

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 08 MAI 45 – GUELMA  
FACULTÉ DES MATHÉMATIQUES ET DE L'INFORMATIQUE ET  
DES SCIENCES DE LA MATIÈRE  
DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIÈRE



**THESE**  
PRESENTÉE A L'UNIVERSITÉ DE 08 MAI 45 - GUELMA  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES DE  
L'UNIVERSITÉ 08 MAI 45 - GUELMA

OPTION : *Chimie Organique*  
THEME

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE  
DÉRIVÉS NOUVEAUX DE CHALCONE, BIS-  
CHALCONE, PYRAZOLINE ET BIS-  
PYRAZOLINE QUINOLEIQUES A OBJECTIF  
THÉRAPEUTIQUE**

Par : **Allaoua KEDJADJA**

**Soutenue le 05 septembre 2013 devant la commission:**

<b>Président :</b>	Mohamed ABDAOUI	Professeur, U. 08 mai 45 Guelma
<b>Directeur de Thèse :</b>	Rachid MERDES	Professeur, U. 08 mai 45 Guelma
<b>Co-directeur de thèse :</b>	Ali BELFAITAH	Professeur, U. Mentouri Constantine1
<b>Examineur :</b>	Foued FERKOUS	Professeur, U. Badji Mokhtar Annaba
<b>Examineur :</b>	Messaoud LIACHA	Professeur, U. Badji Mokhtar Annaba
<b>Examineur :</b>	Mebarek BAHNOUS	M.C.A, U. Mentouri Constantine1



# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse à ma chère mère en espérant qu'elle soit fière de moi, ainsi  
qu'à ma chère femme*

*A mes filles Maïssa et Assile el-yassamine*

*A mon frère Salim et mes sœurs Fouzia, Sounia et Djahida*

*A la mémoire de mon cher regretté père*

*A tous ceux qui nourri de sciences, sont morts de faim*

## Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie appliqué (LCA) de l'université 08 mai 45 Guelma, dirigé par monsieur le professeur Abdaoui Mohamed et en collaboration avec l'équipe du Professeur Belfaitah Ali du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) de l'Université Mentouri-Constantine, que je tiens à remercier de m'avoir accueilli au sein de ces laboratoires.

J'aimerais d'abord exprimer toute ma gratitude à monsieur le Professeur Rachid Merdes de l'université 08 mai 45 Guelma, directeur de cette thèse, pour m'avoir confié ce sujet de thèse, pour son encadrement, ses nombreuses idées et conseils, sa très grande disponibilité et enfin pour toutes les discussions que nous avons échangées pendant ces dernières années de mon doctorat.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Belfaitah Ali de l'université de Mentouri-Constantine, co-directeur de cette thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, pour son encadrement, ses nombreuses idées et conseils, sa très grande disponibilité, sa patience et un grand merci d'avoir consacré du temps à la correction de ce manuscrit.

Je remercie vivement Monsieur Abdaoui Mohamed, Professeur à l'Université de 08 mai 45 Guelma, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse et de participer à la commission d'examen.

J'exprime mes profonds remerciements aux différents membres du jury; monsieur Ferkous Foued professeur à l'université de Badji Mokhtar Annaba, monsieur Liacha Messaoud professeur à l'université de Badji Mokhtar Annaba et monsieur Bahnous Mebarek maître de conférence classe (A) à l'université de Mentouri Constantine pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.

Un grand merci également aux chercheurs du laboratoire LCA, Maamar STITTI, Rabah KSOURI, Kamel ZEKRI, Tarek YOUSFI, Souad BOUASLA, Chems-Eddine FATMI et Saber MESSADIA, pour leur appui, et également leur aide et leurs précieux

éclaircissements bien importants pour la réalisation de ce travail. Merci pour leur sympathie, leur gentillesse et leur amitié.

Je tiens à remercier également tous les membres d'équipe de recherche du Professeur Belfaitah Ali du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) de l'Université Mentouri-Constantine et surtout monsieur Abdelmalek BOURAIOU, maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine, pour leur aide précieuse et pour l'intérêt qui ont porté à ce travail.

Je voudrais à présent remercier mes amis qui me supportent depuis longlemps. (C'est quoi un ami ? C'est quelqu'un qui te connais mais qui t'aime bien quand même...). Alors un grand merci à Said, Redouane, Abdellah, Abdelhak, Elhadj, Tahar, Malek, Farid, Mohamed, Samir, Ammar, Adel, Nabil, Yassine, Naouri, Salah, Rafik, Toufik et Djamel... Je vous souhaite de réussir dans vos différents projets.

## Abréviations & Symboles

**Ac<sub>2</sub>O** : Anhydride acétique

**AcCl** : Chlorure d'acétyle

**AcONa** : Acétate de sodium

**Ar** : Aryle

**Bn** : Benzyle

**[bmim]BF<sub>4</sub>** : Butylméthylimidazole tétrafluoroborate

**Boc** : Tert.butoxycarbonyle

**Bz** : Benzoyle

**[cat.]**. Catalyseur

**CCM** : Chromatographie sur couche mince

**Cinnamaldéhyde** : 3-Phénylprop2-éнал

**CPT** : Camptothécine

**δ** : Déplacement chimique

**DBU** : 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène

**DME** : 1,2-Diméthoxyéthane

**DMF** : *N, N*-Diméthylformamide

**DMSO** : Dméthylsulfoxyde

**DNA ou ADN** : Acide déoxyribonucléique

**DPP** : Diphénylhydrogénophosphate

**FT IR** : Infra-rouge à transformée de Fourier

**GEA** : Groupement électroattracteur (EWG) : CO<sub>2</sub>R, COR, CN...

**gem.** : Géminal

**eq.** : Equivalent

**Hét.** : Hétérocycle

**HRMS** : Spectrométrie de masse haute résolution

**Hz**: Hertz

**LDA** : Lithium di-isopropyamidure

**MW** : Micro-ondes

**POCl<sub>3</sub>** : Oxychlorure de phosphore

**ppm** : Partie par million

**Rdt** : Rendement

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**RX** : Rayons X

**T.A** : Température ambiante

**TEA** : Triéthylamine

**THF** : Tétrahydrofurane

**TMSCl** : Chlorure de triméthylsilyle

**vic.** : Vicinal

***Pour une meilleure lecture de ce manuscrit :***

Les figures et autres schémas réactionnels seront numérotés par chapitre.

Exemple: Figure 1.4 (chapitre 1, figure 4) ou schéma 3.6 (chapitre 3, schéma 6).

Les composés préparés sont numérotés **en gras** dans un ordre croissant sur tout le manuscrit, de même que les références en bas de page.

## Généralités expérimentales

### Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu F IR-8201 du département de chimie, faculté des sciences exactes de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr, et les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### Résonance magnétique nucléaire:

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils : Brüker avance DP 250 (**250 MHz**), Brüker Avance AC 500 (**500 MHz**). Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales. Les déplacements chimiques sont donnés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé en référence interne ( $\delta = 0$ ). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire) et extrapolés à dilution infinie.

Les abréviations suivantes ont été utilisées:

$J$  = constante de couplage en Hz.

s = singulet

d = doublet

t = triplet

q = quadruplet

dd = doublet de doublet

td = triplet dédoublé

m = multiplet

$s_L$  = singulet large

### Chromatographies :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub>. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

### Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et/ou d'un appareil pour point de fusion à capillaire «Fine Control Electrothermal Capillary» ou «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

**Diffraction des rayons X :**

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius Kappa CCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda_{K\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

Centre de Diffractométrie X, UMR 6226 CNRS Unité Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes I, 263 Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes, France.

## SOMMAIRE

Introduction générale	1
-----------------------	---

### CHAPITRE 1

#### PREPARATION DE LA MATIERE PREMIERE: LES 3-FORMYLQUINOLEINES, 3-ACETYLQUINOLEINES ET LES BIS-QUINOLEINES

I. Introduction	3
II. Travaux antérieurs relatifs aux quinoléines	4
II.1 Intérêt des dérivés de la quinoléine: quelques exemples	4
II.2 Méthodes de préparation des quinoléines :	7
II.2.1 Le réactif de Vilsmeier-Haack	7
II.2.2 La réaction de Meth-Cohn	12
II.2.3 La réaction de Friedlander	14
II.2.3.1 La Réaction de Friedlander acido-catalysée	15
II.2.3.2 La réaction de Friedlander baso-catalysée	17
II.2.4 Autres réactions	19
III. Résultats et discussion	21
III.3.1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine	21
III.3.2 Préparation des dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine	23
III.3.2.1 Etude cristallographique du composé 4b	24
III.3.3 Préparation des dérivés de 9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one	26
III.3.4 Préparation des dérivés du 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)propanoate d'éthyle	27
III.3.5 Préparation $\beta$ -cétoester quinoléique	28
III.3.6 Préparation de dérivés de bis-quinoléine	29
III.3.7 La réaction à composants multiples : essai de préparation de 4,4'(1,4-phénylène) bis (3-cyanoquinolone)	31
IV. Conclusion	33
V. Partie expérimentale	34

### CHAPITRE 2

#### LES REACTIONS DE KNOEVENAGEL ET DE CLAISEN SCHMIDT: PREPARATION DE CHALCONES ET BIS-CHALCONES QUINOLEIQUES

I. Introduction	47
II. Travaux antérieurs relatifs aux chalcones	48
II.1 Intérêt des dérivés de la chalcone: quelques exemples	48

II.2 Méthodes de préparation des dérivés carbonyles $\alpha,\beta$ -insaturés	51
II.2.1 La réaction de Claisen-schmidt	52
II.2.2 La réaction de Knoevenagel	55
II.2.3 La réaction de Wittig	57
II.2.4 Autres réactions	59
II.2.5 intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse	60
III. Résultats et discussion	66
III.1 Synthèse des dérivés de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-benzoyl) acrylate d'éthyle	66
III.2 Synthèse des dérivés de 1-(2-chloroquinoléin-3-carbonyl)-3-phényl) acrylate d'éthyle	68
III.3 Synthèse des dérivés de 1,3-diaryl cétone $\alpha,\beta$ -insaturés	69
III.4 Synthèse des dérivés de 1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-aryl) prop-2-én-1-one	70
III.4.1 Etude cristallographique du composé 13a	72
III.5 Synthèse du ( <i>E</i> )-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one	73
III.6 Synthèse des bis-chalcones	74
III.6.1 Synthèse du (( <i>2E</i> , <i>2'E</i> )- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-( <i>N</i> -(4-(3-phényl acryloyl) acétamide]	74
III.6.2 Synthèse des dérivés de bis-chalcones quinoléiques	75
III.6.2.1 Etude cristallographique du composé 16b	76
III.6.3 Essais de synthèse des dérivés de 2,2'-(1,4-phénylène-) bis [(9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2 <i>H</i> )-one)-2-méthylène]	78
IV. Conclusion	79
V. Partie expérimentale	81

## CHAPITRE 3

### PREPARATION DE DERIVES DE PYRAZOLINES ET BIS PYRAZOLINES-QUINOLEINES PAR REACTION DE CONDENSATION

I. Introduction	94
II. Travaux antérieurs relatifs aux pyrazolines	95
II. 1 Intêret des dérivés de pyrazolines: quelques exemples	95
II. 2 Méthodes de préparation des pyrazolines: quelques exemples	98
III. Résultats et discussion	102
III.1 Préparation des dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline	102
III.2 Préparation des dérivés de 3-quinoléinyl-2-pyrazoline	104
III.3 Préparation des dérivés de bis-2-pyrazoline fonctionnalisés	105
III.4 Préparation des dérivés de bis-2-pyrazoline quinoléiques	107

<b>IV. Conclusion</b>	<b>109</b>
<b>V. Partie expérimentale</b>	<b>110</b>
<b>Conclusion générale</b>	<b>117</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>119</b>
<b>Formulaire des produits préparés</b>	
<b>Annexe : spectres et publications</b>	

# *Résumés*

## Résumé :

Le but de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules à chromophore quinoléique susceptibles de présenter une activité biologique, par l'utilisation de méthodes simples, efficaces et de mise en œuvre facile.

Le premier chapitre porte sur la synthèse des matériaux de départ : les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine et les 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléines. Quelques dérivés de  $\beta$ -hydroxyesters et  $\beta$ -cétoester quinoléiques, ainsi que celle de dérivés d'acridine ont été également préparés. L'utilisation de la réaction à composants multiples dans la préparation de bis-quinoléines a été abordée.

Dans le deuxième chapitre traite de l'utilisation de réactions classiques telle la réaction de Claisen-Schmidt ou la condensation de Knoevenagel dans la préparation  $\beta$ -cétoesters associés à une structure quinoléique, et de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (chalcones) associées à un aryle diversement substitué, ou a un (ou deux) motif quinolye. La préparation de bis-chalcones à l'aide d'une réaction d'aldolisation double, addition d'arylméthylcétone ou de dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine au téréphtalaldéhyde, est également rapportée. Une étude cristallographique par diffraction des rayons X d'une bis-chalcone quinoléique est décrite.

Le troisième et dernier chapitre est consacré à la préparation des dérivés de la 2-pyrazoline (1,3,5-triaryl-2-pyrazolines et 3,5-diaryl-2-(N-butanoyl) pyrazolines) et de dérivés de bis-2-pyrazoline et autres bis-2-pyrazolines quinoléiniques, par une réaction d'addition-cyclisation de dérivés de l'hydrazine aux chalcones et autres bis-chalcones correspondantes.

Les rendements sont bons et les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ), et par diffraction des rayons X pour certains.

**Mots clés :** réactif de Vilsmeier, réaction de Friedlander, quinoléine, chalcone, hydrazine, 2-pyrazoline.

## Abstract:

The aim of this work is the synthesis of new quinoline chromophore likely to have biological activities by the use of simple and effective methods, and easy to implement.

