhibitors and potent antimicrobial agents. *RSC advances*, 6(69), 64460-64468.

11. Jin, G., Xiao, F., Li, Z., Qi, X., Zhao, L., Sun, X. (2020). Design, synthesis, and dual evaluation of quinoline and quinolinium iodide salt derivatives as potential anticancer and antibacterial agents. *ChemMedChem*, 15(7), 600-609.
12. Ramya, P. S., Guntuku, L., Angapelly, S., Karri, S., Digwal, C. S., Babu, B. N., Naidu, V.G.M., Kamal, A. (2018). Curcumin inspired 2-chloro/phenoxy quinoline analogues: synthesis and biological evaluation as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(5), 892-898.
13. Shah, S. R., Katariya, K. D., & Reddy, D. (2020). Quinoline-1, 3-Oxazole Hybrids: Syntheses, Anticancer Activity and Molecular Docking Studies. *ChemistrySelect*, 5(3), 1097-1102.
14. Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., Wu, X., Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European journal of medicinal chemistry*, 139, 22-47.
15. Mukherjee, S., Pal, M. (2013). Medicinal chemistry of quinolines as emerging anti-inflammatory agents: an overview. *Current medicinal chemistry*, 20(35), 4386-4410.
16. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 871-910.
17. Adsule, S., Barve, V., Chen, D., Ahmed, F., Dou, Q. P., Padhye, S., Sarkar, F. H. (2006). Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2 carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*, 49(24), 7242-7246.
18. Gonçalves, R. S., Kaiser, C. R., Lourenço, M. C., de Souza, M. V., Wardell, J. L., Wardell, S. M., Da Silva, A. D. (2010). Synthesis and antitubercular activity of new mefloquine-oxazolidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(12), 6095-6100.
19. Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105938.
20. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Whong, Z., Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
21. Akhramez, S., Hafid, A., Khouili, M., Saadi, M., El Ammari, L., Ketatni, E. M. (2019). Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 2-chloro-3-[(E)-(2-phenylhydrazinylidene) methyl] quinoline. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 75(7), 964-968.

22. Wu, J., Zhang, H., Ding, X., Tan, X., Shen, H. C., Chen, J., He, W., Deng, H., Song, L., Cao, W. (2019). Facile synthesis of fluoroalkylated quinolones using fluoroalk-2-ynoates as fluorinated building blocks. *Journal of Fluorine Chemistry*, 220, 54-60.
23. Kalurazi, S. Y., Rad-Moghadam, K., Moradi, S. (2017). A four-component Pfitzinger reaction: synthesis of 2-pyronylquinolin-4-carbamides. *Research on Chemical Intermediates*, 43(8), 4401-4411.
24. Elghamry, I., Al-Faiyz, Y. (2016). A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acids by the Pfitzinger reaction of isatin with enamines in water. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 110-112.
25. Zhou, P., Hu, B., Zhao, S., Zhang, Q., Wang, Y., Li, X., Yu, F. (2018). An improved Pfitzinger reaction for the direct synthesis of quinoline-4-carboxylic esters/acids mediated by TMSCl. *Tetrahedron Letters*, 59(32), 3116-3119.
26. Gao, Q., Liu, Z., Wang, Y., Wu, X., Zhang, J., Wu, A. (2018). I<sub>2</sub>-Triggered Reductive Generation of N-Centered Iminyl Radicals: An Isatin-to-Quinoline Strategy for the Introduction of Primary Amides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(7), 1364-1369.
27. Ahmed, W., Zhang, S., Yu, X., Yamamoto, Y., Bao, M. (2018). Brønsted acid-catalyzed metal- and solvent-free quinoline synthesis from N-alkyl anilines and alkynes or alkenes. *Green Chemistry*, 20(1), 261-265.
28. Kumar, V., Chaudhary, S., Mathur, M., Swami, A. K., Malakar, C. C., Singh, V. (2018). A Tandem Approach towards Diastereoselective Synthesis of Quinoline C-3 Tethered  $\gamma$ -Lactones. *ChemistrySelect*, 3(2), 399-404.
29. Shee, S., Ganguli, K., Jana, K., Kundu, S. (2018). Cobalt complex catalyzed atom-economical synthesis of quinoxaline, quinoline and 2-alkylaminoquinoline derivatives. *Chemical Communications*, 54(50), 6883-6886.
30. Shahabi, D., Tavakol, H. (2016). One-pot synthesis of quinoline derivatives using choline chloride/tin (II) chloride deep eutectic solvent as a green catalyst. *Journal of Molecular Liquids*, 220, 324-328.
31. Sarode, P. B., Bahekar, S. P., Chandak, H. S. (2016). Zn (OTf)<sub>2</sub>-mediated CH activation: An expeditious and solvent-free synthesis of aryl/alkyl substituted quinolines. *Tetrahedron Letters*, 57(51), 5753-5756.
32. Manickam, S., Iyer, S. K. (2017). A new approach for fluorescent tetrahydrobenzo [f] pyrimido [4, 5-b] quinolines and indeno fused pyrido [2, 3-b] pyrimidines. *Dyes and Pigments*, 147, 300-312.

- 33.** Asadi, B., Landarani-Isfahani, A., Mohammadpoor-Baltork, I., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Mirkhani, V., Rudbari, H. A. (2017). Microwave-assisted, regioselective one-pot synthesis of quinolines and bis-quinolines catalyzed by Bi (III) immobilized on triazine dendrimer stabilized magnetic nanoparticles. *Tetrahedron letters*, 58(1), 71-74.
- 34.** Chi, Y., Yan, H., Zhang, W. X., Xi, Z. (2017). Synthesis of quinoline derivatives via Cu-catalyzed cascade annulation of heterocumulenes, alkynes, and diaryliodonium salts. *Organic letters*, 19(10), 2694-2697.
- 35.** Patel, D. B., Darji, D. G., Patel, K. R., Rajani, D. P., Rajani, S. D., Patel, H. D. (2020). Synthesis of novel quinoline-thiosemicarbazide hybrids and evaluation of their biological activities, molecular docking, molecular dynamics, pharmacophore model studies, and ADME-Tox properties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(3), 1183-1200.
- 36.** Yue, X., Storozhenko, O. A., Festa, A. A., Sorokina, E. A., Varlamov, A. V., Voskressensky, L. G. (2020). Microwave-assisted sequential three-component synthesis of pyrrolyl-substituted chromeno [2, 3-c] isoquinolin-5-amines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(4), 495-498.
- 37.** Tasqeeruddin, S., Asiri, Y., Alsherhri, J. A. (2020). An Efficient and Green Microwave-Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives via Knoevengal Condensation. *Letters in Organic Chemistry*, 17(2), 157-163.
- 38.** Pallavi, B., Singh, R. P., Jha, P. N., Chander, S., Murugesan, S., Sharma, P., Shukla, P. (2019). Green Synthesis, in-vitro Antimicrobial Evaluation, Docking, and SAR Studies of Potent Quinoline-4-Carboxylic Acids. *Letters in Organic Chemistry*, 16(11), 874-883.
- 39.** Xuan, D. D. (2019). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current organic synthesis*, 16(5), 671-708.
- 40.** Man, R. J., Jeelani, N., Zhou, C., Yang, Y. S. (2020). Recent Progress in the Development of Quinoline Derivatives for the Exploitation of Anti-cancer Agents. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*.
- 41.** Chokkar, N., Kalra, S., Chauhan, M., Kumar, R. (2019). A review on quinoline derived scaffolds as anti-hiv agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 19(6), 510-526.
- 42.** Li, H. T., Zhu, X. (2020). Quinoline-based Compounds with Potential Activity against Drugresistant Cancers. *Current topics in medicinal chemistry*.

- 43.** Khalafy, J., Arlan, F. M., Chalanchi, S. S. (2018). One-pot, Three-component Synthesis of a New Series of 2-Amino-4-aryl-5-oxo-5, 6-dihydro-2H-pyrano [3, 2-c] quinoline-3-carbonitrile in the Presence of SBA-15 as a Nanocatalyst. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(1), 149-153.
- 44.** Pal, R., Chatterjee, N., Roy, M., El Said, A. N., Sarkar, S., Jaisankar, P., Sarkar, S., Sen, A. K. (2016). Reusable palladium nanoparticles in one-pot domino Sonogashira-cyclization: regio- and stereo-selective syntheses of (Z)-3-methyleneisindoline-1-ones and furo [3, 2-h] quinolines in water. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 43-47.
- 45.** Umamatheswari, S., Sankar, C. (2017). Synthesis, identification and in vitro biological evaluation of some novel quinoline incorporated 1, 3-thiazinan-4-one derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(3), 695-699.
- 46.** Xu, J., Qiao, L., Ying, B., Zhu, X., Shen, C., Zhang, P. (2017). Transition-metal-free direct perfluoroalkylation of quinoline amides at C5 position through radical cross-coupling under mild conditions. *Organic Chemistry Frontiers*, 4(6), 1116-1120.
- 47.** Taheri, S., Nazifi, M., Mansourian, M., Hosseinzadeh, L., Shokoohinia, Y. (2019). Ugi efficient synthesis, biological evaluation and molecular docking of coumarin-quinoline hybrids as apoptotic agents through mitochondria-related pathways. *Bioorganic chemistry*, 91, 103147.
- 48.** Almandil, N. B., Taha, M., Rahim, F., Wadood, A., Imran, S., Alqahtani, M. A., Bamarouf, Y. A., Ibrahim, M., Mosaddik, A., Gollapalli, M. (2019). Synthesis of novel quinoline-based thiadiazole, evaluation of their antileishmanial potential and molecular docking studies. *Bioorganic chemistry*, 85, 109-116.
- 49.** Aly, A. A., Sayed, S. M., Abdelhafez, E. S. M., Abdelhafez, S. M. N., Abdelzaher, W. Y., Raslan, M. A., Ahmed, A., Thabet, K., El-Reedy, A. A. M., Brown, A. B., Bräse, S. (2020). New quinoline-2-one/pyrazole derivatives; design, synthesis, molecular docking, anti-apoptotic evaluation, and caspase-3 inhibition assay. *Bioorganic chemistry*, 94, 103348.
- 50.** Nagaraju, R., Gopichand, K., Rao, N. N., Ganai, A. M., Kishan, E., Rao, P. V. (2020). Synthesis and Anticancer Activity of a Novel Series of Tetrazolo [1, 5-a] quinoline Based 1, 2, 3-Triazole Derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, 90, 314-318.
- 51.** Thirumurugan, C., Vadivel, P., Lalitha, A., Lakshmanan, S. (2020). Synthesis, characterization of novel quinoline-2-carboxamide based chalcone derivatives and their molecular docking, photochemical studies. *Synthetic Communications*, 50(6), 831-839.
- 52.** Poursattar Marjani, A., Khalafy, J., Farajollahi, A. (2019). Synthesis of Ethyl 2-Amino-4-benzoyl-5-oxo-5, 6-dihydro-4H-pyrano [3, 2-c] quinoline-3-carboxylates by a One-pot,

Three-Component Reaction in the Presence of TPAB. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(1), 268-274.

**53.**Shabeeb, I., Al-Essa, L., Shtaiwi, M., Al-Shalabi, E., Younes, E., Okasha, R., Abu Sini, M. (2019). New hydrazide-hydrazone derivatives of quinoline 3-carboxylic acid hydrazide: synthesis, theoretical modeling and antibacterial evaluation. *Letters in Organic Chemistry*, 16(5), 430-436.

**54.**Kumar, R., Sharma, R., Kumar, I., Upadhyay, P., Dhiman, A. K., Kumar, R., Rakesh, k., Rituraj, P., Dinkar,S., Sharma, U. (2019). Evaluation of Antiplasmodial Potential of C2 and C8 modified quinolines: In vitro and in silico Study. *Medicinal Chemistry*, 15(7), 790-800.

**54.**Upadhyay, K. D., Shah, A. K. (2019). Evaluation of Pyrano [3, 2 C] Quinoline Analogues as Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(10), 1285-1292.

**55.**Zaheer, Z., Shaikh, S. I., Mokale, S. N., Lokwani, D. K. (2018). Synthesis, biological evaluation and computational study of new quinoline hybrids as antitubercular agent. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15(9), 914-922.