The first chapter deals with the synthesis of the starting materials: 2-chloro-3-formylquinoléine derivatives and 3-acetyl-2-methyl-4-phénylquinoléines. Some  $\beta$ -hydroxy esters and  $\beta$ -ketoester quinoline derivatives, and others acridine derivatives were also prepared. The use of “one pot” three-component reaction for the preparation of bis-quinolines was also explored.

The second chapter is devoted to the use of conventional reactions such as Claisen-Schmidt reaction or Knoevenagel condensation in preparing  $\beta$ -ketoesters linked with a quinoline unit, and  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones (chalcones) associated with various aryl groups or with one (or two) quinoline moiety. The preparation of bis-chalcones via a double aldol condensation reaction, by addition of arylmethylketone derivatives or 3-acetyl-2-methyl-4-phenylquinolines to terephthalaldehyde, is described. A crystallographic study by single-crystal-X-ray diffraction of a bis-quinoline chalcone is also been reported.

The third and final chapter is devoted to the preparation of 2-pyrazoline derivatives (1,3,5-triaryl-2-pyrazolines and 3,5-diaryl-2-(N-butanoyl) pyrazolines), bis -2-pyrazoline and, bis-2-pyrazoline-quinoline, by using an addition-cyclization reaction of hydrazine derivatives to corresponding chalcones and bis-chalcones.

Yields are good, and structures of all prepared compounds were elucidated by usual spectroscopic methods (IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR), and confirmed for some of them by single-crystal-X-ray diffraction.

**Keywords:** Vilsmeier reagent, Friedlander reaction, quinoline, chalcone, hydrazine, 2-pyrazoline.

## الملخص:

الهدف من هذا العمل هو تحضير مركبات عضوية جديدة تحتوي على نواة الكينولين لما لها من فعالية بيولوجية مرتقبة و تطوير طرق جديدة لتحضير مشتقات الكينولين.

الفصل الاول من هذا العمل يتضمن تحضير مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين باستعمال مفاعل فيلسميار على مشتقات الاسبيتانليد حسب طريقة مات-كون و تحضير مشتقات 3-استيل كينولين حسب طريقة فريدلاندر . وفق هذين التفاعلين قمنا بتحضير سبعة (07) مركبات من مشتقات الكينولين كمواد اولية لهذا العمل. منها خمسة مركبات من مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين و مركبان من مشتقات 3-استيل كينولين. كما قمنا بتطوير تفاعلات كيميائية باستخدام ثلاثة مفاعلات للحصول على مركبات عضوية من نوع 4.1-فينيلان كينولين مكرر.

الفصل الثاني يتناول تحضير مشتقات الشالكون و الشالكون مكرر التى تحتوي على نواة الكينولين باستعمال تفاعل كل من كروفيناخال و كليزن-شمث حيث قمنا بتحضير تسعة (09) مركبات جديدة باستعمال تفاعلات التكاثف لمشتقات  $\beta$ -اسيتون استر مع الالدهيدات العطرية و باستعمال التكاثف المباشر بين الاسيتون و الالدهيدات. حسب التفاعل الثانى تم الحصول على ثلاثة (03) مركبات من الشالكون المكرر اثنان منها من نوع الكينولين.

اما الفصل الثالث لقد خص لتحضير بعض مشتقات البيرازولين و البيرازولين مكرر المرطبة بحلقة الكينولين باستعمال تفاعلات الاضافة الحلقية لمشتقات الشالكون و الشالكون مكرر مع مشتقات الهيدرازين. تم اصطناع ستة مركبات من عائلة البيرازولين و خمسة مركبات من عائلة البيرازولين مكرر. تم الحصول على هذه المركبات بمردود جيد.

و تم التأكد من الصيغة الكيميائية لهذه المركبات المصنعة باستعمال طرق التحليل الطيفية المعروفة (IR,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^1\text{H}$ -RMN, RX).

مفاتيح البحث: مفاعل فيلسميار. الاسبيتانليد. الكينولين. الشالكون. البيرازولين

# **INTRODUCTION GENERALE**

La chimie hétérocyclique est une partie importante de la chimie organique puisque les hétérocycles sont très présents dans la nature comme par exemple les acides nucléiques ou les alcaloïdes. Quant aux hétérocycles synthétiques, ils sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques et, bien sûr, les produits pharmaceutiques. Les hétérocycles azotés sont très souvent localisés dans les composés naturels. Ils jouent un rôle très important dans les métabolismes cellulaires. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, la quinoléine et ses dérivés sont présents dans un très grand nombre de produits naturels et dans une large variété de molécules à activité biologique confirmée. Le plus connu des dérivés de la quinoléine reste sans aucun doute, la quinine pour son efficacité thérapeutique contre la malaria, mais on les retrouve également comme: insecticides, herbicides, antibiotiques, antifongiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux.<sup>1</sup> Ils ont été utilisés depuis longtemps et leur utilisation s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique où le noyau quinoléine constitue le squelette de base de plusieurs antibiotiques<sup>2</sup> et actifs contre plusieurs tumeurs.<sup>3</sup> Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques, dans des structures quinoléiniques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés.

Par ailleurs, le motif pyrazole apparaît dans de nombreuses molécules biologiquement actives dont quelques unes sont extraites de produits naturels. Les pyrazolines et autres pyrazoles possèdent également une grande réactivité ce qui en fait d'excellents intermédiaires largement utilisés en synthèse organique. Les différentes applications de ces molécules dans divers domaines ont suscité un intérêt grandissant de la part des chimistes, ce qui s'est traduit par la recherche et la préparation de molécules originales et aussi par l'établissement de méthodologies de synthèse nouvelles.<sup>4</sup>

Notre laboratoire a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse de produits nouveaux à base de noyau quinoléine, et à l'étude du comportement de

---

<sup>1</sup> (a) S. Raw, C. Wilfred, R. Taylor, *J. K. Org, Biomol. Chem*, **2004**, 2, 788. (b) G. Cheeseman, R. Cookson, A. Weissberger, E.C. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35, John Wiley and Sons, New York, **1979**, 1. (c) A. Porter, A. Katrizky, C. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 3, Pergamon Press, New York, **1984**, 195. (d) P. Allain, "Les médicaments", 3<sup>rd</sup> Edition, CdM Editions, **2000**.

<sup>2</sup> A. Dell, D. William, H. Morris, G. Smith, J. Feeney, G. Roberts, *J. Am. Chem. Soc*, **1975**, 97, 2497

<sup>3</sup> C. Bailly, S. Echepare, F Gago, M. Waring, *J. Anti- Cancer Drug Des*, **1999**, 15, 291.

<sup>4</sup> (a) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed.Eng.* **2003**, 42, 858. (b) D. V. Kravchenko, V. M. Kysil, S. E. Tkachenko, S. Maliarchouk, M. L. Okun Ilya, A. V. Ivachtchenko, *Euro. J. Med. Chem*; **2005**, 40, 1377. (c) K. Witherup, R. W. Ranson, A. C. Graham, A. M. Barnard, M. J. Salvatore, W. C. Limma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682.

certaines de ces composés vis-à-vis de nouvelles réactions, dans le but d'obtenir de nouveaux produits potentiellement actifs sur le plan thérapeutique et biologique.

L'étude, que nous avons entreprise dans le cadre de cette thèse, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales comportant le motif quinoléique. La méthodologie suivie consiste, à partir de molécules simples (amines aromatiques) et à l'aide de réactions simples telle la réaction d'Otto Meth-Cohn ou la condensation de Friedlander, d'accéder aux dérivés de la quinoléine lesquels nous permettront de préparer des dérivés activés de structures diversifiées nouveaux tels des chalcones quinoléiques, des bis-chalcones associées à des hétérocycles par exemple.

Le travail réalisé est réparti en trois chapitres :

Le premier a trait à la préparation des matériaux de base : les dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde (action du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) sur les acétanilides correspondants), tandis que la réaction de Friedlander (condensation des dérivés de 2-aminobenzophénone avec l'acétylacétone) donnera accès aux dérivés de 3-acétylquinoléines.

La deuxième partie, concerne la synthèse de dérivés des chalcones et bis-chalcones par l'utilisation des réactions de condensation de type Knoevenagel <sup>5</sup> et Claisen-Schmidt.<sup>6</sup> Ces deux méthodes nous permettront d'accéder, en une seule étape, à plusieurs séries de chalcones et autres bis-chalcones quinoléiques, à partir des aldéhydes et cétones quinoléiniques.

La troisième partie, sera consacrée à la synthèse de dérivés de 2-pyrazoline et bis-2-pyrazoline quinoléique par une réaction de condensation de type 1,4.

Dans chaque chapitre on exposera les données bibliographiques les plus intéressantes ainsi que les différentes méthodes utilisées pour accéder aux différents composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus seront présentés et commentés.

Enfin, cette thèse sera clôturée par une conclusion et les perspectives envisagées. Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de deux publications parues : *J. Soc. Alger. Chim.* (2011), et *Acta cryst E* (2013) dont des copies figurent en annexe.

---

<sup>5</sup> (a) R. S. Alexander, *Name Réactions in Organic Chemistry*, 2<sup>ème</sup> Ed.; eds. Academic Press, New York, 1961, p. 147-149. (b) F. A. Carey et R. J. Sundberg, *Chimie Organique Avancée*, 3<sup>ème</sup> Ed.; eds Boeck Université, 1997, p. 83

<sup>6</sup> (a) G. A. Hill and G. Bramann, *Org. Synth.* 1941, I, 81. (b) S. C. Bunce, H. J. Dorsman, and F. D. Popp, *J. Chem. Soc.* 1963, 303. (c) A. M. Islam and M. T. Zenaity, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6023. (d) D. Meuche, H. Strauss, and E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, 1958, 41, 2220

# **CHAPITRE 1**

**PREPARATION DE LA MATIERE PREMIERE :  
LES 3-FORMYLQUINOLEINES, 3-ACETYL  
QUINOLEINES ET LES BIS-QUINOLEINES**

## I. Introduction

Les structures chimiques contenant le noyau quinoléine ont fait l'objet depuis longtemps d'une attention particulière de la part des chimistes. De nombreux composés appartenant à cette classe hétérocycliques possèdent une activité biologique confirmée. Ils sont bien connus et sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ils sont utilisés comme antibactériens, anti-inflammatoires, antibiotiques, antitumoraux, anti-malariques et autres...<sup>7</sup>

La quinoléine elle-même, qui est une amine tertiaire, a été longtemps utilisée comme antiseptique et aussi dans le traitement de certaines formes de paludisme. Certains dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde ont montré une activité anti-oxydante remarquable (effet Scavenger > 85% à une concentration de 80 mM),<sup>8</sup> ainsi que le dérivé de chalcone quinoléique le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propène-2-one **1.7** par exemple, préparé dans notre laboratoire, a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID < 7.5 µg/mL).<sup>9</sup> Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine sont rapportées dans la littérature. Nous nous limiterons aux réactions décrites qui ont un rapport avec le travail entrepris dans le cadre de cette thèse. Deux grandes réactions seront utilisées pour accéder à nos matériaux de base : la réaction de condensation d'acétanilides en présence du réactif de Vilsmeier,<sup>10</sup> et la condensation de dérivés d'*O*-aminobenzophénones avec des composés ayant un groupe méthylène en  $\alpha$  du groupe carbonyle.<sup>11</sup>

L'objectif recherché est la synthèse de composés de type 2-chloro-3-formylquinoléine, 3-acétylquinoléine, et autres  $\beta$ -cétoesters quinoléiques qui serviront de précurseurs directs dans la préparation des chalcones et autres bis-chalcones associées à un hétérocycle quinoléines en vue d'études ultérieures de leurs activités biologiques et de toxicité

---

<sup>7</sup> (a) M. Balsubramanian, J. G. Keay, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* ». A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 245. (b) V. V. Kournetsov, L. Y. V. Mendez, C. M. M. Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141. (c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605. (d) C. W. Wright, J. Addac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187. (e) N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687.

<sup>8</sup> (a) Laalaoui, K.; Bendjedou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41A, 255. (b) Laalaoui, K. « *Thèse de doctorat d'état* », Université Mentouri-Constantine, **2003**.

<sup>9</sup> Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N.; *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111.

<sup>10</sup> (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.

<sup>11</sup> (a) M. Yao, H. Shibuy, T. Kato, H. Inoue, N. Yoshioka, *Polyhedron*, **2005**, 24, 2828-2834. (b) X. Chen, D. Qiu, L. Ma, Y. Cheng, Y. Geng, Z. Xie, L. Wang, *Transition Met. Chem.* **2006**, 31, 639-644. (c) G. Wang, C. S. Jia, Y. W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063.

## II. Travaux antérieurs relatifs aux quinoléines

### II.1 Intérêt des dérivés de la quinoléine: quelques exemples

La quinoléine ou benzopyrane, extraite du goudron de houille, a été découverte en 1843 par Runge. Le noyau benzénique peut s'accoler à la pyridine de deux manières différentes pour donner la quinoléine **1.1** ou l'isoquinoléine **1.2**, appelés également azanaphtalène ou benzopyridine (Figure 1.1). Un grand nombre de dérivés quinoléiques rencontrés dans la nature possèdent une activité biologique.