**56.**Reddy, P. L., Khan, S. I., Ponnann, P., Tripathi, M., Rawat, D. S. (2017). Design, synthesis and evaluation of 4-aminoquinoline-purine hybrids as potential antiplasmodial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 126, 675-686.

**57.**Wong, W., Bai, X. C., Sleeb, B. E., Triglia, T., Brown, A., Thompson, J. K., Jackson, E. K., Hanssen, E., Marapana, D. S., Fernandez, I. S., Ralph, S. A., Cowman, A. F., Scheres. S. H. W., Baum, J. (2017). Mefloquine targets the Plasmodium falciparum 80S ribosome to inhibit protein synthesis. *Nature microbiology*, 2(6), 1-9.

**58.**Herraiz, T., Guillén, H., González-Peña, D., Arán, V. J. (2019). Antimalarial quinoline drugs inhibit  $\beta$ -hematin and increase free hemin catalyzing peroxidative reactions and inhibition of cysteine proteases. *Scientific reports*, 9(1), 1-16.

**59.**Overacker, R. D., Banerjee, S., Neuhaus, G. F., Sephton, S. M., Herrmann, A., Strother, J. A., Brack-Werner, R., Blackmore, P. R., Loesgen, S. (2019). Biological evaluation of molecules of the azaBINOL class as antiviral agents: Inhibition of HIV-1 RNase H activity by 7-isopropoxy-8-(naphth-1-yl) quinoline. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(16), 3595-3604.

**60.**Mittal, R. K., Purohit, P. (2020). Quinoline-3-carboxylate Derivatives: A New Hope as an Antiproliferative Agent. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 20(16), 1981-1991.

61. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4..
62. Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S., Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*, 55(4), 105945.
63. Machado, G. D. R. M., Diedrich, D., Ruaro, T. C., Zimmer, A. R., Teixeira, M. L., de Oliveira, L. F., Jean, M., de Weghe, P. V., de Andreade, S. F., Gnoatto, S. C. B., Fuentefria, A. M. (2020). Quinolines derivatives as promising new antifungal candidates for the treatment of candidiasis and dermatophytosis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 51(4), 1691-1701.
64. Tejería, A., Pérez-Pertejo, Y., Reguera, R. M., Carbajo-Andrés, R., Balaña-Fouce, R., Alonso, C., Martín-Encinas, E., Selas, A., Rubiales, G., Palacios, F. (2019). Antileishmanial activity of new hybrid tetrahydroquinoline and quinoline derivatives with phosphorus substituents. *European journal of medicinal chemistry*, 162, 18-31.
65. Ramírez-Prada, J., Robledo, S. M., Vélez, I. D., del Pilar Crespo, M., Quiroga, J., Abonia, R., Montoya, A., Svetaz, L., Zacchino, S., Insuasty, B. (2017). Synthesis of novel quinoline-based 4, 5-dihydro-1H-pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 131, 237-254.
66. El Shehry, M. F., Ghorab, M. M., Abbas, S. Y., Fayed, E. A., Shedid, S. A., Ammar, Y. A. (2018). Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 143, 1463-1473.
67. Jin, G., Li, Z., Xiao, F., Qi, X., Sun, X. (2020). Optimization of activity localization of quinoline derivatives: design, synthesis, and dual evaluation of biological activity for potential antitumor and antibacterial agents. *Bioorganic chemistry*, 99, 103837.
68. Aly, R M.; Serya, R A T.; El-Motwally, A M. Esmat, A.; Abbas, S.; Abou El Ella, D A. (2017), Novel quinoline-3-carboxamides (Part 2): Design, optimization and synthesis of quinoline based scaffold as EGFR inhibitors with potent anticancer activity. *Bioorganic Chemistry*, 75, 368-392.
69. K. Köprülü, T.; Ökten, S.; Tekin, Ş.; Çakmak, O. (2019), Biological evaluation of some quinoline derivatives with different functional groups as anticancer agents. *J Biochem Mol Toxicol*, 33, e22260.
70. Li, B.; Zhu, F.; Hea, F.; Huang, Q.; Liu, X.; Wu, T.; Zhao, T.; Qiua, Y.; Wu, Z.; Xue, Y.; Fang, M., (2020), Synthesis and biological evaluations of N'-substituted methylene-4-(quinoline-4-amino) benzoylhydrazides as potential anti-hepatoma agents. *Bioorganic Chemistry*, 96, 103592.

- 71.**Sureshkumar, K.; Maheshwaran, V.; Rao T D.; Themmila, K.; Ponnuswamy, MN.; Kadhivel, S.; Dhandayutham, S. (2017), Synthesis, characterization, crystal structure, in-vitro anti-inflammatory and molecular docking studies of 5-mercapto-1-substituted tetrazole incorporated quinoline derivative. *Journal of Molecular Structure* 1146,314-323.
- 72.**Yang, YT.; Du, S.; Wang, S.; Jia, X.; Wang, X.; Zhang, X. (2019), Synthesis of new steroidal quinolines with antitumor properties. *Steroids*, 151, 108465.
- 73.**Massoud, M A M.; El-Sayed, M A.; Bayoumi, W A.; Mansour. B.; (2019), Cytotoxicity and Molecular Targeting Study of Novel 2-Chloro-3- substituted Quinoline Derivatives as Antitumor Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*. 16, 273 – 283.
- 74.**Mahajan, P. Nikam, M.; Asronkar, A.; Bobade, A.; Gill, C. (2017), Synthesis, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Evaluation of Novel Thiophene-Fused Quinoline Based  $\beta$ -Diketones and Derivatives. *J. Heterocyclic Chem*, 54, 1415-1422.
- 75.**Olayinka, O A, Iyaye, K T, Audu, O Y.; Olorunshola, S J.; Kuye, A O.; Olanrewaju, I O. (2018), Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Potential of Quinoline-Based 4-Hydrazide-Hydrazone Derivatives. *J. Heterocyclic Chem*,55, 302-312.
- 76.**Alsayed, S. S., Lun, S., Luna, G., Beh, C. C., Payne, A. D., Foster, N., Gunosewoyo, H. (2020). Design, synthesis, and biological evaluation of novel arylcarboxamide derivatives as anti-tubercular agents. *Rsc Advances*, 10(13), 7523-7540.
- 77.**Ibrahim, M. K., Eissa, I. H., Abdallah, A. E., Metwaly, A. M., Radwan, M. M., ElSohly, M. A. (2017). Design, synthesis, molecular modeling and anti-hyperglycemic evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPAR $\gamma$  and SUR agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 25(4), 1496-1513.
- 78.**Bharadwaj, S. S., Poojary, B., Nandish, S. K. M., Kengaiyah, J., Kirana, M. P., Shankar, M. K., Sannanigaiah, D. (2018). Efficient synthesis and in silico studies of the benzimidazole hybrid scaffold with the quinolinylloxadiazole skeleton with potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitory, anticoagulant, and antiplatelet activities for type-II diabetes mellitus management and treating thrombotic disorders. *ACS omega*, 3(10), 12562-12574.
- 79.**Perin, N., Alić, J., Liekens, S., Van Aerschot, A., Vervaeke, P., Gadakh, B., Hranjec, M. (2018). Different positions of amide side chains on the benzimidazo [1, 2-a] quinoline skeleton strongly influence biological activity. *New Journal of Chemistry*, 42(9), 7096-7104.

- 80.**Perin, N., Alić, J., Liekens, S., Van Aerschot, A., Vervaeke, P., Gadakh, B., Hranjec, M. (2018). Different positions of amide side chains on the benzimidazo [1, 2-a] quinoline skeleton strongly influence biological activity. *New Journal of Chemistry*, 42(9), 7096-7104.
- 81.** Kırarak, A. (2011). Development of new methods for the synthesis of pyrazoles, 4-iodopyrazoles, isoxazoles and 1, 2, 4-oxadiazoles.
- 82.**Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A. (2003). Five-Membered Heterocycle. *The Chemistry of Heterocycles*, 2, 61-79.
- 83.**Alam, M. J., Alam, O., Alam, P., Naim, M. J. (2015). A review on pyrazole chemical entity and biological activity. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 6, 1433-1442.
- 84.**Bekhit, A. A., Ashour, H. M., Ghany, Y. S. A., Bekhit, A. E. D. A., & Baraka, A. (2008). Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 43(3), 456-463
- 85.**Balbi, A., Anzaldi, M., Mazzei, M., Miele, M., Bertolotto, M., Ottonello, L., Dallegri, F. (2006). Synthesis and biological evaluation of novel heterocyclic ionone-like derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(15), 5152-5160.
- 86.**Hall, A., Billinton, A., Brown, S. H., Clayton, N. M., Chowdhury, A., Giblin, G. M., Winyard, L. (2008). Non-acidic pyrazole EP1 receptor antagonists with in vivo analgesic efficacy. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(11), 3392-3399.
- 87.**Bondock, S., Fadaly, W., Metwally, M. A. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 3692-3701.
- 88.**Radi, S., Salhi, S., Radi, A. (2010). Synthesis and preliminary biological activity of some new pyrazole derivatives as acyclonucleoside analogues. *Letters in Drug Design & Discovery*, 7(1), 27-30.
- 89.**Christodoulou, M. S., Liekens, S., Kasiotis, K. M., Haroutounian, S. A. (2010). Novel pyrazole derivatives: synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(12), 4338-4350.
- 90.**Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Befani, O., La Torre, F. (2004). Synthesis and selective inhibitory activity of 1-acetyl-3, 5-diphenyl-4, 5-dihydro-(1 H)-pyrazole derivatives against monoamine oxidase. *Journal of medicinal chemistry*, 47(8), 2071-2074.

- 98.** Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G. E. D. A., Hassan, A. A. (2009). Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *European journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3480-3487..
- 99.** El-Sabbagh, O. I., Baraka, M. M., Ibrahim, S. M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Rashad, A. A. (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3746-3753.
- 100.** Rashad, A. E., Hegab, M. I., Abdel-Megeid, R. E., Micky, J. A., Abdel-Megeid, F. M. (2008). Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(15), 7102-7106.
- 101.** Bonesi, M., Loizzo, M. R., Statti, G. A., Michel, S., Tillequin, F., Menichini, F. (2010). The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(6), 1990-1993.
- 102.** Gao, M., Wang, M., Miller, K. D., Zheng, Q. H. (2011). Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation of new carbon-11-labeled celecoxib derivatives as candidate PET tracers for imaging of COX-2 expression in cancer. *European journal of medicinal chemistry*, 46(9), 4760-4767.
- 103.** Meth-Cohn, O., Taylor, D. L. (1995). The reverse vilsmeier approach to the synthesis of quinolines, quinolinium salts and quinolones. *Tetrahedron*, 51(47), 12869-12882.

# **CONCLUSION GENERALE**

Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans un contexte de recherche de nouvelles méthodologies de synthèse organique dont l'objectif réside dans l'élaboration de divers hétérocycles ayant des activités biologique et pharmacologique importante. Présentée sous forme d'une mise au point, a porté sur l'étude de tous les paramètres de la réaction de Biginelli (catalyseur, solvant, réactifs, chauffage...) pour optimiser ses conditions opératoires.

Au cours de ce travail, nous avons entrepris, dans la première partie, la synthèse des dérivés de 1*H*-pyrazole-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one catalysée par Mg/Fe-HDL qui a été récemment synthétisé au sein de notre laboratoire. La stratégie de synthèse de ces composés, consiste à utiliser la réaction de Biginelli multicomposant « one pot » entre le dicéto-*N*-phényl-pyrazole, un aldéhyde et l'urée ou la thiourée, catalysée par Mg/Fe-HDL, à température ambiante ou assistée par irradiation micro-ondes. Cette méthode a été appliquée pour la préparation d'une série de produits avec de bons rendements.

La totalité de composés que nous avons synthétisés a révélé une activité antioxydante importante ; ces produits ont été testés aussi contre des bactéries à gram-positif et à gram-négatif, et sur des cellules cancéreuses. Malheureusement, aucune des molécules synthétisées n'exerce une action inhibitrice, *in-vitro*, sur ces cellules.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à la préparation des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes. Ces composés ont une réactivité chimique élevée en raison de la présence à la fois de groupes chloro et aldéhyde. Les dérivés de pyrazolo-quinoléine ont été synthétisés en suivant un mode opératoire simple et pratique de la réaction de condensation des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes avec des hydrazines à reflux. Les produits synthétisés seront ultérieurement évalués pour leurs activités antioxydante et cytotoxique.

## Perspectives

La continuité de notre travail de recherche se focalise sur la mise au point des réactions permettant l'obtention de nouvelles molécules potentiellement bioactives à base de quinoléine. Nous allons caractériser les produits que nous avons synthétisés et chercher les conditions opératoires qui permettent d'obtenir la 1H-pyrazolo[3,4-*b*]quinoléine.

La réaction d'halogénéation en position 3 du noyau pyrazolique suivie d'une réaction catalysée au palladium nous permettent d'aboutir à de nouvelles structures à base de quinoléine. Leur activité biologique potentielle sera par la suite évaluée.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sur un appareil de type « AVANCE 300MHz de BRUKER ». (CNRST RABAT)

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant :

✓ Pour le proton : Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ). Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- $\text{d}_6$ .

✓ Pour le carbone :  $\text{CDCl}_3$  (raie centrale à 7,16 ppm). DMSO- $\text{d}_6$  (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplages ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante : singulet (**s**), doublet (**d**), doublet dédoublé (**dd**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**), singulet large (**br**).

Les points de fusion non corrigés sont pris au banc Kofler ou dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchi.

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques commerciales de silice (aluminium recouvert d'une couche de silice de 0,2 mm d'épaisseur et contenant un indicateur fluorescent sensible aux UV ayant une longueur d'onde de 254 nm).

La révélation se réalise au moyen d'une lampe ultra-violet à 254 et 365 nm puis par le diiode.

La chromatographie sur colonne a été menée au moyen de silice Merck 60 en suspension dans l'hexane pour les purifications à réaliser. Les conditions classiques pour une séparation normale requièrent environ 30 g de silice par 1 g de produit brut.

Les solvants des réactions utilisés sont de qualité analytique, sauf les solvants de la chromatographie sur colonne (hexane et acétate d'éthyle), ils sont distillés avant usage.

Le chauffage des mélanges réactionnels s'effectue à l'aide d'un bain de sable.

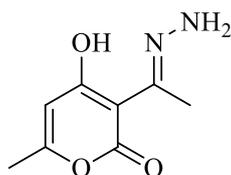
## **Preparation du materiau Mg/Fe-HDL**

La synthèse des Mg/Fe-HDL ont été effectuée par co-précipitation à pH constant. Les agents de précipitation basiques (NaOH et Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1M) et la solution aqueuse des sels métalliques MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O et FeCl<sub>3</sub>. 9H<sub>2</sub>O sont lentement ajoutés et le pH étant maintenu constant. Les conditions opératoires qui ont été retenues sont les suivantes :

- pH constant égal à 10 (à l'aide d'un pH-mètre EXAO)
- Température ambiante,
- Faibles débits d'écoulement des solutions (goutte à goutte),
- Agitation vigoureuse

Après 20 minutes de murissement, l'ensemble a été laissé sous agitation pendant 17 heures à Reflux. Le matériau obtenu (sous forme gel) a été lavé 5 fois à l'eau distillée puis séché à 80 °C. Les échantillons solides ainsi obtenus ont été par la suite broyés à l'aide d'un mortier, pour les rendre en poudre fine Mg/Fe-HDL.

**(E)-3-(1-hydrazonoéthyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (1a)**



Formule brute :  $C_8H_{10}N_2O_3$

Masse molaire :  $182,18g \cdot mol^{-1}$

**Mode opératoire :**

L'hydrazine (98%) (17,8 mmol, 0,57 g, 0,56 ml) est additionné à une solution d'acide déhydroacétique (17,9 mmol, 3,02 g) dans de l'éthanol chaud (20 ml). Après 5 minutes de chauffage à reflux, le solide jaune formé est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol pour donner le composé (1a) à l'état cristallin.

**Aspect:** solide cristallin jaune

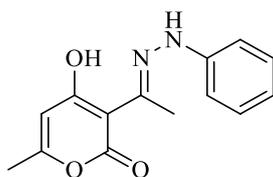
**PF:** 211-212 °C

**Rendement:** 87%

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 15,6 (s, 1H, OH), 5,78 (s, 1H), 4,43 (s, 2H,  $NH_2$ ), 2,71 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,16 (s, 3H,  $CH_3$ );

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 179,6 (COH) ; 166,5 (C); 162,7 (CO); 145,0 (CN); 104,7 (CH); 99,6 (C); 20,4 ( $CH_3$ ); 15,7 ( $CH_3$ ).

**(E)-4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-(2-phénylhydrazono)ethyl)-2H-pyran-2-one (1b)**



Formule brute :  $C_{14}H_{14}N_2O_3$

Masse molaire :  $258,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

La phénylhydrazine (17,8 mmol, 1,92 g, 1,75 ml) est ajoutée à une solution d'acide déhydroacétique (17,9 mmol, 3,02 g) dans de l'éthanol chaud (20 ml). Après 5 minutes de chauffage à reflux, le précipité jaune formé recueilli par filtration et le solide obtenu (4,55 g) est recristallisé dans l'éthanol pour donner **1b** sous forme de produit cristallin (4,41 g).

**Aspect :** solide cristallin jaune

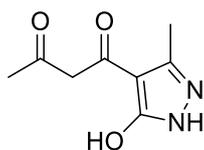
**PF :** 205-207°C

**Rendement :** 95%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 16,1 (s, 1H, OH), 7,77 (d,  $J=7,5$ , 2H), 7,19 (t,  $J=8,1$ , 2H), 7,03 (t,  $J=8,4$ , 1H), 6,43 (s, 1H, NH), 5,81 (s, 1H, H), 2,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 181,0 (COH); 169,5 (C); 163,7 (CO); 163,6 (CN); 145,0 (CAr); 130,1 (2CAr); 122,5 (CAr); 113,8 (2CAr); 105,8 (CH); 96,6 (C); 20,3 ( $\text{CH}_3$ ); 16,4 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1-(5-Hydroxy-3-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione (2a)



Formule brute :  $C_8H_{10}N_2O_3$

Masse molaire :  $182,07\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire :

Une solution de (E)-3-(1-hydrazonoethyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (**1a**) (5,5 mmol, 1 g) dans de l'acide acétique glacial (11 ml) est chauffé à reflux pendant 1h45min. Le composé (**2a**) est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour donner le produit (**2a**).

**Aspect** : solide jaune-orange

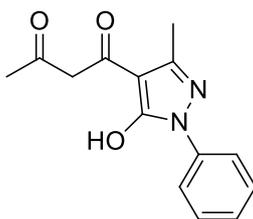
**PF** :  $89-91^\circ\text{C}$

**Rendement** : 16 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 14,70 (br, 1H, OH), 11,33 (s, 1H, OH), 10,19 (s, 1H, NH), 5,98 (s, 1H), 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** : 186,9 (CO); 180,1 (CO); 146,1 (COH); 141,0 (CN); 113,1 (CPyr); 57,8 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_3$ ); 14,0 ( $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-3-hydroxy-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)but-2-én-1-one (2b)**



Formule brute :  $C_{14}H_{14}N_2O_3$

Masse molaire :  $258,10\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Une solution de N-2 phénylhydrazone **1b** (10,2 mmol, 2,64 g) dans de l'acide acétique glacial (20 ml) est chauffé à reflux pendant 1h30min. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et évaporation du solvant, le produit (7,34 mmol ; 1,90 g) est recristallisé dans l'acétonitrile pour donner **2b**.

**Aspect :** solide jaune-orange

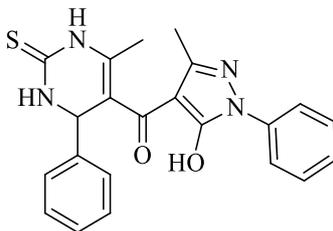
**PF :** 89-91°C

**Rendement :** 72%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) 14,70 (br, 1H, OH), 11,33 (s, 1H, OH), 8,11 (d,  $J=7,5$ , 2H, Ar) 7,12 (t,  $J=8,1$ , 2H, Ar) 6,90 (t,  $J=8,1$ , 1H, Ar), 5,66 (s, 1H), 2,47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) 188,6 (CO); 171,2 (COH); 163,5 (COH); 144,5 (CN); 139,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 123,4; 117,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 95,2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ ); 58,6 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_3$ ); 15,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (3)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 404,13 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg), de thiourée (1,2 mmol, 91 mg) et de benzaldéhyde (1 mmol, 106 mg, 0,102 ml) avec une quantité catalytique de Mg/Fe-HDL (20 mol%) dans 4 ml d'éthanol est agité à température ambiante pendant 20 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi puis il est filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'eau et séché. Le produit solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

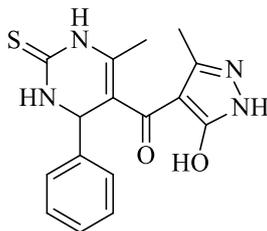
**PF :** 158-160 °C.

**Rendement :** 86 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H,CH), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 (C<sub>pyri</sub>); 159,8 (COH); 149,5 (C<sub>Pyra</sub>); 143,8 (C<sub>Ar</sub>); 138,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (2C<sub>Ar</sub>); 129,6 (2C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 127,9 (C<sub>Ar</sub>); 126,7 (C<sub>Ar</sub>); 121,2 (2C<sub>Ar</sub>); 106,6 (C<sub>pyri</sub>); 94,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,9 (CH<sub>pyr</sub>); 16,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,7 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (3a)**



Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 328,10 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Un mélange de 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2a** (1 mmol, 182 mg), de thiourée (1,2 mmol, 91 mg) et de benzaldéhyde (1 mmol, 106 mg, 0,102 ml) avec une quantité catalytique de Mg/Fe-HDL (20 mol%) dans 4 ml d'éthanol, est agité à température ambiante pendant 20 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi et puis il est filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé à l'eau et séché. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et il est recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **3a**.

**Aspect :** Poudre blanche

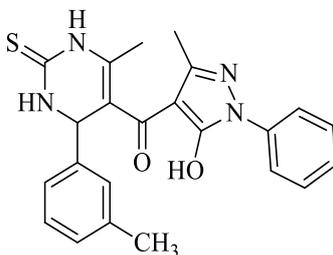
**PF :** 180-182 °C.

**Rendement :** 81 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,22 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, NH), 8,01 (s, 1H, NH), 7,76 (d, 2H, *J*=6,6, Ar); 7,50 (dd, 2H, *J*=7,2, Ar); 7,17 (t, 1H, *J*=6,6, Ar), 5,27 (s, 1H,CH), 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 192,1 (CO); 176,2 (CS); 160,1 (C<sub>pyri</sub>); 158,7 (COH); 147,2 (C<sub>Pyra</sub>); 142,1 (C<sub>Ar</sub>); 128,4 (2C<sub>Ar</sub>); 126,8 (2C<sub>Ar</sub>); 126,5 (C<sub>Ar</sub>); 109,9 (C<sub>pyri</sub>); 104,7 (C<sub>pyr</sub>); 55,6 (CH<sub>pyr</sub>); 17,1 (CH<sub>3</sub>, pyri); 14,2 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-2-thioxo-4-(m-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (4)**



Formule brute :  $C_{23}H_{22}N_4O_3$

Masse molaire :  $402,17 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **4** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

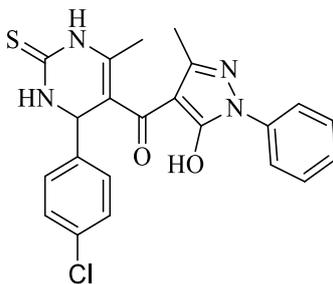
**PF :** 174-176 °C.

**Rendement :** 79 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,01 (s, 1H, NH), 9,29 (s, 1H, NH), 7,61 (d,  $J=6,9$ , 2H, Ar); 7,46 (t,  $J=6,6$ , 2H, Ar), 7,27 (m, 2H, Ar), 6,87 (m, 3H, Ar), 5,39 (s, 1H, CH), 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 186,7 (CO); 174,3 (CS); 160,1( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 146,2 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 145,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 137,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,5 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121,2 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 118,8( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 112,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 106,5 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,7 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 21,4 ( $\text{CH}_3$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ ); 13,8 ( $\text{CH}_3$ ).