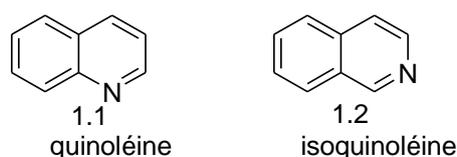


Figure 1.1

La quinine **1.3**, introduite en Europe en 1843, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine. Principe actif extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique du sud, le quinquina jaune ou *Cinchona succiruba* (*Rubiaceae*),<sup>12</sup> la quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé dans le traitement de la malaria.<sup>13</sup> C'est un toxique cellulaire qui a prouvé son efficacité, sous forme de chlorhydrate, sur des protozoaires et en particulier sur les *plasmodiums*. Cette molécule est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.<sup>14</sup>

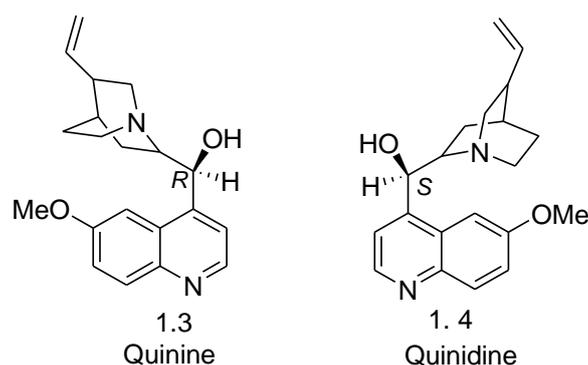


Figure 1.2

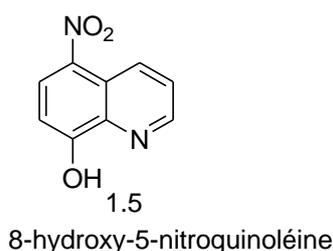
<sup>12</sup> (a) W. Solomon, «*The Chemistry Of Alkaloids*», Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, 301. (b) A. Korolhovas, J. H. Burckhaultre, «*Essentials Of Medicinal Chemistry* », Ed. Wiley Intescience Pub. New York, **1983**, 404. (c) H. Horolhovas, «*Seeds of Change*». Ed. Harper and Row, NewYork, **1985**.

<sup>13</sup> M. Wall, M. Wani, C. Cook, K. Palmer, A. Phail, G. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.

<sup>14</sup> O. Meth. Cohn, *Hétérocycles*, **1993**, 35, 539.

La quinidine **1.4**, isomère optique de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque, c'est une substance anti-arythmique.<sup>15</sup>

D'autres molécules à noyau quinoléique (Figure 1.3) tels que les hydroxyquinoléines ont prouvé leur efficacité en tant que bactéricides ou antifongiques. Par exemple, le nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) **1.5** est un agent bactériostatique et bactéricide, actif contre le colibacille principalement, mais aussi contre les streptocoques, les gonocoques et les pneumocoques. Il est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires et rénales.<sup>16</sup>



Le 8-hydroxyquinoléine **1.6** possède une activité bactéricide et fongicide.<sup>17</sup>

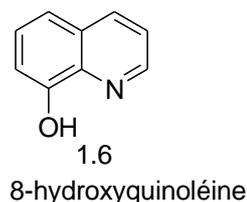


Figure 1.3

Les dérivés quinoléiques halogénés (Figure 1.4), comme le 5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoléine **1.7**, commercialisé sous le nom de Clioquinol (Pays bas), Colicid (Suisse), Domeform (USA), est un antiseptique intestinal très efficace.<sup>18</sup> La glafénine **1.9** est particulièrement efficace contre les fortes douleurs ainsi que le paludisme<sup>11</sup> tandis que la mefloquine **1.8** commercialisé sous le nom Larium, est un agent antimalarien développé durant la guerre du Vietnam, pour protéger<sup>19</sup> et traiter<sup>20</sup> les soldats américains contre les souches multi résistantes de *plasmodium falciparum*.

<sup>15</sup> A. Jackson and O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319.

<sup>16</sup> F. Dorvault, «*L'officine*», XXI<sup>e</sup> Eddition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331-1336.

<sup>17</sup> J. J. Wade, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 941.

<sup>18</sup> F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI<sup>e</sup> edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1799.

<sup>19</sup> K. P. C. Vollhart, N. E. Schore, «*Traité de Chimie Organique*», 2<sup>ème</sup> Ed.; eds. De Boeck-Université, **1995**, p. 1007.

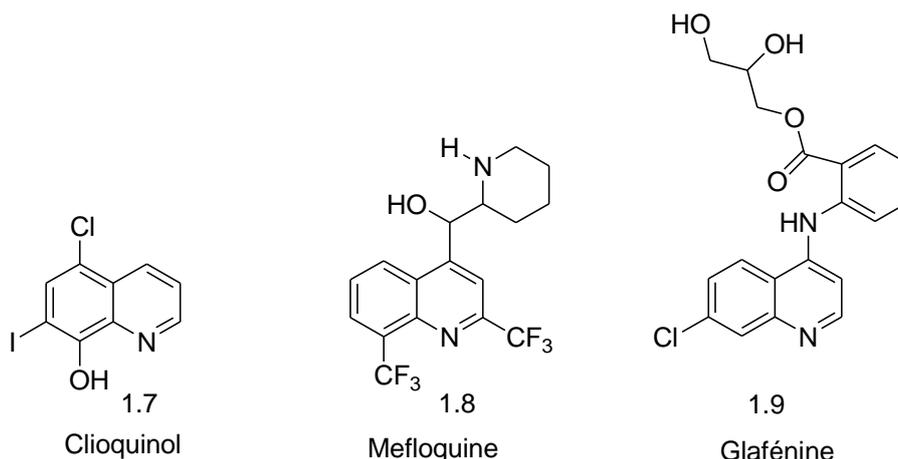


Figure 1.4

Les fluoroquinolones (Figure 1.5) par exemple, sont des agents antibactériens largement utilisés qui inhibent les DNA gyrase et topoisomérase IV, des enzymes de type topoisomérase II, qui sont essentielles pour la réplication et la transcription de l'ADN. Ces quinolones cytotoxiques représentent une voie originale pour la recherche de nouveaux agents anticancéreux.<sup>21</sup> La lomefloxacin<sup>22</sup> **1.10** est considérée comme un excellent agent pathogène, elle résiste à certains microbes auxquelles la pénicilline et la céphalosporine restent sans action. L'irloxacin<sup>23</sup> **1.11** est un composé qui contient à la fois le noyau quinolone et le système pyrrolique, c'est un inhibiteur de l'ADN Gyrase et présente d'importantes propriétés antibactériennes.

Parmi ces composés on peut citer aussi, la norfloxacin<sup>24</sup> **1.12** et la ciprofloxacin **1.13** qui sont de très puissants antibiotiques.<sup>24</sup>

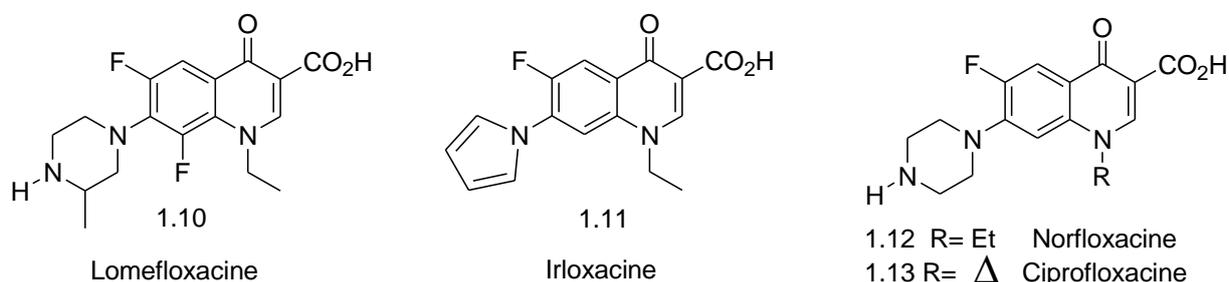


Figure 1.5

<sup>20</sup> N. L. Allinger, M. P. Cava, Don C. De jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens, « *Chimie Organique* », Edscience/ Mc Graw-Hill, **1975**, p. 774.

<sup>21</sup> P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 611.

<sup>22</sup> D. Barton, D. Ollis, « *Comprehensive Organic Chemistry* », 1<sup>st</sup> ed, **1979**, Vol. 4, pp.160 et 190. C. Spinorin; *Annu. Rev. of Microbiol.*; **1989**, *43*, 601.

<sup>23</sup> S. Matar, X. Frank. R. Hocquemiller, B. Figadere, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1881-1884.

<sup>24</sup> K. Groche, H. Heitzer, S. Leibigs; *Ann. Chem.*; **1987**, *29*.

La camptothécine (CPT) **1.14** est un alcaloïde pentacyclique isolé à partir d'un arbuste chinois le *camptotheca acuminata*. Elle a été identifiée pour la première fois en 1966 par Wall et coll.<sup>25</sup> Une fois la cible moléculaire identifiée elle agit comme inhibiteur de la topoisomérase I. La liaison de la camptothécine au complexe ADN-topoisomérase I et l'interférence produite pendant l'étape de réligation sont reconnues comme étant son premier mécanisme d'action. La stabilisation du complexe de clivage conduit ensuite à des coupures du double brin de l'ADN provoquant à la mort cellulaire. Le développement clinique de la camptothécine a été interrompu dans les années 70.<sup>26</sup>

L'irinotécan (CPT-11) **1.15** est un dérivé héli-synthétique de la camptothécine, montré une forte activité antitumorale pour un large spectre de tumeurs solides humaines. Xéno-greffées sur des souris, incluant des tumeurs de l'enfant, le CPT-11 est également actif dans le traitement des cancers du colon et du poumon.<sup>13,27</sup> (Figure 1.6)

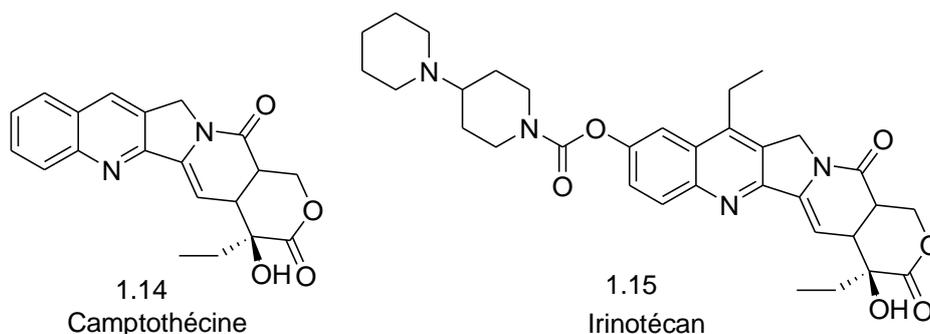


Figure 1.6

## II.2 Méthodes de préparation des quinoléines:

De nombreuses méthodes et autres méthodologies de synthèse ont été développées pour la préparation des dérivés de la quinoléine et sont décrites dans la littérature. Nous rapportons dans ce qui suit les principales et les plus significatives, et qui sont en rapport avec l'objectif fixé dans le cadre de ce travail.

### II.2.1 Le réactif de Vilsmeier-Haack

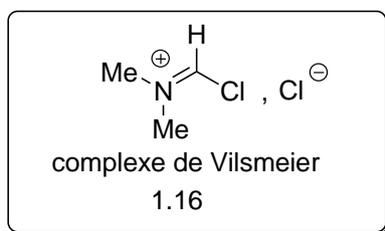
Le réactif de Vilsmeier **1.16** est utilisé dans divers procédés synthétiques pour l'introduction d'un groupe aldéhyde et/ou un atome de chlore dans un composé aromatique,

<sup>25</sup> C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2003**, 3, 439-450.

<sup>26</sup> C. Spinorin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

<sup>27</sup> (a) Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocycles*, **1997**, 46, 514.

suivant une réaction d'addition-cyclisation. Dans de nombreux cas, le complexe de Vilsmeier **1.16** est généré *in situ* par la réaction de *N,N*-diméthylformamide avec l'oxychlorure de phosphore,<sup>28</sup> qui ensuite réagit avec le substrat pour donner le produit cyclisé.



La formylation du benzène **1.17** à l'aide du réactif de Vilsmeier, représente la voie de synthèse la plus ancienne et la plus connue. Cette réaction consiste à chauffer le benzène avec le complexe de Vilsmeier pendant une période de 4h. L'addition du mélange réactionnel à un mélange glace-eau conduit à la formation du benzaldéhyde **1.18**.<sup>29</sup> (Schéma 1.1)

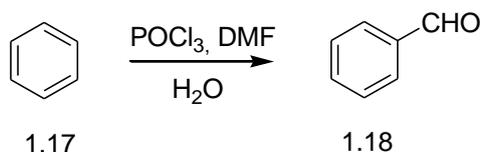


Schéma 1.1

Jean-Paul Boukou-Paba et coll.<sup>30</sup> ont remarqué que l'action du réactif de Vilsmeier sur les 2-arylpyrroles **1.19** conduit à une formylation en position  $\alpha$  de l'azote (5-arylpyrrol-2-carbaldéhyde **1.20**). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit. (Schéma 1.2)

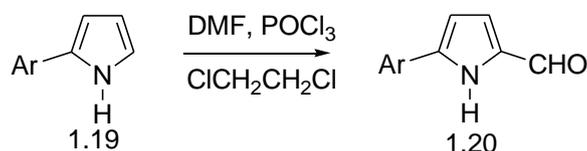


Schéma 1.2

<sup>28</sup> S.Massari, D. Daelemans, G. Manfroni, S. Sabatini, O. Tabarrini, C. Pannecouque, V. Cecchetti *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 667-674.

<sup>29</sup> S. Madapa, Z. Tusi, A. Mishra, K. Srivastava, S.K. Pandey, R. Tripathi, S.K. Puri, S. Batra *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 203-221.