**(4-(4-Chlorophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (5)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 438,09 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **5** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

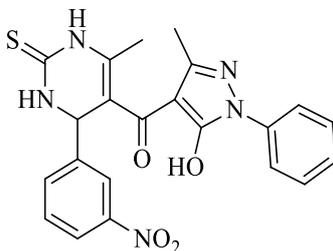
**PF :** 183-185 °C.

**Rendement :** 76%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 10,09 (s, 1H, NH), 9,46 (s, 1H, NH), 7,68 – 7,17 (m, 9H, Ar), 5,37 (s, 1H,CH), 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 191,4 (CO); 174,36 (CS); 159,6 (COH); 149,2 (C<sub>Pyra</sub>); 148,1 (C<sub>pyri</sub>); 142,7 (C<sub>Ar</sub>); 137,5 (C<sub>Ar</sub>); 132,5 (C<sub>Ar</sub>); 129,4 (2C<sub>Ar</sub>); 128,7 (2C<sub>Ar</sub>); 126,6 (2C<sub>Ar</sub>); 126,2 (C<sub>Ar</sub>); 121,6 (2C<sub>Ar</sub>); 110,1 (C<sub>pyri</sub>); 106,5 (C<sub>pyr</sub>); 55,2 (CH<sub>pyr</sub>); 16,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,8 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (6)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

Masse molaire : 449,12 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **6** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

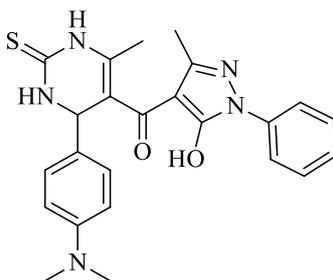
**PF :** 175-177 °C.

**Rendement :** 87 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 10,24 (s, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, NH), 8,15-7,28 (m, 9H, Ar), 5,51 (s, 1H, CH), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 186,7 (CO); 174,1 (CS); 160,1(C<sub>pyri</sub>); 159,8 (COH); 147,8 (C<sub>Pyra</sub>); 145,3 (C<sub>Ar</sub>); 139,0 (C<sub>Ar</sub>); 133,0 (C<sub>Ar</sub>); 130,2 (C<sub>Ar</sub>); 129,7 (C<sub>Ar</sub>); 129,0 (2C<sub>Ar</sub>); 126,0 (C<sub>Ar</sub>); 122,5 (C<sub>Ar</sub>), 121,1 (2C<sub>Ar</sub>); 120,8(C<sub>Ar</sub>), 110,7 (C<sub>pyri</sub>); 106,1 (C<sub>pyr</sub>); 54,6 (CH<sub>pyr</sub>); 16,0 (CH<sub>3</sub>); 13,1 (CH<sub>3</sub>).

**(4-(4-(Diméthylamino)phényl)-6-méthyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (7)**



Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 447,55 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **7** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

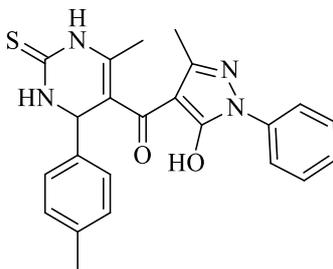
**PF :** 180-182 °C.

**Rendement :** 83%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ (ppm)** 9,97 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH), 7,67 (d, 2H, *J* =7,8, ArH), 7,45 (t, 2H, *J*=7,5, ArH), 7,29(t, 1H, *J*=7,2, ArH), 7,08 (d, 2H, *J*=8.7, ArH), 6,72 (d, 2H, *J* =8,7, ArH), 5,25 (s, 1H, CH), 2,85 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) : δ (ppm)** 187,5 (CO); 173,8 (CS); 157,5(C); 151,8 (COH); 149,7 (C<sub>Ar</sub>); 137,5 (C<sub>Pyra</sub>); 137,1 (C<sub>Ar</sub>); 132,6 (C<sub>Ar</sub>); 129,8 (2C<sub>Ar</sub>); 127,7 (2C<sub>Ar</sub>); 126,4 (C<sub>Ar</sub>); 121,2 (2C<sub>Ar</sub>), 113,3 (2C<sub>Ar</sub>); 112,5 (C<sub>pyri</sub>); 106,5 (C<sub>pyr</sub>); 55,4 (CH<sub>pyr</sub>); 41,0 (2CH<sub>3</sub>); 16,4 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13.8 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-2-thioxo-4-(*p*-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (8)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 418,15 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **8** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

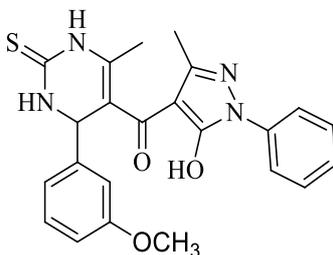
**PF :** 184-186 °C.

**Rendement :** 84 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,97 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, NH), 7,69 – 7,11 (m, 9H, Ar), 5,16 (s, 1H, CH), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 189,2 (CO); 174,9 (CS); 159,9 (C<sub>pyri</sub>); 158,7 (COH); 148,6 (C<sub>pyra</sub>); 140,5 (C<sub>Ar</sub>); 137,2 (C<sub>Ar</sub>); 136,9 (C<sub>Ar</sub>); 129,8 (2C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 126,4 (2C<sub>Ar</sub>); 126,0 (C<sub>Ar</sub>); 121,5 (2C<sub>Ar</sub>); 111,1 (C<sub>pyri</sub>); 101,5 (C<sub>pyr</sub>); 56,1 (CH<sub>pyr</sub>); 21,5 (CH<sub>3</sub>); 18,9 (CH<sub>3</sub>, pyri); 15,2 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(4-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methanone (9)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

Masse molaire : 434,14 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **9** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

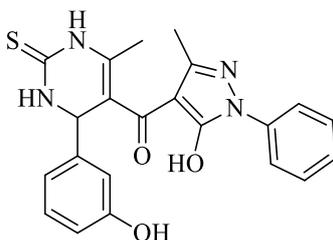
**P.F. :** 178-180 °C.

**Rendement :** 87 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 10,05 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 6,70 – 7,67 (9H, Ar), 5,35 (s, 1H, CH), 3,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 185,1 (CO); 177,9 (CS); 161,2 (C<sub>Ar</sub>); 160,1 (C<sub>pyri</sub>); 159,0 (COH); 149,1 (C<sub>Pyra</sub>); 141,1 (C<sub>Ar</sub>); 139,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 126,5 (C<sub>Ar</sub>); 119,9 (C<sub>Ar</sub>); 114,5 (C<sub>Ar</sub>); 112,9 (C<sub>Ar</sub>); 110,3 (C<sub>pyri</sub>); 103,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,8 (OCH<sub>3</sub>); 54,9 (CH<sub>pyr</sub>); 17,2 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,9 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (10)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

Masse molaire : 420,13 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **10** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

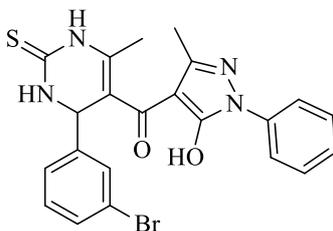
**P.F. :** 165-167 °C.

**Rendement :** 86 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 9,41 (s, 1H, OH), 9,34 (s, 1H, NH), 8,87 (s, 1H, NH), 6,55 – 7,71 (9H, Ar), 5,28 (s, 1H, CH), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 184,1 (CO); 175,9 (CS); 159,6 (C<sub>pyri</sub>); 157,1 (COH); 152,4 (C<sub>Ar</sub>); 147,2 (C<sub>Pyra</sub>); 140,4 (C<sub>Ar</sub>); 137,0 (C<sub>Ar</sub>); 129,3 (C<sub>Ar</sub>); 128,6 (2C<sub>Ar</sub>); 125,8 (C<sub>Ar</sub>); 120,7 (2C<sub>Ar</sub>); 119,3 (C<sub>Ar</sub>); 114,0 (C<sub>Ar</sub>); 112,8 (C<sub>Ar</sub>); 110,9 (C<sub>pyri</sub>); 98,0 (C<sub>pyr</sub>); 55,3 (CH<sub>pyr</sub>); 16,6 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,4 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(4-(3-Bromophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (11)**



Formule brute :  $C_{22}H_{19}BrN_4O_2S$

Masse molaire :  $482,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **11** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

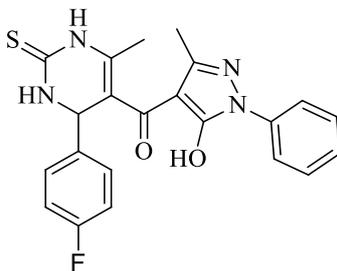
**P.F. :** 160-162 °C.

**Rendement :** 83 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 9,79 (s, 1H, NH), 8,96 (s, 1H, NH), 7,29 – 7,91 (9H, Ar), 5,48 (s, 1H, CH), 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 190,1 (CO); 174,1 (CS); 159,4 (COH); 155,9 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 147,0 ( $\text{C}_{\text{Pyra}}$ ); 141,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 137,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 131,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,3 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 125,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 125,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,9 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 98,4 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,1 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,8 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,2 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**(4-(4-fluorophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (12)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Masse molaire : 422,12 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **12** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre orange

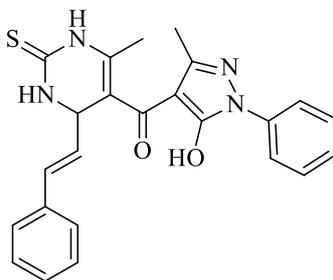
**PF :** 174-176 °C.

**Rendement :** 82%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH), 8,97 (s, 1H, NH), 7,18 – 7,81 (m, 9H, Ar), 5,46 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 188,3 (CO); 174,2 (CS); 161,4 (COH); 160,5 (C<sub>Ar</sub>); 157,2(C<sub>pyri</sub>); 147,7 (C<sub>Pyra</sub>); 138,2 (C<sub>Ar</sub>); 136,4 (C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 128,6 (2C<sub>Ar</sub>); 126,5 (C<sub>Ar</sub>); 121,6 (2C<sub>Ar</sub>); 116,4 (2C<sub>Ar</sub>); 110,8 (C<sub>pyri</sub>); 104,8 (C<sub>pyr</sub>); 55,9 (CH<sub>pyr</sub>); 17,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 14,1 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(E)-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-styryl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (13)**



Formule brute :  $C_{24}H_{22}N_4O_2S$

Masse molaire :  $430,15 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **13** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

**Aspect :** Poudre blanche

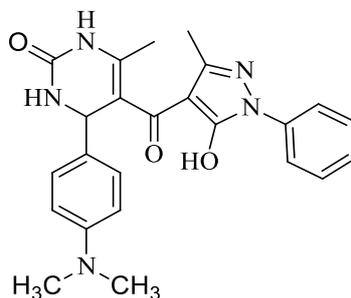
**PF :** 166-168 °C.

**Rendement:** 81 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,01 (s, 1H, NH), 9,27 (s, 1H, NH), 7,21 – 7,69 (m, 10H, Ar), 6,33 (d,  $J=6,3$ , 1H, CH); 6,18 (d,  $J= 6,3$  , 1H, CH); 4,87 (s, 1H,CH), 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 190,9 (CO); 174,8 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 160,1 (COH); 150,5 ( $\text{C}_{\text{PyrA}}$ ); 138,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 136,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,2 (CH); 127,0 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,4 (CH); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 54,2 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 14,1 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**4-(4-(Diméthylamino)phényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (14)**



Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 431,49 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg), de l'urée (1,2 mmol, 72 mg) et de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1 mmol, 149 mg) avec une quantité catalytique de Mg/Fe-HDL(20 mol%) dans 4 ml d'éthanol, est agité à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi et filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'eau et séché. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et il est recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

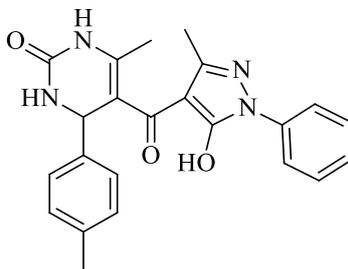
**PF :** 175-177 °C.