<sup>30</sup> J. P. Boukou-Paba, M. Farnier, R. Guilard, *Can. J. Chem.*; **1981**, *59*, 2962.

K. Takatori et coll.<sup>31</sup> ont repris, en 2008, la même réaction que J. P Boukou-Paba<sup>30</sup> pour la formylation de l'indole **1.21**. L'introduction du formyle a lieu en position 3 (en  $\beta$  de l'azote) conduit au 3-formylindole **1.22** avec un excellent rendement. (Schéma 1.3)

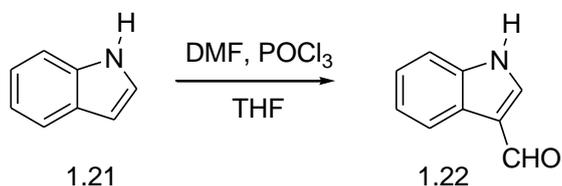


Schéma 1.3

D. Prajapati et coll.<sup>32</sup> ont remarqué que l'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés de pyrazolones et particulièrement sur les pyrazol-5-ones **1.23**, conduit à la formation de 5-chloro-4-formylpyrazole **1.24** correspondants. (Schéma 1.4)



Schéma 1.4

Le réactif de Vilsmeier (DMF-POCl<sub>3</sub>) a été utilisé comme un agent de formylation efficace dans la protection de fonctions alcools secondaires de stéroïdes en formiate. La méthode de formylation est décrite comme simple, douce, chimiosélective et donne de bons rendements.<sup>33</sup> (Schéma 1.5)

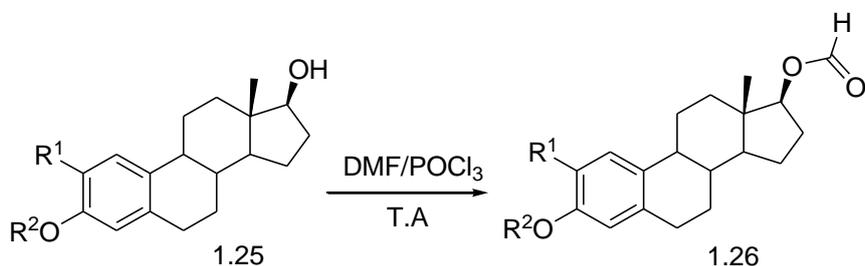


Schéma 1.5

<sup>31</sup> K. Takatori, M. Lee, M. Kajiwara; *Curr. Radiopharm.* **2008**, *1*, 122-124

<sup>32</sup> D. Prajapati, K. J. Borah; *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 43.

<sup>33</sup> V. Srivastava, A. Singh-Negi, J. K. Kumar, M.M. Gupta, *Steroids*, **2006**, *71*, 632-638

P. T. Perumal et coll.<sup>34</sup> ont décrit en 1996 la synthèse des dérivés d'indoles **1.27**, benzoxazolines **1.28** et benzothiazolines **1.29** à l'aide de réactif de Vilsmeier, selon les séquences suivantes. (Schéma 1.6)

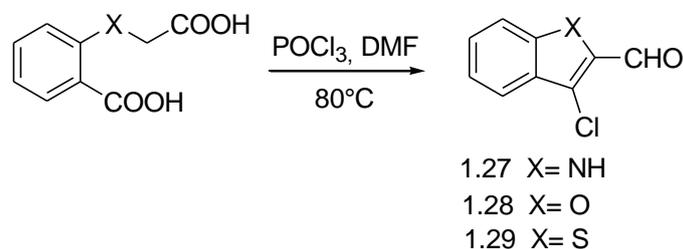


Schéma 1.6

De façon similaire, les dérivés de 2-diméthylaminoformylidène-3-chloro-1,4-benzoxazine **1.30** et de 2-diméthylaminoformylidène-3-chloro-1,4-benzothiazine **1.31** ont été préparés par S. Selvi et coll.,<sup>35</sup> comme montre le Schéma qui suit : (Schéma 1.7)

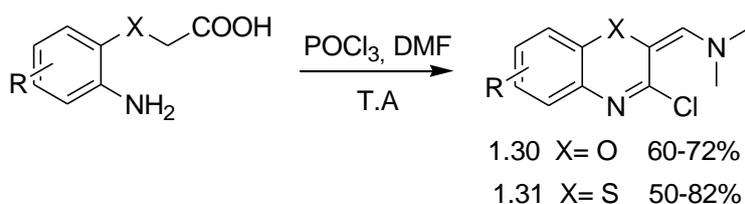


Schéma 1.7

Récemment, R. Nagarajan et coll.<sup>36</sup> ont réalisé la synthèse des dérivés de 2-aryl-4-chloro-N-formyl-1,2-dihydroquinolines **1.33** avec des bons rendements (Schéma 1.8), par une réaction de cyclisation intramoléculaire de 2'-aminochalcones **1.32** en présence de  $\text{POCl}_3$  et de DMF.

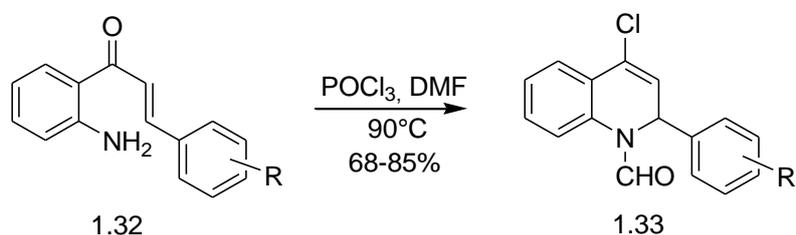


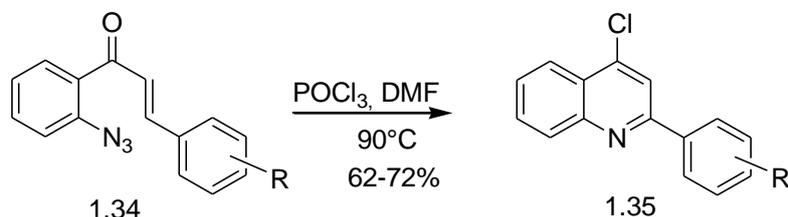
Schéma 1.8

<sup>34</sup> V. J. Majo, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6523.

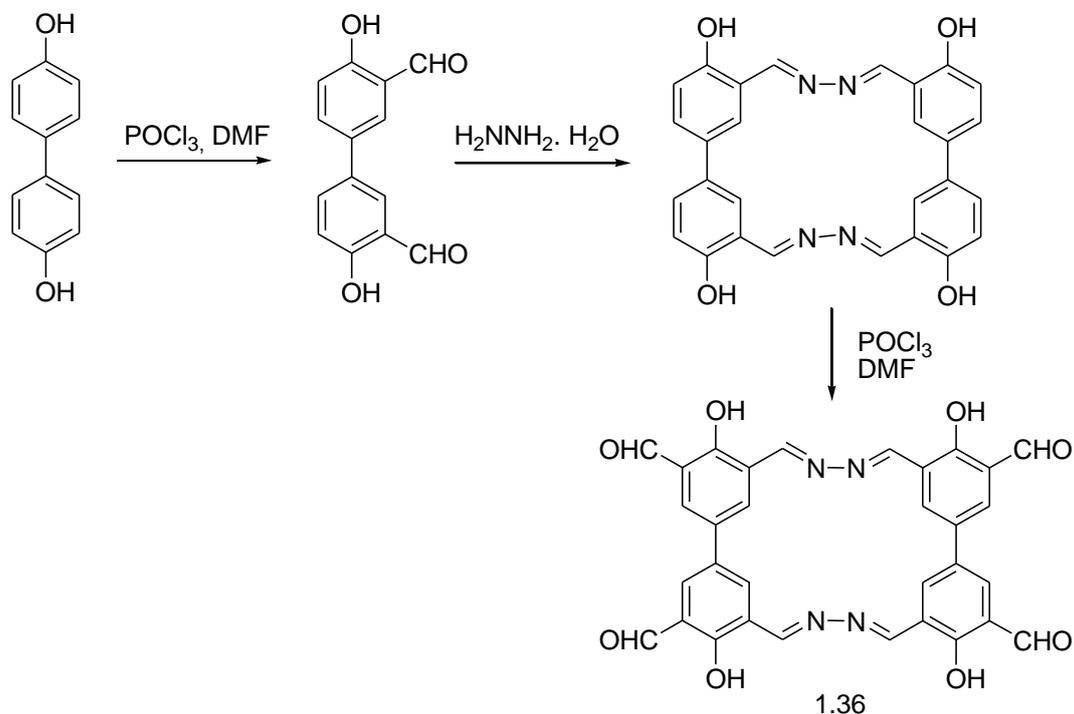
<sup>35</sup> S. Selvi, P. T. Perumal, *Synthetic Comm.* **2001**, *31*, 2199.

<sup>36</sup> R. Nagarajan, P. T. Perumal, *Synthesis*, **2004**, *12*, 69.

Dans les mêmes conditions, la cyclisation des dérivés de 2'-azidochalcones **1.34** conduit à la formation des 2-aryl-4-chloroquinoléines **1.35** avec des bons rendements. Cette réaction a été proposée par R. R. Amaresh et coll.<sup>37</sup> (Schéma 1.9)



En raison de l'intérêt des systèmes azométhines macrocycliques qui possèdent à la fois les propriétés de l'ylure et ceux des macrocycles, des analogues, représentés par le composé **1.36**, préparés récemment par E. Elizbarashvili et coll.<sup>38</sup> ont montré à l'état solide, des propriétés de la fluorescence prononcées. Ainsi la formylation de composés aromatiques convenablement choisis à l'aide du réactif de Vilsmeier, suivie de la condensation avec l'hydrazine donne le macrocycle, qui à son tour est formylé... comme le montre le schéma ci-dessous. (Schéma 1.10)



<sup>37</sup> (a) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3837. (b) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14327.

<sup>38</sup> E. Elizbarashvili, T. Matitaishvili, K. Topuria; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1254-1258.

Dans le même contexte, J. Sessler et coll.<sup>39</sup> sont parvenus à préparer le macrocycle **1.37** avec de bon rendement, par la formylation de dérivé du pyrrole à l'aide du mélange DMF/POCl<sub>3</sub>, suivie d'une condensation avec du *m*-xylylènediamine dans le méthanol comme solvant (Schéma 1.11).

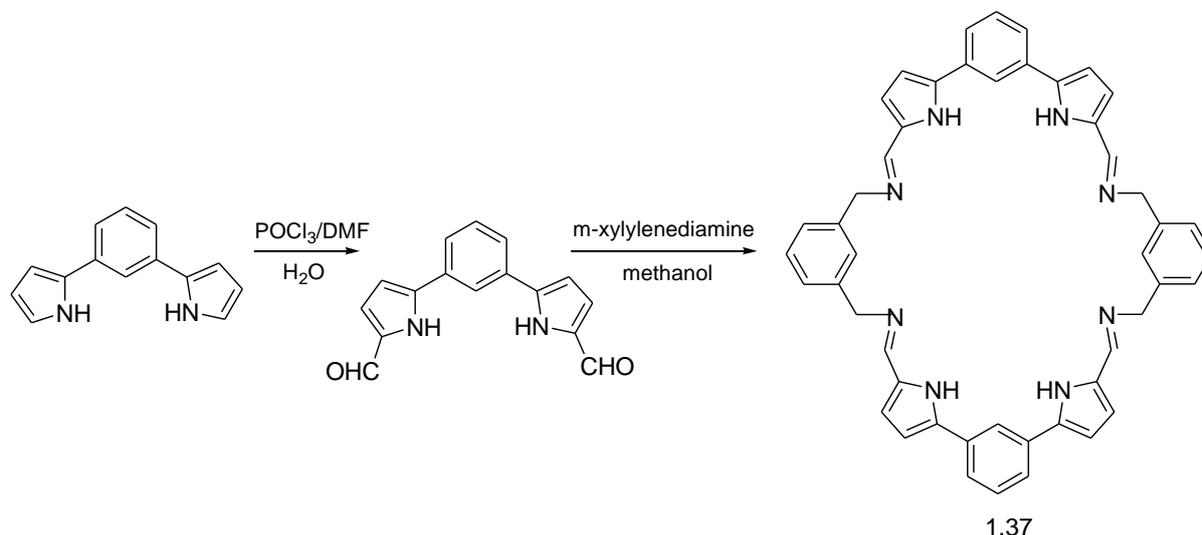


Schéma 1.11

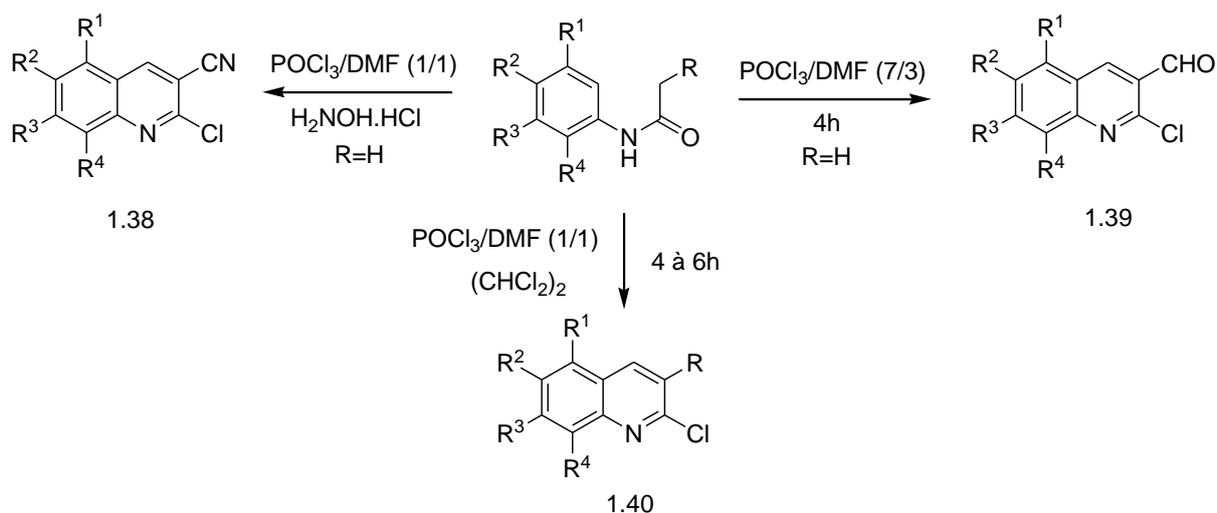
## II.2.2 La réaction de Meth-Cohn

L'utilisation du réactif de Vilsmeier est sans aucun doute la méthode de synthèse la plus utilisée pour la préparation des dérivés de la quinoléine porteurs d'une fonction aldéhyde et/ou d'un atome de chlore. Les plus importants travaux publiés apparus dans ce domaine sont ceux d'Otto Meth-Cohn et coll.,<sup>40</sup> qui ont préparé divers composés à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de POCl<sub>3</sub>/DMF sur les dérivés de N-phénylacétamide correspondants. Ces auteurs ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport POCl<sub>3</sub>/DMF utilisé. Selon ce rapport, on peut accéder : soit aux 2-chloro-3-cyanoquinoléine **1.38** en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1), soit au 2-chloro-3-formylquinoléine **1.39** (rapport 7/3) ou à des 3-alkyl-2-chloroquinoléine **1.40** en présence de 1,1,2,2-tétrachloroéthane (rapport 3/1). (Schéma 1.12). Les mêmes réactions effectuées sous irradiation micro-onde par P. Stya et coll. se déroulent dans un temps de réaction plus court et donnent des rendements acceptables.<sup>41</sup>