**Rendement :** 72%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 8,78 (s, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, NH), 7,77 – 6,59 (9H, Ar), 5,24 (s, 1H, CH), 2,81 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 188,7 (CO); 159,4 (COH); 150,8 (CO); 149,7 (C<sub>Ar</sub>); 149,1 (C<sub>Pyra</sub>); 145,3 (C<sub>pyri</sub>); 137,8 (C<sub>Ar</sub>); 132,4 (C<sub>Ar</sub>); 129,7 (2C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 126,9 (C<sub>Ar</sub>); 121,5 (2C<sub>Ar</sub>), 112,9 (2C<sub>Ar</sub>); 112,2 (C<sub>pyri</sub>); 105,1 (C<sub>pyr</sub>); 55,4 (CH<sub>pyr</sub>); 41,0 (2CH<sub>3</sub>); 17,1 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,9 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (15)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 402,17 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **15** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

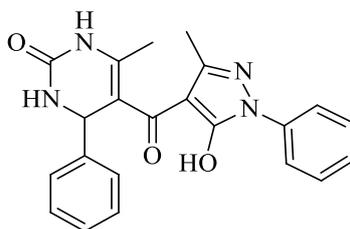
**PF :** 182-184 °C.

**Rendement:** 73%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**δ (ppm) 8,86 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,07 (m, 9H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**δ (ppm) 186,5 (CO); 159,8 (COH); 152,4 (CO); 149,0 (C<sub>Pyra</sub>); 147,1 (C<sub>pyri</sub>); 140,5 (C<sub>Ar</sub>); 137,0 (C<sub>Ar</sub>); 136,1 (C<sub>Ar</sub>); 128,8 (2C<sub>Ar</sub>); 128,4 (2C<sub>Ar</sub>); 126,8 (2C<sub>Ar</sub>); 126,0 (C<sub>Ar</sub>); 120,7 (2C<sub>Ar</sub>); 110,1 (C<sub>pyri</sub>); 98,1 (C<sub>pyr</sub>); 55,0 (CH<sub>pyr</sub>); 22,2 (CH<sub>3</sub>); 20,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 16,6 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (16)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 388,15 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **16** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

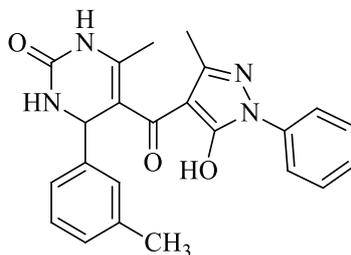
**PF :** 160-162 °C.

**Rendement :** 89 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**δ (ppm) 8,91 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,17 (m, 9H, Ar), 5,41 (s, 1H, CH), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**δ (ppm) 189,1 (CO); 159,5 (CO); 153,1 (COH); 152,3 (C<sub>Pyra</sub>); 147,3 (C<sub>pyri</sub>); 144,5 (C<sub>Ar</sub>); 137,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,3 (2C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 128,3 (2C<sub>Ar</sub>); 127,1 (C<sub>Ar</sub>); 126,2 (C<sub>Ar</sub>); 120,7 (2C<sub>Ar</sub>); 110,1 (C<sub>pyri</sub>); 98,0 (C<sub>pyr</sub>); 55,3 (CH<sub>pyr</sub>); 16,6 (CH<sub>3</sub>, pyri); 14,3 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(*m*-tolyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (17)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 402,17 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **17** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

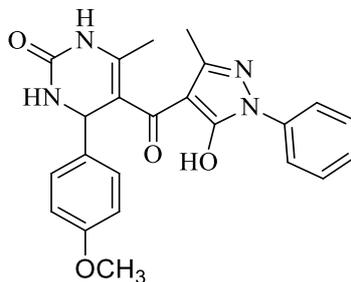
**PF :** 166-168 °C.

**Rendement :** 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,87 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 7,68 (d, *J*=6,6, 2H, Ar); 7,45 (t, *J*=6,6, 2H, Ar), 7,21 (m, 2H, Ar), 6,75 (m, 3H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 185,0 (CO); 159,7(C<sub>pyri</sub>); 153,2 (CO); 152,8 (COH); 146,6 (C<sub>Pyra</sub>); 142,3 (C<sub>Ar</sub>); 141,5 (C<sub>Ar</sub>); 136,4 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (C<sub>Ar</sub>); 129,7 (C<sub>Ar</sub>); 129,4 (2C<sub>Ar</sub>); 127,3 (C<sub>Ar</sub>); 126,4 (C<sub>Ar</sub>), 121,1 (2C<sub>Ar</sub>); 118,8(C<sub>Ar</sub>), 112,7 (C<sub>pyri</sub>); 98,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,7 (CH<sub>pyr</sub>); 21,5 (CH<sub>3</sub>); 17,1 (CH<sub>3</sub>, pyri); 14,0 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (18)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire : 418,16 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **18** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

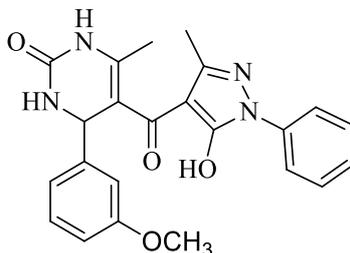
**P.F. :** 156-158 °C.

**Rendement :** 75 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 8,86 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 6,80 – 7,78 (m, 9H, Ar), 5,30 (s, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 184,8 (CO); 159,4 (COH); 158,9 (C<sub>Ar</sub>); 153,4 (CO); 152,8 (C<sub>Pyra</sub>); 147,7 (C<sub>pyri</sub>); 141,7 (C<sub>Ar</sub>); 137,2 (C<sub>Ar</sub>); 131,9 (C<sub>Ar</sub>); 129,4 (2C<sub>Ar</sub>); 127,8 (2C<sub>Ar</sub>); 121,1 (2C<sub>Ar</sub>); 114,1 (2C<sub>Ar</sub>); 110,8 (C<sub>pyri</sub>); 101,0 (C<sub>pyr</sub>); 55,9 (OCH<sub>3</sub>); 54,6 (CH<sub>pyr</sub>); 17,1 (CH<sub>3</sub>, pyri); 14,0 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (19)**



Formule brute :  $C_{23}H_{22}N_4O_4$

Masse molaire :  $418,16 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **19** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

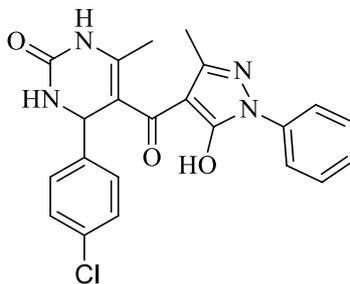
**P.F. :** 156-158 °C.

**Rendement :** 84 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 8,94 (s, 1H, NH), 8,42 (s, 1H, NH), 7,70 - 6,57 (9H, Ar); 5,29 (s, 1H, CH), 3,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 189,9 (CO); 160,3 (COH); 157,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 150,2 (CO); 149,4 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 147,1 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 137,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 135,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,1 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 122,5 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 114,4 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 113,0 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 106,0 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 51,4 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 15,9 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,2 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**4-(4-Chlorophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (20)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 422,11 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **20** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

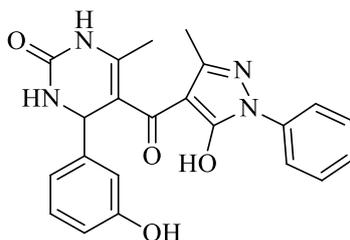
**PF :** 175-177 °C.

**Rendement :** 81%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,90 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,65 – 7,19 (m, 9H, Ar), 5,31 (s, 1H, CH), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 189,9 (CO); 160,2 (COH); 151,1 (CO); 149,0 (C<sub>Pyra</sub>); 148,2(C<sub>pyri</sub>); 141,1 (C<sub>Ar</sub>); 137,9 (C<sub>Ar</sub>); 131,8 (C<sub>Ar</sub>); 129,7 (2C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 127,2 (2C<sub>Ar</sub>); 125,9 (C<sub>Ar</sub>); 121,1 (2C<sub>Ar</sub>); 111,9 (C<sub>pyri</sub>); 105,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,4 (CH<sub>pyr</sub>); 16,8 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,9 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (21)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire : 404,15 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **21** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

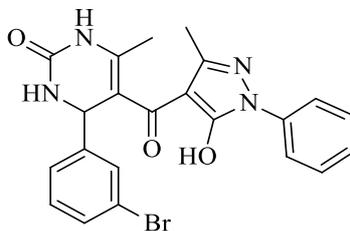
**P.F. :** 173-175 °C.

**Rendement :** 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 9,40 (s, 1H, OH), 9,12 (s, 1H, NH), 8,80 (s, 1H, NH), 6,71 – 7,73 (9H, Ar), 5,24 (s, 1H, CH), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 190,1 (CO); 158,5 (COH); 152,1 (C<sub>Ar</sub>); 151,3 (C<sub>pyri</sub>); 150,9 (CO); 148,2 (C<sub>Pyra</sub>); 143,7 (C<sub>Ar</sub>); 136,7 (C<sub>Ar</sub>); 129,8 (C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 126,0 (C<sub>Ar</sub>); 121,2 (2C<sub>Ar</sub>); 119,9 (C<sub>Ar</sub>); 114,2 (C<sub>Ar</sub>); 112,3 (C<sub>Ar</sub>); 111,1 (C<sub>pyri</sub>); 98,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,4 (CH<sub>pyr</sub>); 16,7 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,8 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**4-(3-Bromophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (22)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 466,06 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **22** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

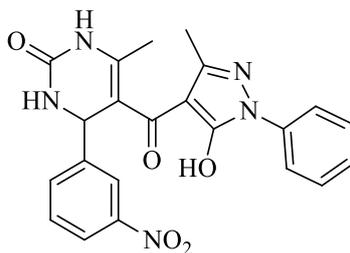
**P.F. :** 166-168 °C.

**Rendement :** 79 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,99 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NH), 7,20 – 7,80 (9H, Ar), 5,38 (s, 1H, CH), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 184,9 (CO); 156,4 (COH); 153,0 (C<sub>pyri</sub>); 152,1 (CO); 147,2 (C<sub>Pyra</sub>); 142,4 (C<sub>Ar</sub>); 137,0 (C<sub>Ar</sub>); 130,8 (C<sub>Ar</sub>); 129,2 (C<sub>Ar</sub>); 128,7 (C<sub>Ar</sub>); 127,0 (2C<sub>Ar</sub>); 125,9 (C<sub>Ar</sub>); 125,3 (C<sub>Ar</sub>); 121,6 (C<sub>Ar</sub>); 121,3 (2C<sub>Ar</sub>); 106,7 (C<sub>pyri</sub>); 97,9 (C<sub>pyr</sub>); 54,6 (CH<sub>pyr</sub>); 16,7 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,1 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (23)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

Masse molaire : 433,14 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **23** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

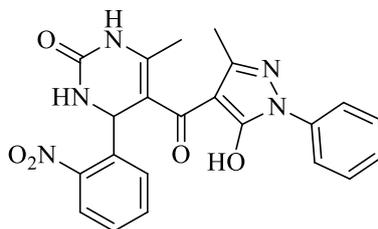
**PF :** 171-173 °C.

**Rendement :** 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,94 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, NH), 8,12-7,32 (m, 9H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 189,7 (CO); 160,3 (COH); 151,2 (CO); 148,4 (CAr); 147,4 (C<sub>Pyra</sub>); 146,2 (CAr); 139,3 (CAr); 134,1 (CAr); 130,1 (CAr); 129,4 (CAr); 128,6 (2CAr); 126,3 (CAr); 122,0 (CAr), 121,2 (2CAr); 120,6(CAr), 110,2 (C<sub>pyri</sub>); 105,8 (C<sub>pyr</sub>); 54,2 (CH<sub>pyr</sub>); 16,1 (CH<sub>3</sub>); 13,3 (CH<sub>3</sub>).

**5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(2-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (24)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

Masse molaire : 433,14 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **24** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

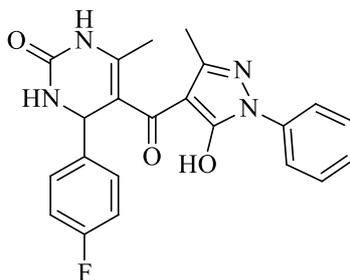
**PF :** 171-173 °C.