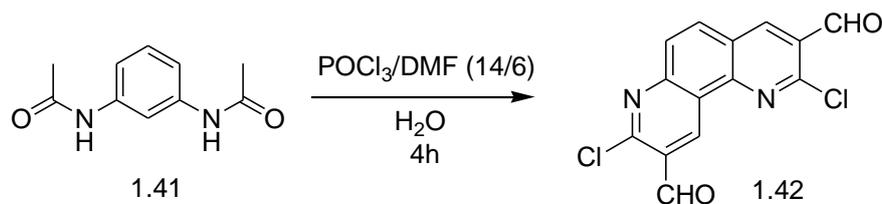
<sup>39</sup> M. K. Sener, D. Sanchez-Garcia, M. Akkurt, S. O. Yildirim, H-K. Fun, J. L. Sessler; *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 243-251.

<sup>40</sup> (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.

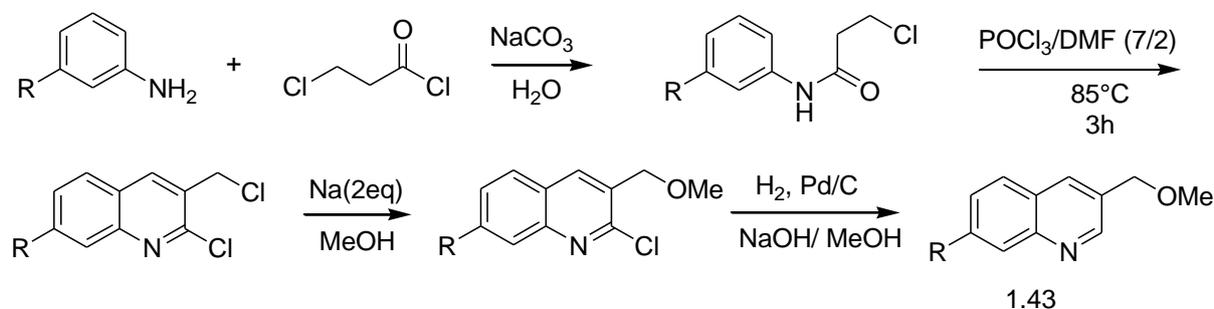
<sup>41</sup> P. Stya, M. Guptar, *Synlett.* **2000**, *8*, 1115.



Ces mêmes auteurs<sup>40</sup> ont appliqué la même méthode au 1,3-diacétylphénylènediamine **1.41**. On obtient le 2,8-dichloro-3,9-diformyl-1,7-diazaphénantroline **1.42** avec d'excellents rendements. (Schéma 1.13)



Un autre processus a été développé pour la préparation de méthoxyméthylquinoléine. L'acylation des dérivés de l'aniline à la température ambiante et en présence de carbonate de sodium donne le 3-chloro-N-aryl propionamide qui traité par le réactif de Vilsmeier puis par Na/MeOH conduit au 2-chloro-3-méthoxyméthylquinoléine.<sup>42</sup> **1.43** (Schéma 1.14)



<sup>42</sup> J. R. Calvin, G. F. Hillstrom, J. Holland, P. E. Krieger, R. Murugan, E. F.V. Scriven, J. Yang. *Arkivoc* **2002**, Vi, 257.

## II.2.3 La réaction de Friedlander<sup>43</sup>

Les *o*-aminobenzaldéhyde (ou les *o*-acylanilines) réagissent avec les aldéhydes (ou cétones) possédant un groupe méthylène en  $\alpha$ , pour donner des alkylquinoléines. Selon les conditions expérimentales et le milieu utilisé, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolate ou d'énol), ce qui conduit à des quinoléines différemment substituées.

Par exemple, l'éthylméthylcétone réagit avec une *o*-acylaniline en milieu acide pour donner une quinoléine 2,3-diméthylée **1.44** (Schéma 1.15), alors que la même réaction en milieu basique, fournit un dérivé de 2-éthylquinoléine **1.45**.<sup>44</sup> (Schéma 1.16)

Mécanisme proposé en milieu acide :

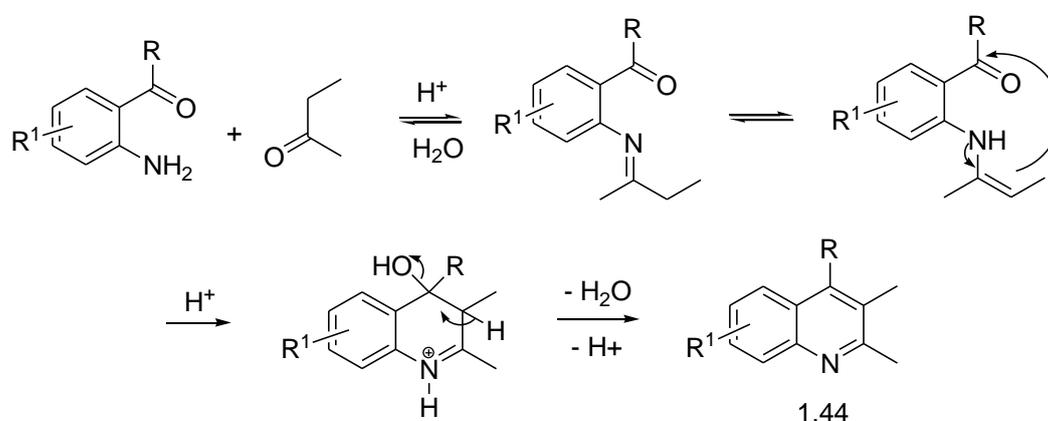


Schéma 1.15

Mécanisme proposé en milieu basique :

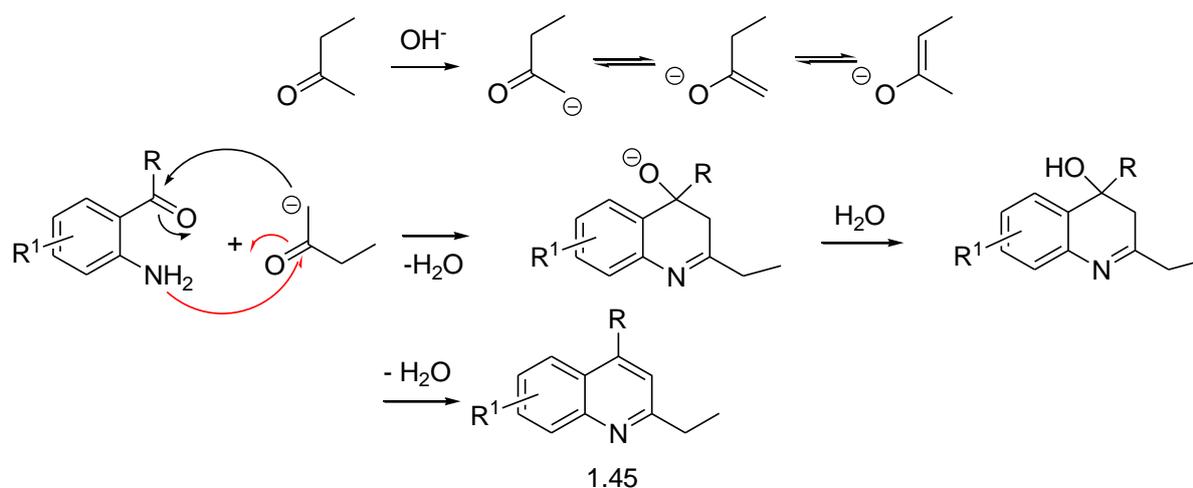


Schéma 1.16

<sup>43</sup> P. Friedlander, *Ber.* **1882**, *15*, 2572.

<sup>44</sup> R Milcent, « *Chimie organique hétérocyclique* », EDP Sciences, Paris, **2003**, p 420.

### II.2.3.1 La Réaction de Friedlander acido-catalysée

En raison des difficultés rencontrées liées à la stabilité et au stockage de l'*o*-aminobenzaldéhyde, ce dernier peut être généré *in situ* à partir du 2-nitrobenzaldéhyde ou remplacé par les dérivés de l'*o*-aminoacétophénone ou de l'*o*-aminobenzophénone.

N. Yoshioka et coll.<sup>45</sup> ont préparé le 2,4-diphénylquinoléine **1.46** par une réaction de condensation du 2-aminobenzophénone avec l'acétophénone en présence de l'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, avec 44% de rendement. (Schéma 1.17)

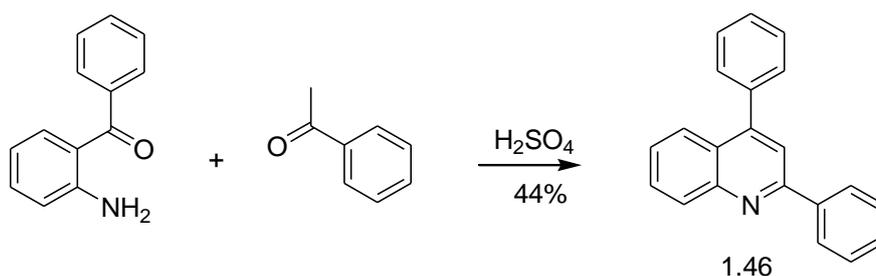


Schéma 1.17

De façon similaire, quelques dérivés de 4-phényl-2-(pyridin-2yl)quinoléine **1.47** ont été préparés par L. Wang et coll.,<sup>46</sup> par addition de dérivés d'*o*-aminobenzophénone au 2-acétyl pyridine dans un mélange acide acétique/acide sulfurique. (Schéma 1.18)

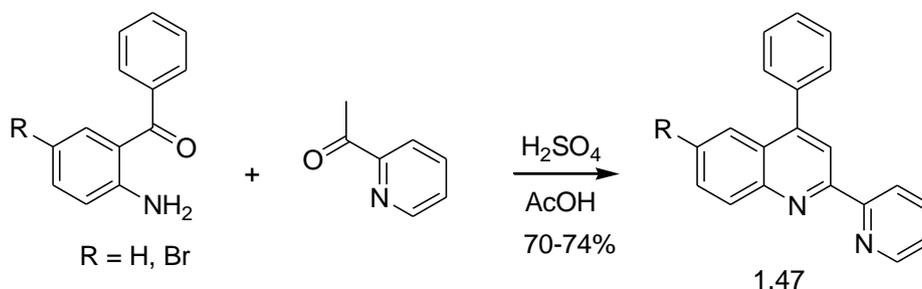


Schéma 1.18

H. Choi et coll.<sup>47</sup> ont décrit la synthèse de la bis-quinoléine **1.48** à partir du 1,2-bis-(2-méthyl-3-thiényl)perfluorocyclopentène. Ce dernier réagit avec l'anhydride acétique Ac<sub>2</sub>O en présence de SnCl<sub>4</sub> pour donner le dialdéhyde. Le produit obtenu réagit ensuite avec la 2-aminobenzophénone au reflux du toluène et en présence de DPP comme catalyseur acide, pour donner la bis-quinoléine avec un rendement de 76%. (Schéma 1.19)

<sup>45</sup> M. Yao, H. Shibuy, T. Kato, H. Inoue, N. Yoshioka, *Polyhedron*, **2005**, *24*, 2828-2834.

<sup>46</sup> X. Chen, D. Qiu, L. Ma, Y. Cheng, Y. Geng, Z. Xie, L. Wang, *Transition Met. Chem.* **2006**, *31*, 639-644.

<sup>47</sup> H. Choi, H. Lee, Y. Kang, E. Kim, S. O. Kang, J. Ko, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8291-8297.

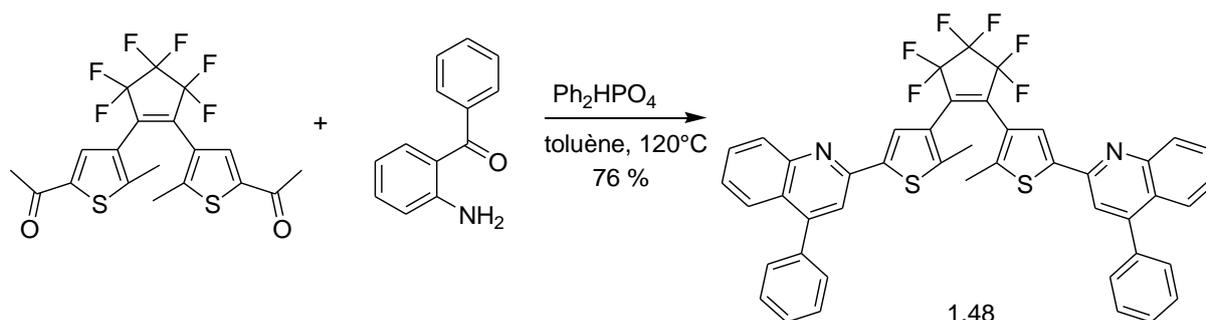


Schéma 1.19

G. W. Wang et coll.<sup>48</sup> ont rapporté la première réaction de cyclisation de Friedlander dans un milieu aqueux. L'addition de dérivés de 3-benzoyl-2-aminophényle à des composés possédant un groupement méthylène en  $\alpha$  du carbonyle dans une solution d'acide chlorhydrique équimolaire à 90°C, donne des quinoléines **1.49** différemment substituées avec d'excellents rendements. (Schéma 1.20)

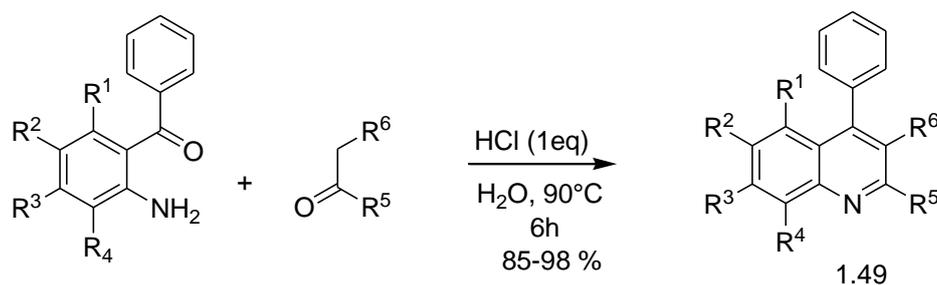


Schéma 1.20

L'approche la plus connue et la plus utilisée dans ce domaine est celle qui utilise des acides de Lewis comme catalyseurs. La condensation suivie d'une cyclisation, de dérivés de 2-aminobenzaldéhyde ou de 2-aminoaryllalcylcétones avec des composés ayant un groupe méthylène en  $\alpha$  du groupe carbonyle, en présence de FeCl<sub>3</sub> dans l'éthanol,<sup>49</sup> conduit aux dérivés quinoléiques **1.50** correspondants avec des bons rendements. La recherche de nouveaux catalyseurs a induit le développement de nouvelles procédures efficaces qui

<sup>48</sup> (a) S. Ghassamipour, A. R. Sardarian ; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 514–519. (b) G. W. Wang, C. S. Jia, Y. W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059-1063. (c) A. S. Palimkar; S. A. Siddiqui; T. Daniel; R. J. Lahoti; K. V. Srinivasan ; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.

<sup>49</sup> (a) J. Wu, L. Zhang, T. Diao, *Synlett.* **2005**, 2653-2657. (b) S. Kumar, A. Saini, J. S. Sandhu, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4071-4078.

donnent de meilleurs rendements. Dans ce cadre, d'autres variantes ont été décrites. Elles utilisent des catalyseurs de Lewis tel  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>50</sup>  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>51</sup>  $\text{TMSCl}$ ,<sup>52</sup> ...

Les avantages de ce type de réactions acido-catalysées sont : la simplicité de mise en œuvre, l'absence de produits secondaires et les bons rendements obtenus. (Schéma 1.21)

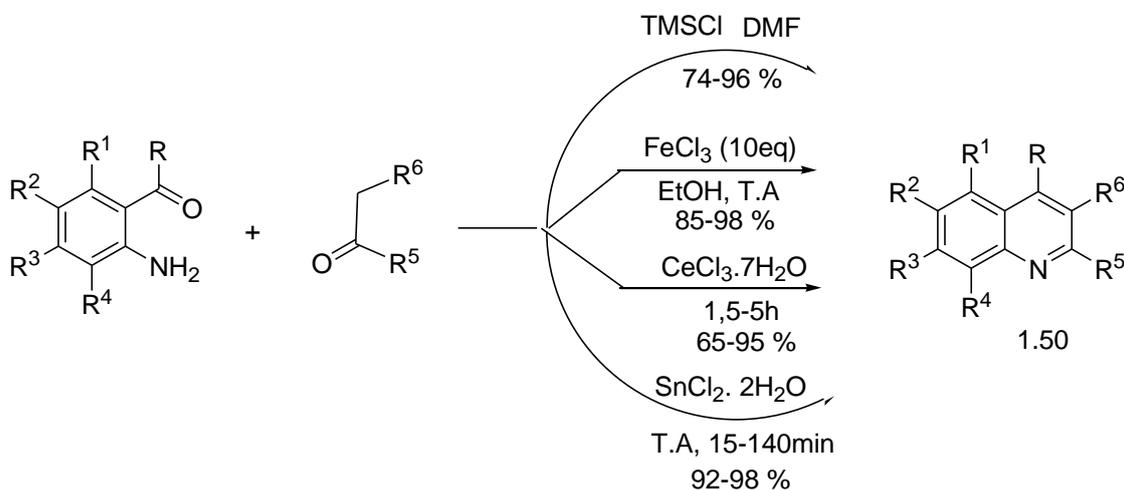


Schéma 1.21

### II.2.3.2 La réaction de Friedlander baso-catalysée

Plusieurs publications récentes traitent la synthèse de dérivés de la quinoléine en milieu basique.

H. Li et coll.<sup>53</sup> ont préparé les dérivés de la quinoléine **1.51** par une réaction de condensation de dérivés de 2-aminobenzaldéhyde (formé *in situ* par réduction de dérivés de 2-nitrobenzaldéhyde) avec les aldéhydes ou les cétones ayant un groupe méthylène en  $\alpha$  du groupe carbonyle, en présence d'hydroxyde de potassium KOH. (Schéma 1.22)

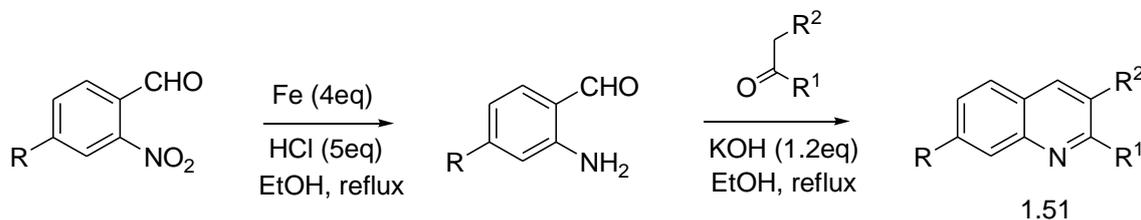


Schéma 1.22

<sup>50</sup> R. Akue-Gedu, P. Gautret, J. P. Lelieur, B. Rigo, *Synthesis*, **2007**, 3319-3322.

<sup>51</sup> D. S. Bose, R. K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 813-816.

<sup>52</sup> S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, A. S. Plaskon, V. S. Naumchik, *Synthesis*, **2007**, 1214-1224.

<sup>53</sup> A. H. Li, E. Ahmed, X. Chen, M. Cox, A. P. Crew, H. Q. Dong, M. Jin, L. Ma, B. Panicker, K. W. Siu, A. G. Steinig, K. M. Stolz, P. A. R. Tavares, B. Volk, Q. Weng, D. Werner, M. J. Mulvihill, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 61-64.

Un processus efficace rapporté par D. Yang et coll.<sup>54</sup> concerne la condensation-cyclisation d'*o*-aminobenzaldéhydes avec des cétones cycliques (cyclopentanone ou cyclohexanone) au reflux de l'éthanol en présence l'éthylate de sodium comme catalyseur. On a formation des quinoléines **1.52** et **1.53**. (Schéma 1.23)

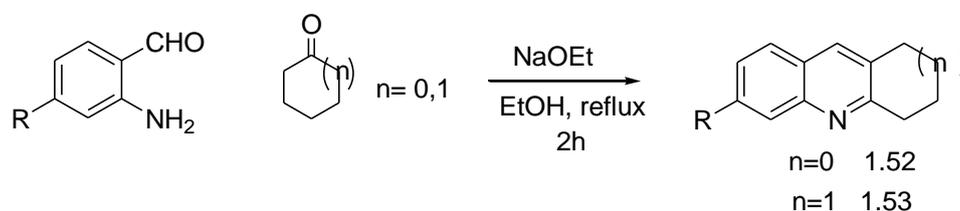


Schéma 1.23

Le 2-amino-8-carboxyanthraquinone réagit avec l'acétone en excès en présence d'hydroxyde de sodium et à reflux pendant une heure, fournit le composé **1.54**.<sup>55</sup> (Schéma 1.24)

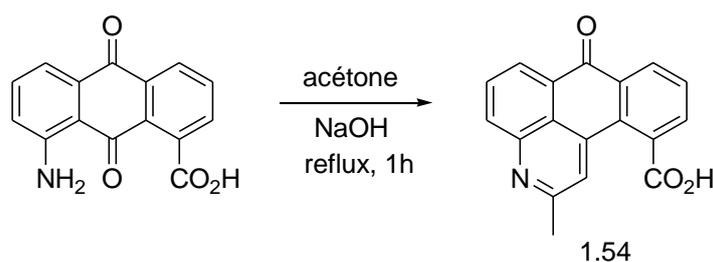


Schéma 1.24

Récemment, G. Chelucci et coll.<sup>56</sup> ont préparé des dérivés de la quinoléine **1.55** en milieu *t*.BuOK/dioxane, (Schéma 1.25) par addition de composés ayant un groupe méthylène en  $\alpha$  du groupe carbonyle sur les dérivés de 2-aminobenzaldehyde N-protégé.

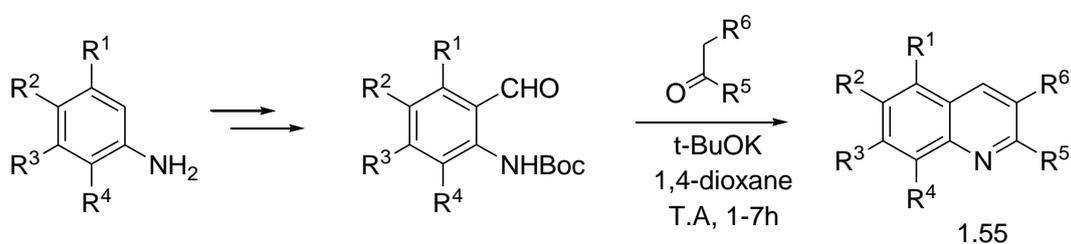


Schéma 1.25

<sup>54</sup> Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7654-7658.

<sup>55</sup> Bu, X.; Chen, J.; Deady, L. W.; Smith, C. L.; Baguley, B. C.; Greenhalgh, D.; Yang, S.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3657-3665.

<sup>56</sup> G. Chelucci, I. Manca, G. Pinna, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 767-770.

## II.2.4 Autres réactions

Deux méthodes classiques de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés : la synthèse de Skraup en est l'illustration. Elles diffèrent par l'emploi d'acridine synthétisée *in situ*, pour la première, et de cétones ou aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés (autre que l'acridine) pour la seconde. La synthèse de Z. D. M. Skraup<sup>57</sup> en 1880 est la première synthèse de la quinoléine **1.56**. Elle consiste à faire réagir l'aniline avec du glycérol en présence d'acide sulfurique à une température supérieure à 100°C, et qui est suivie d'une réaction d'oxydation (oxydant doux). C'est une réaction qui peut devenir très violente. Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma qui suit. (Schéma 1.26)

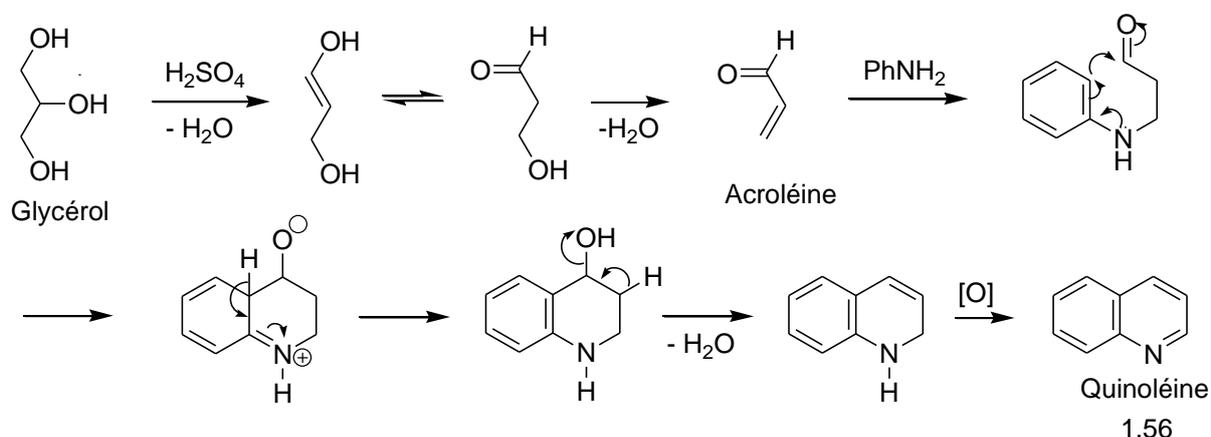


Schéma 1.26

Les  $\beta$ -dicétones ou les aldéhydes  $\beta$ -cétonique se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100°C, pour former des  $\beta$ -aminoènones. En présence d'acide fort, elles sont *O*-protonées, ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de du dérivé de la quinoléine **1.57**. La présence de substituants électro-donneurs en position *mé*ta sur le cycle aromatique, favorisent cette réaction. C'est la synthèse de A. Combes.<sup>58</sup> (Schéma 1.27)

<sup>57</sup> Z. D. M. Skraup, *Ber.* **1880**, 13, 2086.