**Rendement :** 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 8,71 (s, 1H, NH), 8,45 (s, 1H, NH), 7,93-7,18 (m, 9H, Ar), 5,41 (s, 1H,CH), 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 189,9 (CO); 160,1 (COH); 151,1 (CO); 149,4 (CAr); 147,5 (C<sub>Pyra</sub>); 146,9 (CAr); 139,8 (CAr); 136,1 (CAr); 130,3 (CAr); 129,4 (2CAr); 127,4 (CAr); 126,9 (CAr); 125,9 (CAr), 124,2 (CAr); 121,7(2CAr), 111,5 (C<sub>pyri</sub>); 105,3 (C<sub>pyr</sub>); 54,8 (CH<sub>pyr</sub>); 16,3 (CH<sub>3</sub>); 13,4 (CH<sub>3</sub>).

**4-(4-Fluorophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (25)**



Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 406,14 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **25** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

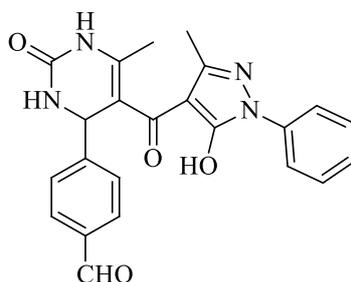
**PF :** 160-162 °C.

**Rendement:**86%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**δ (ppm) 8,92 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 7,08 – 7,80 (m, 9H, Ar), 5,38 (s, 1H, CH), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**δ (ppm) 190,9 (CO); 161,1 (COH); 159,4 (C<sub>Ar</sub>); 152,1 (CO); 148,0 (C<sub>Pyra</sub>); 147,2(C<sub>pyri</sub>); 137,6 (C<sub>Ar</sub>); 135,8 (C<sub>Ar</sub>); 129,3 (2C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 126,2 (C<sub>Ar</sub>); 120,7 (2C<sub>Ar</sub>); 114,8 (2C<sub>Ar</sub>); 112,0 (C<sub>pyri</sub>); 104,9 (C<sub>pyr</sub>); 54,6 (CH<sub>pyr</sub>); 16,6 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,8 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**4-(5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl) benzaldéhyde (26)**



Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire : 416,15 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **26** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

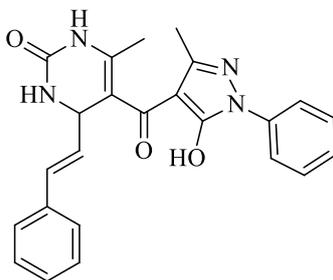
**PF :** 161-163 °C.

**Rendement :** 82%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 9,92 (s, 1H, CHO), 8,81 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, NH), 7,72 – 7,19 (m, 9H, Ar), 5,45 (s, 1H,CH), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 190,1 (CO); 160,7 (COH); 151,6 (CO); 149,4 (C<sub>Ar</sub>); 148,3 (C<sub>Pyra</sub>); 147,0(C<sub>pyri</sub>); 137,9 (C<sub>Ar</sub>); 134,8 (C<sub>Ar</sub>); 129,8 (2C<sub>Ar</sub>); 129,1 (2C<sub>Ar</sub>); 127,7 (2C<sub>Ar</sub>); 126,3 (C<sub>Ar</sub>); 122,1 (2C<sub>Ar</sub>); 112,2 (C<sub>pyri</sub>); 105,3 (C<sub>pyr</sub>); 55,1 (CH<sub>pyr</sub>); 16,9 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,5 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**(E)-5-(5-Hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-styryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (27)**



Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 414,17 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **27** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

**Aspect :** Poudre blanche

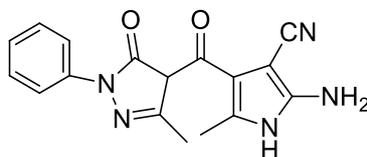
**PF :** 166-168 °C.

**Rendement :** 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 8,91 (s, 1H, NH), 8,47 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,24 (m, 10H, Ar), 6,45 (d, J=6,7 , 1H, CH); 6,23 (d, J= 6,7 , 1H, CH); 4,92 (s, 1H,CH), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 191,2 (CO); 159,1 (COH); 151,2 (CO); 150,7 (C<sub>pyri</sub>); 150,1 (C<sub>pyra</sub>); 138,9 (C<sub>Ar</sub>); 136,8 (C<sub>Ar</sub>); 130,3 (2C<sub>Ar</sub>); 129,3 (2C<sub>Ar</sub>); 128,4 (CH); 127,7 (2C<sub>Ar</sub>); 127,1 (C<sub>Ar</sub>); 126,2 (C<sub>Ar</sub>); 122,5 (CH); 121,7 (2C<sub>Ar</sub>); 107,6 (C<sub>pyri</sub>); 96,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,2 (CH<sub>pyr</sub>); 16,2 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,8 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**2-Amino-5-méthyl-4-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile (29)**



Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masse molaire : 321,87 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire** On dissout 258 mg de la dicétone **2b** dans 5 ml de l'éthanol absolu, puis on ajoute un équivalent de l'aldéhyde aromatique, un équivalent du malononitrile, et un équivalent d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité à T.A jusqu'à la formation d'un précipité. La réaction est suivie par CCM, le produit est isolé à l'état pur après filtration et lavage à l'éthanol.

**Aspect:** marron clair

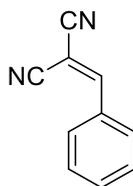
**PF:** 208°C-210°C.

**Rendement :** 58 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 14,00 (s, 1H, NH), 9,40 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,34 – 7,43 (m, 2Hm) ; 7,09 (s, 1H, Hp); 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 163,6 (CO); 161,1 (CO); 157,4(C); 146,7(C<sub>Pyra</sub>); 139,7(C<sub>Ar</sub>); 128,3(2C<sub>Ar</sub>); 123,2(2C<sub>Ar</sub>) ; 117,6 ; 114,7 ; 101,1 (C<sub>pyr</sub>); 96,7 (C<sub>pyr</sub>); 74,8(C) ; 21,19 (CH<sub>3</sub>, pyr) ; 17,4(CH<sub>3</sub>, pyri).

## 2-Benzylidènemalononitrile (30)



Formule brute :  $C_{10}H_6N_2$

Masse molaire :  $154,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

On dissout 258 mg de la dicétone **2b** dans 5 ml de l'éthanol pur, puis on ajoute un équivalent de l'aldéhyde aromatique, un équivalent du malononitrile et un équivalent d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité à T.A jusqu'à la formation d'un précipité.

Le produit pur est obtenu à l'état pur après filtration et lavage à l'éthanol.

### Aspect :

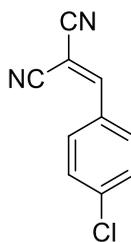
**PF** :  $208^{\circ}\text{C}$ - $210^{\circ}\text{C}$ .

**Rendement** : 58 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{PyrA}}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

## 2-(4-Chlorobenzylidène) malononitrile (31)



Formule brute :  $C_{10}H_5ClN_2$

Masse molaire :  $188,61 \text{ g.mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

Le composé **31** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**

**Aspect** : jaune clair

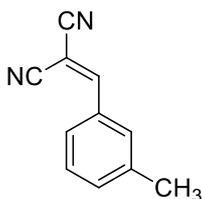
**PF** :  $180^\circ\text{C}$ - $182^\circ\text{C}$ .

**Rendement** : 52 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

## 2-(3-Méthylbenzylidène) malononitrile (32)



Formule brute :  $C_{11}H_8N_2$

Masse molaire :  $168,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

Le composé **32** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**

**Aspect** : jaune

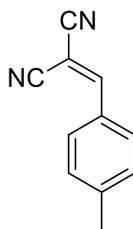
**PF** :  $213^\circ\text{C}$ - $215^\circ\text{C}$ .

**Rendement** : 48 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

### 2-(4-(Diméthylamino) benzylidène) malononitrile (33)



Formule brute :  $C_{12}H_{11}N_3$

Masse molaire :  $197,24 \text{ g.mol}^{-1}$

#### Mode opératoire :

Le composé **33** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**

**Aspect** : poudre jaune

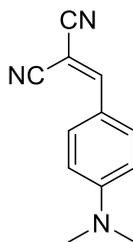
**PF** :  $167^{\circ}\text{C}$ - $168^{\circ}\text{C}$ .

**Rendement** : 43 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

## 2-(4-(Diméthylamino) benzylidène) malononitrile (34)



Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

Masse molaire : 197,24 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire :

Le composé **34** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**

**Aspect** : jaune

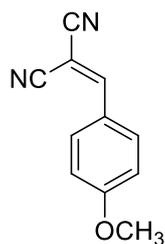
**PF** : 162°C-164°C.

**Rendement** : 49 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 (C<sub>pyri</sub>); 159,8 (COH); 149,5 (C<sub>Pyra</sub>); 143,8 (C<sub>Ar</sub>); 138,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (2C<sub>Ar</sub>); 129,6 (2C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 127,9 (C<sub>Ar</sub>); 126,7 (C<sub>Ar</sub>); 121,2 (2C<sub>Ar</sub>); 106,6 (C<sub>pyri</sub>); 94,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,9 (CH<sub>pyr</sub>); 16,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,7 (CH<sub>3</sub>, pyr).

## 2-(4-Méthoxybenzylidène) malononitrile (35)



Formule brute :  $C_{11}H_{18}N_2O$

Masse molaire :  $184,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

Le composé **35** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**

**Aspect** : jaune

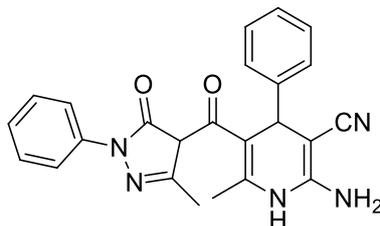
**PF** :  $178^\circ\text{C}$ - $180^\circ\text{C}$ .

**Rendement** : 45 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (36)**



Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Masse molaire : 411,46 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :** On dissout 258 mg de la dicétone **2b** dans 5 ml de l'éthanol pur, puis on ajoute un équivalent de l'aldéhyde aromatique, un équivalent du malononitrile, et un équivalent d'acétate d'ammonium. Le milieu réactionnel est à reflux jusqu'à la formation d'un précipité. Le produit obtenu à l'état pur après filtration et lavage avec l'éthanol.

**Aspect:** marron clair

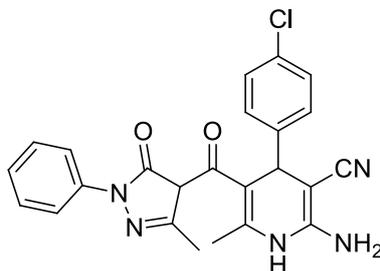
**PF:**208°C-210°C.

**Rendement :**58 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**δ (ppm) 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**δ (ppm) 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 (C<sub>pyri</sub>); 159,8 (COH); 149,5 (C<sub>Pyra</sub>); 143,8 (C<sub>Ar</sub>); 138,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (2C<sub>Ar</sub>); 129,6 (2C<sub>Ar</sub>); 128,9 (2C<sub>Ar</sub>); 127,9 (C<sub>Ar</sub>); 126,7 (C<sub>Ar</sub>); 121,2 (2C<sub>Ar</sub>); 106,6 (C<sub>pyri</sub>); 94,9 (C<sub>pyr</sub>); 55,9 (CH<sub>pyr</sub>); 16,5 (CH<sub>3</sub>, pyri); 13,7 (CH<sub>3</sub>, pyr).

**2-Amino-4-(4-chlorophényl)-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (37)**



Formule brute :  $C_{24}H_{20}ClN_5O_2$

Masse molaire :  $445,90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **37** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect:** marron

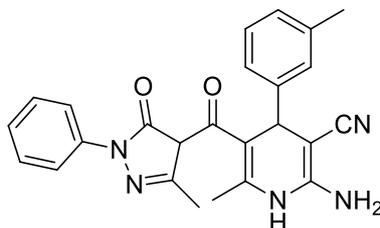
**PF:**  $180^\circ\text{C}$ - $182^\circ\text{C}$ .

**Rendement :** 52 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(m-tolyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (38)**



Formule brute :  $C_{25}H_{23}N_5O_2$

Masse molaire :  $425,48 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **38** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** brun clair

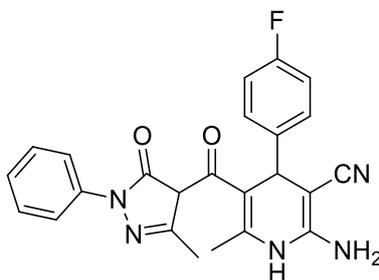
**PF :**  $213^{\circ}\text{C}-215^{\circ}\text{C}$ .

**Rendement :** 48 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyra}}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-4-(4-fluorophényl)-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (39)**



Formule brute :  $C_{24}H_{20}FN_5O_2$

Masse molaire :  $429,45 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **39** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** marron claire

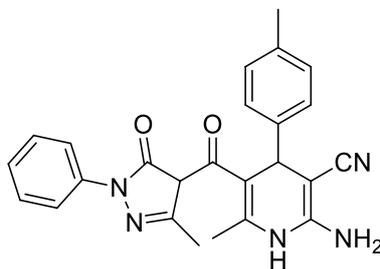
**PF :**  $167^\circ\text{C}$ - $168^\circ\text{C}$ .

**Rendement :** 43 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(p-tolyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (40)**



Formule brute :  $C_{25}H_{23}N_5O_2$

Masse molaire :  $425,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **40** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** jaune

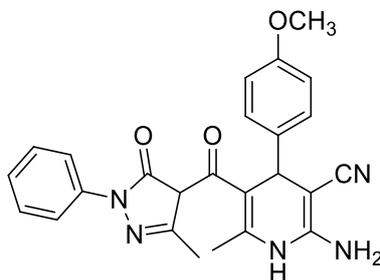
**PF :**  $162^\circ\text{C}$ - $164^\circ\text{C}$ .

**Rendement :** 49 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (41)**



Formule brute :  $C_{25}H_{23}N_5O_3$

Masse molaire :  $441,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **41** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** jaune

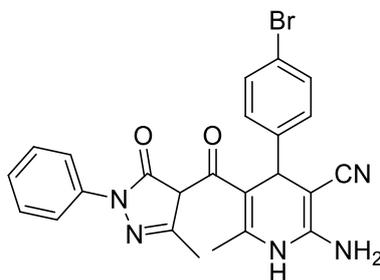
**PF :**  $178^\circ\text{C}$ - $180^\circ\text{C}$ .

**Rendement :** 45%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-4-(4-bromophényl)-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (42)**



Formule brute :  $C_{24}H_{20}BrN_5O_2$

Masse molaire :  $490,35 \text{ g.mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **42** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** marron claire

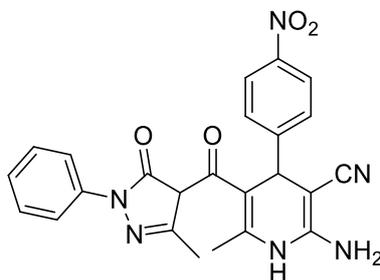
**PF :**  $172^\circ\text{C}$ - $174^\circ\text{C}$ .

**Rendement :** 39%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**2-Amino-6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(4-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (43)**



Formule brute :  $C_{24}H_{20}N_6O_4$

Masse molaire :  $456,45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **43** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **36**

**Aspect :** marron

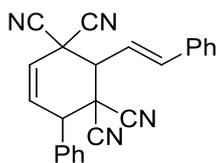
**PF :**  $170^{\circ}\text{C}$ - $172^{\circ}\text{C}$ .

**Rendement :** 35%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**(E)-3-Styryl-[1,1'-biphényl]-2,2,4,4(1H,3H)-tetracarbonitrile (44)**



Formule brute :  $C_{24}H_{16}N_4$

Masse molaire :  $360,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :** On dissout 258 mg de la dicétone **2b** dans 5 ml de l'éthanol pur, puis on ajoute un équivalent de l'aldéhyde aromatique, un équivalent du malononitrile et Mg/Fe-HDL. Le milieu réactionnel est à température ambiante jusqu'à la formation d'un précipité. Le produit à l'état pur a été obtenu après filtration et lavage avec l'éthanol.

**Aspect :** jaune

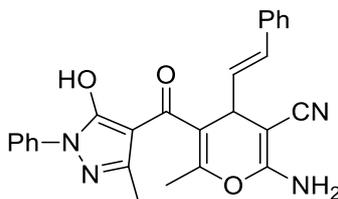
**PF :**  $120^{\circ}\text{C} - 122^{\circ}\text{C}$

**Rendement :** 84%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyra}}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**(E)-2-Amino-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-styryl-4H-pyran-3-carbonitrile (45)**



Formule brute :  $C_{26}H_{22}N_4O_3$

Masse molaire :  $438,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :** On dissout 258 mg de la dicétone **2b** dans 5 ml de l'éthanol pur, puis on ajoute un équivalent de l'aldéhyde aromatique, un équivalent du malononitrile, et un équivalent d'acétate d'ammonium en présence de Mg/Fe-HDLLe milieu réactionnel est à température ambiante jusqu'à la formation d'un précipité. Le produit à l'état pur a été obtenu après filtration et lavage avec l'éthanol.

**Aspect :** marron

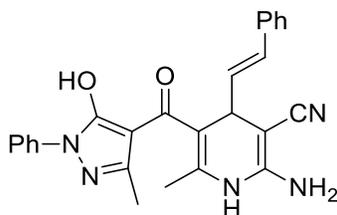
**PF :**  $134^\circ\text{C} - 136^\circ\text{C}$

**Rendement :** 69%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{Pyr}_a}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

**(E)-2-Amino-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-styryl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (46)**



Formule brute :  $C_{26}H_{23}N_5O_2$

Masse molaire :  $437,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Mode opératoire :**

Le composé **46** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **45**

**Aspect :** brun

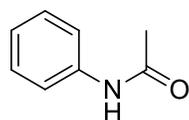
**PF :**  $125^\circ\text{C} - 127^\circ\text{C}$

**Rendement :** 55%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 159,8 (COH); 149,5 ( $\text{C}_{\text{PyrA}}$ ); 143,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 106,6 ( $\text{C}_{\text{pyri}}$ ); 94,9 ( $\text{C}_{\text{pyr}}$ ); 55,9 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 16,5 ( $\text{CH}_3$ , pyri); 13,7 ( $\text{CH}_3$ , pyr).

## N-Phénylacétanilide (47)



Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO

Masse molaire : 135,16 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire :

Dans un ballon de 250ml contenant 50 ml d'eau et 3 ml d'acide chlorhydrique 25%, on ajoute 1 équivalent de d'aniline ou ses dérivés. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes sous agitation magnétique, on ajoute 1 équivalent d'anhydride acétique et 1,85 équivalent d'acétate de sodium à température ambiante. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 20 min. Ensuite on procède à la filtration du solide formé, au séchage à l'air libre et finir par une recristallisation dans un mélange eau/éthanol : 80/20.

**Aspect : solide blanc**

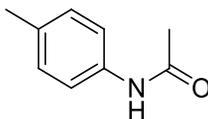
**PF : 116-118°C.**

**Rendement : 87 %**

**IR (KBr ; ν cm<sup>-1</sup>) :** 3294,2 (NH); 1662,5 (C=O)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ (ppm)** 7,75 (sl, 1H, NH); 7,53 (dd, 2H, J=8,2 Hz, J=1,2 Hz); 7,33 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H, J=7,4 Hz, J=1,2 Hz); 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-)

### 4-Méthylphénylacétamide (48)



Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

Masse molaire : 149,19 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire :

Le composé **48** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**

**Aspect : solide blanc**

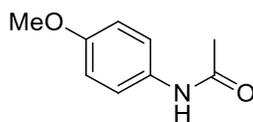
**PF :** 147-149°C.

**Rendement :** 90 %

**IR** (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3290,3 (NH); 1662,5 (C=O)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,80 (sl, 1H, NH); 7,38 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz); 7,11 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz); 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-); 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-).

### 4-Méthoxyphénylacétamide (49)



Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

Masse molaire : 165,19 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire :

Le composé **49** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**

**Aspect : solide blanc**

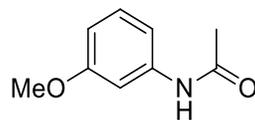
**PF : 129-131°C**

**Rendement : 77 %**

**IR** (KBr;v cm<sup>-1</sup>):3325 (NH); 1662 (C=O)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**δ** (ppm) 7,74 (s 1, 1H, NH); 7,30 (d, 2H, *J*=8,3 Hz); 7,19 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-); 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-).

### 3-Méthoxyphénylacétamide (50)



Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

Masse molaire : 165,08 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire :

Le composé **50** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**

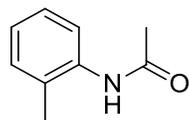
**Aspect : solide gris**

**PF : 81-83°C**

**Rendement : 83 %**

**IR** (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3250 (NH); 1670 (C=O).

## 2-Méthylphénylacétamide (51)



Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

Masse molaire : 149,19 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire :

Le composé **51** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**

**Aspect** : solide blanc

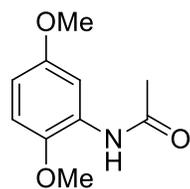
**PF** : 110-112°C

**Rendement** : 72 %

**IR** (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3290,3 (NH); 1654,8 (C=O)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55 (s l, 1H, NH); 7,62 (dd, 1H,  $J=8,3$  Hz,  $J=1,6$  Hz); 7,28 à 7,06 (m, 3H); 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-); 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-).

***N*-(2,5-diméthoxyphényl) acétamide (52)**



Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

Masse molaire : 195,09 g.mol<sup>-1</sup>

**Mode opératoire :**

Le composé **52** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit 47

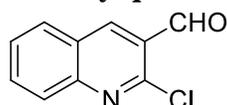
**Aspect :** solide brun

**PF :** 70-72°C

**Rendement :** 76 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1666(CO), 3257 (NH).

### 2-Chloro-3-formylquinoléine (59)



Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClNO  
Masse molaire : 191,01 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire :

Dans un bicol surmonté d'un réfrigérant et muni d'une ampoule à addition, on introduit 10ml (135mmol, 2,5 éq.) de *N, N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. À 0°C, on ajoute sous agitation magnétique et à l'aide de l'ampoule à addition, goutte à goutte 374mmol (7éq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>). Une fois l'ajout est terminé, on laisse remonter la température et on laisse le mélange réactionnel sous agitation durant 30 minutes. On ajoute ensuite 54 mmol (1éq.) de l'acétanilide approprié et on chauffe le mélange réactionnel à 75°C pendant 4 heures. Une fois le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, le contenu du bicol est versé doucement par petites portions dans un erlenmeyer contenant l'eau glacée(200ml) maintenue sous agitation magnétique. Le précipité formé est filtré puis lavé avec de l'eau (100ml). On récupère les eaux de lavage qu'on traite par solution aqueuse de NaOH 40% jusqu'à pH=9. Après séparation des deux phases, on reprend la phase aqueuse avec puis on étend la solution avec 200ml du chloroforme sont ajoutés à la solution aqueuse. On réunit les phases organiques, qu'on sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentre à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux, laissé à l'air libre pendant une nuit se cristallise. Le solide est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

**Aspect :** solide jaune

**PF :** 144-147°C

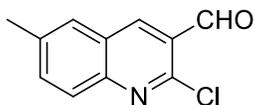
**Rendement :** 65 %

**IR** (KBr ;ν cm<sup>-1</sup>) : 1635,7 (CHO); 1612,4; 1571,9 (C=C aromatique).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):δ (ppm) 10,57 (s, 1H, CHO); 8,76 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 8,08 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,90 (ddd, 1H, *J*=8,5 Hz, *J*=7,0 Hz, *J*=1,5 Hz); 7,67 (ddd, 1H, *J*=8,5 Hz, *J*=7,0 Hz, *J*=1,5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):δ (ppm) 189,16 (CHO); 150,07 (C<sub>2</sub>); 149,50 (C<sub>8a</sub>); 140,20 (CH); 133,60 (CH); 129,70 (C); 128,50 (CH); 128,00 (CH); 126,40 (CH); 126,32 (C).