<sup>58</sup> A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 49, 89.

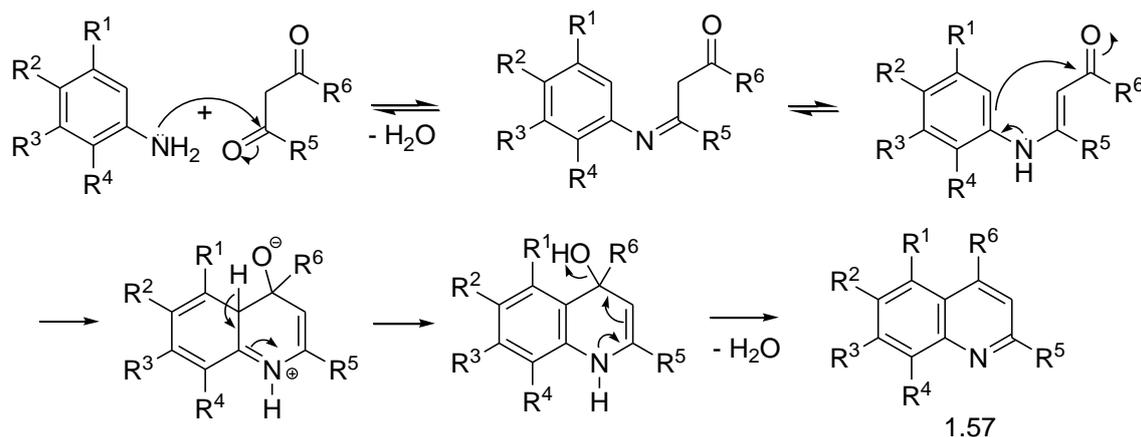


Schéma 1.27

Dans cette réaction, un  $\beta$ -cétoester peut remplacer une 1,2-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25°C, on obtient un  $\beta$ -arylaminoacrylate comme résultat de la condensation, qui se cyclise en 4-quinolone **1.58**. C'est la synthèse de Conrad-Limpach<sup>59</sup> sa variante qui utilise un 1,2- diester.<sup>60</sup> Au-dessus de 100°C, un  $\beta$ -cétoaniline est formée de préférence à l'acrylate, et la cyclisation qui s'en suit conduit à une 2-quinolone **1.59**. Cette réaction nécessite l'utilisation d'acide fort. C'est la synthèse de Knorr.<sup>61</sup> (Schéma 1.28)

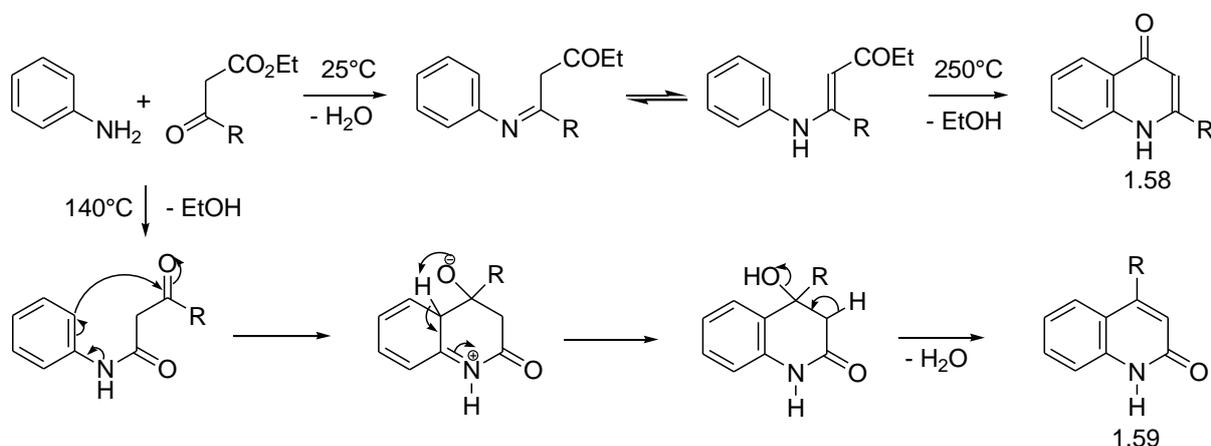


Schéma 1.28

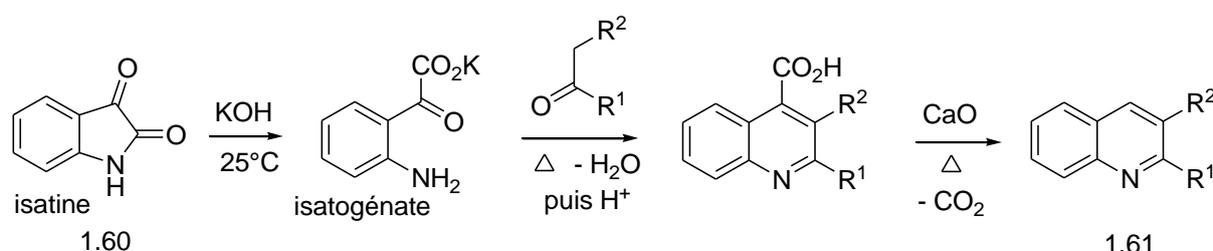
L'isatine ou 2,3-dioxindole **1.60** est un hétérocycle facilement accessible. Soumis à l'action de potasse, cet hétérocycle ou ses dérivés fournissent des isatogénates ou *o*-

<sup>59</sup> M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, 20, 944. Ibid. **1891**, 24, 2990.

<sup>60</sup> R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.

<sup>61</sup> R. Milcent « *Chimie organique hétérocyclique* » EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 416.

aminoarylglyoxylates. Ces composés remplacent avantageusement les *o*-aminobenzaldéhyde et réagissent selon la synthèse de Friedlander avec les cétones pour conduire aux quinoléines **1.61**. Dans cette réaction, les aldéhydes ne peuvent pas être utilisés car ils produisent des réactions d'aldolisation dans les conditions expérimentales exigées par cette synthèse. C'est la synthèse de Pfitzinger.<sup>62</sup> (Schéma 1.29)



On signalera également une variante de cette réaction qui utilise l'action du diazométhane et qui conduit, par extension de cycle, à la formation de 3-hydroxy-2-quinolone.<sup>63</sup>

De même l'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés de l'indole, particulièrement sur le 3-oxindole, mène au 2-chloro-3-formylindole,<sup>64</sup> et sur les dérivés d'isoxazole tel le 5-hydroxy-3-aryloxazole, elle conduit aux 2,4-dichloro-3-formylquinoléine.<sup>65</sup>

### III. Résultats et discussion

#### III.3.1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

Dans cette partie nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine **2** comme matière première, selon la méthode décrite par Otto Meth-Cohn<sup>40</sup> en deux étapes. La première consiste à préparer des acétamides de type **1** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques primaires correspondants. La cyclisation des acétamides en présence du réactif de Vilsmeier (POCl<sub>3</sub>/DMF) avec un rapport 7/3, représente la deuxième étape. La réaction est illustrée dans le schéma suivant (Schéma 1.30) et les caractéristiques physiques sont réunies dans le tableau 1.1.

<sup>62</sup> R. Milcent « *Chimie organique hétérocyclique* » EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 421.

<sup>63</sup> G. Helier, *Ber.* **1919**, 52, 741.

<sup>64</sup> R. Seschadri, M. Sardessai, S. Betrabet, *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 662.

<sup>65</sup> K. Ashok, G. Srideir, y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.

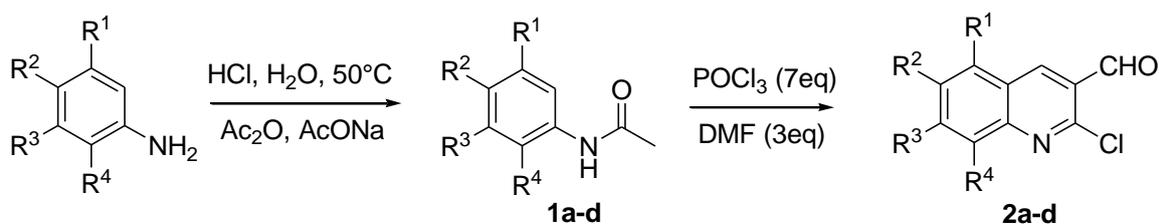


Schéma 1.30

Tableau 1.1 : Préparation de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

Acétanilides	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Composé	Rdt %*	T.fus
<b>1a</b>	H	H	H	H	<b>2a</b>	60	143
<b>1b</b>	H	H	Me	H	<b>2b</b>	57	144-145
<b>1c</b>	H	Me	H	H	<b>2c</b>	65	126
<b>1d</b>	H	H	MeO	H	<b>2d</b>	62	192-194
<b>1e</b>	Me	H	Me	H	<b>2e</b>	82	134-136

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C) sont en bon accord avec les structures proposées ainsi que les propriétés physiques (rendements et points de fusions) sont conformes à ceux décrits dans la littérature.<sup>40</sup>

► **Spectroscopie IR** : Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande intense et fine dans l'intervalle 1680-1632cm<sup>-1</sup> caractéristique du groupement carbonyle (aldéhyde)  $\nu(\text{C}=\text{O})$ .

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus montre les deux signaux caractéristiques attendus : un singulet à champ faible entre 10.60 et 10.57 ppm correspondant au proton de l'aldéhyde, et un autre dans l'intervalle [8.88-8.48] ppm correspondant au proton H4, qui est caractéristique du motif quinolyle. Les groupements méthyles résonnent sous forme de singulets dans l'intervalle [2.57-2.19 ppm]. Le groupe méthoxyle de la quinoléine **2d** sort à 3.99 ppm. Pour le reste des protons aromatiques, ils sortent sous différentes formes suivant la substitution sur le cycle aromatique.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : Le carbone du carbonyle résonne vers 189 ppm, les carbones quaternaires et tertiaires du noyau quinolyle hybridés sp<sup>2</sup> résonnent entre 164.2 et 106.7 ppm, alors que les carbones des groupements méthyles apparaissent entre 22.8 et 17.6 ppm. Le groupement méthoxyle du composé **2d** résonne à 55.8 ppm.

### III.3.2 Préparation des dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine

Les dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **4a-4b** sont obtenus en une seule étape, suivant la méthode de Friedlander.<sup>48</sup> Ces produits sont obtenus par une réaction de condensation-cyclisation des dérivés de 2-aminobenzophénone **3a-3b** avec l'acétylcétone en présence d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel porté à 80-90°C pendant une heure conduit aux produits recherchés avec de très bons rendements. (Schéma 1.31)

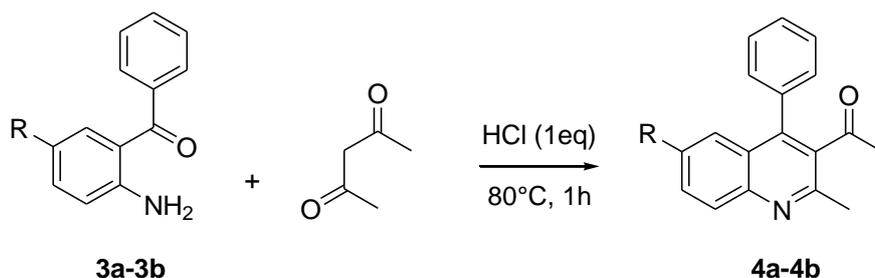


Schéma 1.31

Tableau 1.2 : Préparation de dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine

Composé	R	Quinoléine 4	Rdt %*	T.fus
<b>3a</b>	H	<b>4a</b>	85	112-115
<b>3b</b>	Cl	<b>4b</b>	90	154

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

Les structures des molécules préparées ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C), et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.<sup>48</sup>

► **Spectroscopie IR** : La spectroscopie Infra rouge montre que les deux composés synthétisés présentent une bande d'absorption caractéristique de groupement fonctionnel majeur à 1695 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction cétone.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse des spectres RMN du proton des deux composés obtenus, montre les deux signaux caractéristiques attendus. Un signal singulet à champ fort 2.60 ppm correspondant aux protons des groupements méthyles (CH<sub>3</sub>) et un autre signal singulet vers 1.95 ppm correspondant aux protons des groupements acétyles (COCH<sub>3</sub>), les autres protons aromatiques sortent entre 8.10 et 7.22 ppm.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13, l'analyse des spectres des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 196.6 et 194.2 ppm correspondant au carbone de la fonction

cétone. Les carbones tertiaires et quaternaires hybridés  $sp^2$  résonnent à champ faible, dans l'intervalle [149.3 et 125.0] ppm, alors que les carbones hybridés  $sp^3$  ( $\underline{C}H_3$ ) apparaissent vers le champ fort entre 24.2 et 22,1 ppm. On observe également un déblindage particulièrement important des carbones hybridés  $sp^3$  des groupements acétyles liés à l'atome du carbonyle (groupement électroattracteur), ces derniers résonnent dans l'intervalle [28.1-28.4] ppm.