## 2-Chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine (60)



Formule brute :  $C_{11}H_8ClNO$

Masse molaire :  $205,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

Le composé **60** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **59**

**Aspect** : solide jaune orange

**PF** :  $126-128^\circ\text{C}$

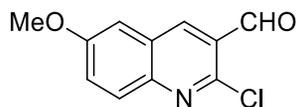
**Rendement** : 66 %

**IR** (KBr ;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 1664,4 (CHO) ; 1620,1 (C=C aromatique).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 10,53 (s, 1H, CHO); 8,64 (s l, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,94 (d l, 1H,  $J=8,9 \text{ Hz}$ , H-C<sub>8</sub>); 7,75 à 7,67 (m, 2H, H-C<sub>5</sub> et H-C<sub>7</sub>); 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 189,30 (CHO); 149,24 (Cq, C<sub>2</sub>); 148,19 (Cq, C<sub>8a</sub>); 139,53 (CH, C<sub>4</sub>) ; 138,40 (Cq, C<sub>6</sub>) ; 135,95 (CH, C<sub>7</sub>); 128,39 (CH, C<sub>5</sub>); 128,21 (CH, C<sub>8</sub>); 126,56 (Cq, C<sub>3</sub> ou C<sub>4a</sub>); 126,28 (Cq, C<sub>3</sub> ou C<sub>4a</sub>) ; 21,65 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>).

## 2-Chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (61)



Formule brute :  $C_{11}H_8ClNO_2$

Masse molaire :  $221,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire :

Le composé **61** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **59**

**Aspect** : solide vert

**PF** :  $146-148^\circ\text{C}$

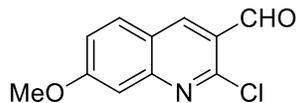
**Rendement** : 60 %

**IR** (KBr ;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 1693,4 (CHO) ; 1622,0 ; 1558,4 (C=C aromatique).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,55 (s, 1H, CHO); 8,65 (dd, 1H,  $J=0,6 \text{ Hz}$ ,  $J=0,5 \text{ Hz}$ , HC<sub>4</sub>); 7,97 (d t, 1H,  $J=9,2 \text{ Hz}$ ,  $J=0,5 \text{ Hz}$ , H-C<sub>8</sub>); 7,52 (dd, 1H,  $J=9,2 \text{ Hz}$ ,  $J=2,8 \text{ Hz}$ , H-C<sub>7</sub>); 7,20 (d t, 1H,  $J=2,8 \text{ Hz}$ , H-C<sub>5</sub>) ; 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 189,97 (CHO); 158,81 (Cq, C<sub>6</sub>); 147,69 (Cq, C<sub>2</sub>); 145,84 (Cq, C<sub>8a</sub>); 138,67 (CH, C<sub>4</sub>); 129,92 (CH); 127,78 (Cq, C<sub>3</sub>); 126,62 (CH); 126,40 (C C<sub>4a</sub>); 106,43 (CH, C<sub>5</sub>); 55,79 (OCH<sub>3</sub>).

## 2-Chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (62)



Formule brute : C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

Masse molaire : 221,64 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire :

Le composé **62** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **59**

**Aspect** : solide orange

**PF** : 192-194°C

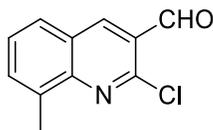
**Rendement** : 72 %

**IR** (KBr ;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 1691,4 (CHO) ; 1620,1 (C=C aromatique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  (ppm)** 10,50 (s, 1H, CHO); 8,64 (s l, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,84 (d t, 1H,  $J=9,0$  Hz,  $J=0,5$  Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,36 (d large, 1H,  $J=2,5$  Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,26 (dd, 1H,  $J=9,0$  Hz,  $J=2,5$  Hz, HC<sub>6</sub>) ; 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) :  $\delta$  (ppm)** 189,09 (CHO); 164,21 (Cq, C<sub>7</sub>); 151,95 (Cq, C<sub>2</sub>); 151,08 (Cq, C<sub>8a</sub>); 139,49 (CH, C<sub>4</sub>); 130,83 (CH, C<sub>5</sub>); 124,34 (Cq, C<sub>3</sub>); 121,74 (Cq, C<sub>4a</sub>); 121,54 (CH, C<sub>6</sub>); 55,92 (OCH<sub>3</sub>).

## 2-Chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (63)



Formule brute : C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO

Masse molaire : 205,64 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire :

Le composé **63** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **59**

**Aspect** : solide jaune

**PF** : 136-138°C

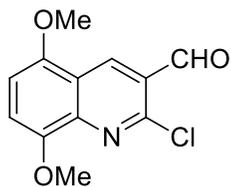
**Rendement** : 62 %

**IR** (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 1683,7 (CHO).

**RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): $\delta$  (ppm)** 10,55 (s, 1H, CHO); 8,68 (s 1, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,79 (d septet, 1H,  $J=8,1$  Hz,  $J=0,6$  Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,71 (ddq, 1H,  $J=7,2$  Hz,  $J=1,5$  Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,52 (dd, 1H,  $J=8,1$  Hz,  $J=7,2$  Hz, H-C<sub>6</sub>); 2,78 (t 1, 3H,  $J=1,0$  Hz, CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): $\delta$  (ppm)** 189,49 (CHO); 148,98 (Cq, C<sub>2</sub>); 148,74 (Cq, C<sub>8a</sub>); 140,41 (CH, C<sub>4</sub>); 136,99 (Cq, C<sub>8</sub>); 133,66 (CH, C<sub>7</sub>); 127,83 (CH, C<sub>6</sub>); 127,56 (CH, C<sub>5</sub>); 126,56 (Cq, C<sub>3</sub> ou C<sub>4a</sub>); 126,05 (Cq, C<sub>3</sub> ou C<sub>4a</sub>); 17,81 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>).

### 2-chloro-3-formyl-5, 8-diméthoxyquinoléine (64)



Formule brute :  $C_{12}H_{11}ClNO_3$

Masse molaire :  $250,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire :

Le composé **64** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **59**

**Aspect :** solide jaune verdâtre

**PF :**  $177\text{-}179^\circ\text{C}$

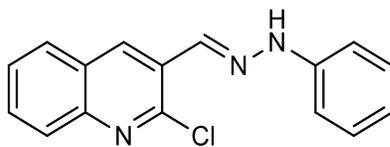
**Rendement:** 68 %

**IR (KBr):**  $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 1691(\text{CO})$ .

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) 10,56 (CHO, s, 1H), 9,15 (H-4, s, 1H), 7,15 (H-7, d,  $J = 8,6$ , 1H), 6,84 (H<sub>6</sub>, d,  $J = 8,6$ ; 1H), 4,05 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 4,00 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) 189,3 (CHO), 150,1(C), 148,2 (C), 141,0 (C), 136,0 (CH), 135,9 (CH), 125,7(C), 120,0 (CH), 112,1 (C), 105,2 (C), 55,7 (OCH<sub>3</sub>), 55,0 (OCH<sub>3</sub>).

### 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*] quinoline (71)



Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>

Masse Molaire : 281,74 g/mol

#### Mode opératoire :

Le composé **74** est synthétisé selon le protocole décrit pour le produit **71**.

Un mélange de 2-chloro-3-formylquinoléine (5mmol) et de phénylhydrazine (6,25mmol) dans l'éthanol (25 ml) est agité à température ambiante pendant une heure. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel s'est laissé reposer puis filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'éthanol froid puis il est séché. Le produit solide est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange acétate d'éthyle / hexane (8:2).

**Aspect** : solide jaune

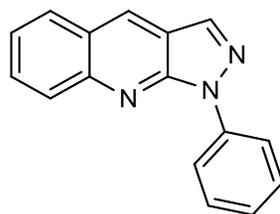
**PF** :222-224 °C

**Rdt** : 73 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)** 11,01 (s, 1H, CHN); 8,89 (s, 1H); 8,50 (s, 1H, NH); 8,37 (d, *J*=7,5, 1H, Ar); 7,91 (d, *J*=7,4, 1H, Ar); 7,50 (t, *J*=7,4, 1H, Ar); 7,39 (t, *J*=7,5, 1H, Ar) 7,57-6,50(5H, Ar);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)**144,3 ; 143,2;134,4; 133,8; 132,7; 131,9; 130,3; 130,1(2C); 129,9; 127,4; 125,9; 125,1; 122,1; 116,0 (2C).

### 1-Phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline (74)



Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

Masse Molaire : 245,28 g/mol

#### Mode opératoire :

Le composé **74** est synthétisé selon le protocole décrit pour le produit **71**.

Le 2-chloro-3-formylquinoléine (5mmol) et le phénylhydrazine (6,25mmol) ont été mélangés dans l'éthanol (25 ml) et portés à reflux, dans un bain de sable pendant 8 heures tout en suivant la réaction par CCM. Après évaporation du solvant le résidu est refroidi, lavé à l'éther diéthylique froid puis il est séché. Une purification supplémentaire est effectuée par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange d'hexane-acétate d'éthyle (8 :2) comme éluant.

**Aspect** : solide marron foncé

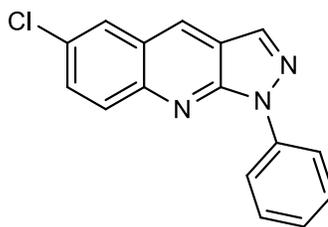
**PF** : 188-189 °C

**Rdt** : 71 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)** 8,27 (d, *J*=7,6, 2H, Ar); 8,21 (s, 1H, Ar); 8,10 (d, *J*=7,4, 1H, Ar); 8,04 (s, 1H, Ar); 7,99 (d, *J*=7,5, 1H, Ar); 7,75 (t, *J*=7,5, 1H, Ar); 7,62 (t, *J*=7,4, 1H, Ar); 7,57 (t, *J*=7,8, 2H, Ar); 7,41 (t, *J*=7,8, 1H, Ar);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)** 150,3; 146,2; 140,3; 136,7; 134,9; 133,4; 131,1; 129,7 (2C); 129,0; 128,3; 127,1; 126,0; 120,7; 120,0 (2C).

**6-Chloro-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]quinoline (75)**



Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>

Masse Molaire : 279,72 g/mol

**Mode opératoire :**

Le composé **75** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74**.

**Aspect :** maron clair

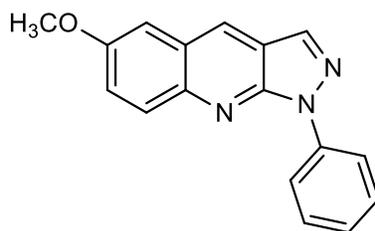
**PF :** 226-228°C

**Rdt :** 76 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**δ(ppm) 8,24 (d, *J*=7,7, 2H, Ar); 8,18 (s, 1H, Ar); 8,12 (d, *J*=7,5, 1H, Ar); 8,01 (s, 1H, Ar); 7,89 (d, *J*=7,5, 1H, Ar); 7,79 (s, 1H, Ar); 7,52 (t, *J*=7,8, 2H, Ar); 7,44(t, *J*=7,8, 1H, Ar);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**δ(ppm) 150,4 ; 144,2; 139,3; 135,7; 133,9; 132,4; 131,6; 130,7; 129,6 (2C); 129,3; 126,1; 124,0; 120,2; 119,0 (2C).

**6-Méthoxy-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline (76)**



Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

Masse Molaire : 275,30g/mol

**Mode opératoire :**

Le composé **76** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74**.

**Aspect:** marron

**PF:** 186-188°C

**Rdt:** 70 %.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**δ(ppm) 8,28 (d, *J*=7,8, 2H, Ar); 8,17 (s, 1H, Ar); 7,99 (s, 1H, Ar); 7,82 (d, *J*=7,4, 1H, Ar); 7,55 (t, *J*=7,7, 2H, Ar); 7,49(t, *J*=7,8, 1H, Ar); 7,40 (d, *J*=7,4, 1H, Ar); 7,19 (s, 1H, Ar);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**δ(ppm)158,4; 147,2; 141,3; 139,7; 135,9; 133,4; 132,6; 130,9; 129,2 (2C); 126,3; 122,1; 121,0; 119,8 (2C);105,2; 56,4.