### III.3.2.1 Etude cristallographique du composé **4b**

Les monocristaux du composé **4b** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans l'acétate d'éthyle.

#### III.3.2.1a Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.32 x 0.14 x 0.11 mm a été choisi.

#### III.3.2.1b Enregistrement des données de diffraction

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Les intensités diffractées du composé **4b** sont traitées à l'aide des logiciels: DENZO, SCALEPACK. La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2002.<sup>66</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>67</sup> Les résultats (Tableau 1.3 et figure 1.7) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3,<sup>68</sup> et DIAMOND.<sup>69</sup> Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le tableau 1.3.

---

<sup>66</sup> Burla, M. C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; de Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *38*, 381-388.

<sup>67</sup> Sheldick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

<sup>68</sup> Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.

<sup>69</sup> Brandenburg, K.; Berndt, M. "Diamond, Crystal Impact", Bonn, Germany, **2001**.

**Tableau 1.3 :** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{18}H_{14}ClNO$ Mr. = 295.75 monoclinic, P 2 <sub>1</sub> /n a = 10.474(3) Å, b = 7.8394(16) Å, c = 17.594(3) Å, $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90.893(9)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ v = 1444.5(6) Å <sup>3</sup> Z = 4	Diffractomètre KappaCCD Radiation K $\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073$ Å 9080 réflexions mesurées. T=150°K 0.32 x 0.14 x 0.11 mm <sup>3</sup>	325 paramètres R = 4.9 % Rw = 16.8 % S = 1.02 $\mu = 0.21$ mm <sup>-1</sup> $\Delta\rho$ max = 0.38 e Å <sup>-3</sup> $\Delta\rho$ min = -0.45 e Å <sup>-3</sup> 4083 réflexions utilisées pour l'affinement

### III.3.2.1c Description de la molécule

L'analyse des résultats cristallographique obtenus du composé **4b** montre que l'unité asymétrique cristallographique de ce composé contient un motif quinolyle lié en position 4 à un phényle, à un groupement acétyle en position 3, le groupe méthyle apparaît en position 2 et l'atome du chlore en position 6.

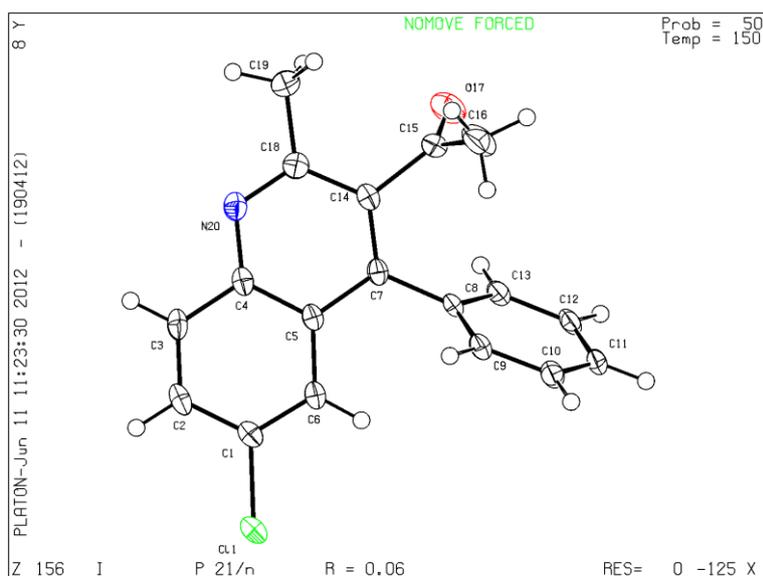


Figure 1.7 : ORTEP-PLOT du composé **4b**

### III.3.3 Préparation des dérivés de 9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one

Dans les mêmes conditions réactionnelles précédentes, la condensation des dérivés de 2-aminobenzophénones **3a-b** avec le cyclohexan-1,3-dione conduit à la formation des dérivés de 9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one **5a-b** avec de très bons rendements. (Schéma 1.32)

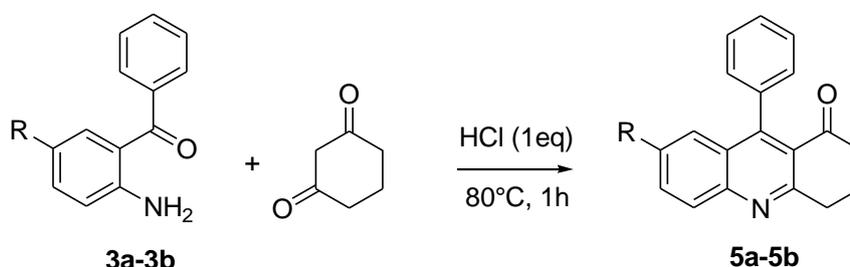


Schéma 1.32

Tableau 1.3 : Préparation de dérivés de 9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one

Comps 3	R	Quinoléine 1.5	Rdt %*	T.fus
3a	H	5a	81	151-153
3b	Cl	5b	88	150

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C) sont en bon accord avec les structures proposées ainsi que les propriétés physiques (rendements et points de fusions) sont conformes à ceux décrits dans la littérature.<sup>48b</sup>

► **Spectroscopie IR** : Les deux composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande intense et large à 1689cm<sup>-1</sup> caractéristique du groupement carbonyle (CO).

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse spectrale en RMN<sup>1</sup>H des composés obtenus montre en particulier l'apparition de trois signaux à champ fort correspondant aux protons de la cyclohexanone accolé au noyau quinoléyle. Les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle attendu [7.99-7.10] ppm.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : Les déplacements chimiques des principaux pics apparus sur les spectres RMN <sup>13</sup>C sont conformes aux structures attendues. Le carbone de la fonction cétone résonne vers 197.6 ppm. Les carbones quaternaires et tertiaires hybridés sp<sup>2</sup> des noyaux aromatiques résonnent à champ moyen 161.9 et 127.8 ppm, alors que les carbones secondaires hybridés sp<sup>3</sup> apparaissent entre 40.5 et 21.3 ppm.

### III.3.4 Préparation des dérivés du 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle

Les  $\beta$ -hydroxyesters porteurs du motif quinolyle ont été préparés par une réaction type Reformatsky, addition de bromoacétate d'éthyle en présence de Zinc aux dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine **2a-d** dans l'éther anhydre. La réaction se déroule sous atmosphère inerte à la température ambiante pour donner les dérivés de 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle **6a-d** avec des rendements en produits purs moyens. (Schéma 1.33)

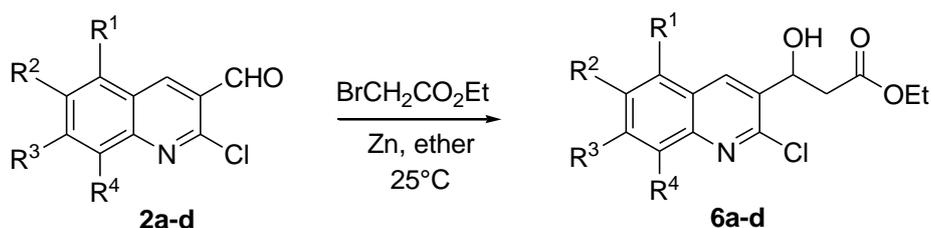


Schéma 1.33

Tableau 1.3 : Préparation de dérivés **6a-d**

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Produit	Rdt %*	T.fus
<b>2a</b>	H	H	H	H	<b>6a</b>	62	146-148
<b>2b</b>	H	H	Me	H	<b>6b</b>	55	142-143
<b>2c</b>	H	H	OMe	H	<b>6c</b>	68	149-151
<b>2d</b>	Me	H	Me	H	<b>6d</b>	57	134-136

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

Les résultats spectroscopiques sont en bon accord avec les structures des produits proposées. Les données spectroscopiques sont regroupées dans la partie expérimentale.

► **Spectroscopie IR** : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge (FT-IR) de ces composés, révèlent la présence en particulier d'une bande caractéristique de la fonction ester:  $\nu$  C=O entre 1720 et 1712 cm<sup>-1</sup>.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les spectres RMN<sup>1</sup>H permettent de confirmer les structures proposées. On observe entre autres, deux signaux attribués au groupement éthoxyle de l'ester reliés par une constante de couplage de l'ordre de 7.0 Hz, un quadruplet dans l'intervalle [4.45-4.00] ppm d'intégration 2H et un triplet d'intégration 3H entre 1.30 et 1.12 ppm. Les protons du groupement méthylène donnent un doublet entre 2.26 et 2.03 ppm couplé avec le signal du proton au pied du OH qui résonne sous forme de triplet d'intégration 1H dans l'intervalle [4.96-4.11] ppm avec une constante *J* de l'ordre de 8.8 Hz. Les déplacements chimiques du proton de l'hydroxyle OH apparaissent dans l'intervalle [3.52-3.30] ppm sous

forme d'un signal singulet large. Les deux protons de  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  apparaissent entre 4.00 et 4.45 ppm sous forme de quadruplet avec une constante de couplage  $J = 7.10$  Hz. Les autres signaux des protons du noyau quinolyne et de ses différents substituants apparaissent dans les zones attendues (8.75-7.19) ppm pour les protons aromatiques, un singulet à 4.00 ppm pour les 3 protons du méthoxy, et un signal singulet d'intégration 3H entre 2.62 et 2.44 pour les protons des méthyles.

► **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de ces composés **5a-d** présentent à champ fort les signaux correspondant aux carbones hybridés  $\text{sp}^3$  tertiaires, secondaires et primaires entre 64.1 et 14.1 ppm, les autres carbones secondaires et tertiaires hybridés  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}$  du noyau quinoléique apparaissent dans la zone habituelle entre 141 et 122 ppm. Le carbone hybridé  $\text{sp}^2$  de la fonction ester ( $\text{C}=\text{O}$ ) résonne à champ faible entre 167.8-160.5 ppm.

### III.3.5 Préparation des dérivés de $\beta$ -cétoester quinoléique

L'oxydation des alcools **6a-d** obtenus en cétones **7a-d** est réalisée par le  $\text{MnO}_2$  dans le dichlorométhane, cette réaction est réalisée selon le procédé décrit par Guy Solladié et coll.<sup>70</sup> les  $\beta$ -cétoester quinoléique sont obtenues avec d'excellents rendements. (Schéma 1.34)

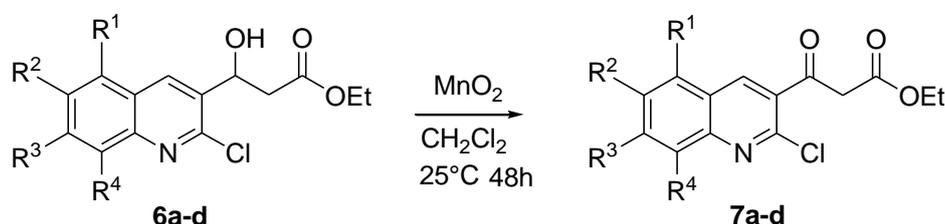


Schéma 1.34

Tableau 1.4 : Préparation de dérivés de  $\beta$ -cétoester quinoléique

Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Produit	Rdt %*	T.fus
<b>6a</b>	H	H	H	H	<b>7a</b>	91	-
<b>6b</b>	H	H	Me	H	<b>7b</b>	88	-
<b>6c</b>	H	H	OMe	H	<b>7c</b>	93	163
<b>6d</b>	Me	H	Me	H	<b>7d</b>	85	181-182

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

► **Spectroscopie IR** : Les spectres IR de ces composés montrent une forte absorption à 1741 et à 1220  $\text{cm}^{-1}$  correspondant aux bandes caractéristiques de la fonction ester ( $\text{C}=\text{O}$ ) et ( $\text{O}-\text{C}$ )

<sup>70</sup> G. Soddadié, N. Gehrold, J. Maignan, *Tetrahedron: Asymmetry*; **1999**, *10*, 2739-2747.

respectivement, et une bande à  $1660\text{ cm}^{-1}$  signifié la présence du groupement carbonyle (C=O) de la fonction cétone.

► **Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$**  : Les spectres RMN du proton sont faciles à interpréter. On notera la disparition des signaux relatifs au proton au pied de l'hydroxyle et à celui du proton de la fonction alcool OH des composés **6a-d**. Les protons du groupement méthylène ont subi un glissement vers un champ plus fort et sortent dans l'intervalle [3.76-3.45] ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H. Les autres signaux des protons ne subissent pas de changements notables et résonnent dans les zones attendues avec les multiplicités et autres constantes de couplages requises.

► **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : L'analyse des spectres du carbone de ces composés, montrent en particulier la présence à champ faible d'un second signal attribué au carbone de la fonction cétone entre 193.5 et 189.8 ppm et la disparition du signal du carbone tertiaire  $\text{sp}^3$  porteur de la fonction OH dans les composés **6a-d**. Les signaux des autres carbones apparaissent dans les zones habituelles, entre 154.6 et 113.0 ppm pour les C et CH aromatiques, les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  sortent entre 62.5 et 14.2 ppm.

### III.3.6 Préparation de dérivés de bis-quinoléine

Les dérivés du 4,4'-(1,4-phénylene) Bis (2-amino-3-cyanoquinoléine) sont obtenus suivant la méthode de synthèse rapportée par Jiang et coll.<sup>71</sup> Il s'agit d'une réaction à trois composants (MCR), utilisant les dérivés de l'aniline (amine), le 1,4-diformylbenzène (aldéhyde) et un composé à méthylène activé (malononitrile) au reflux du solvant (éthanol), pendant quatre heures. Cette réaction conduit aux dérivés Bis-quinoléine **8a-d** avec de très bons rendements (entre 73 et 85%). La séquence réactionnelle est représentée dans le (Schéma 1.35).

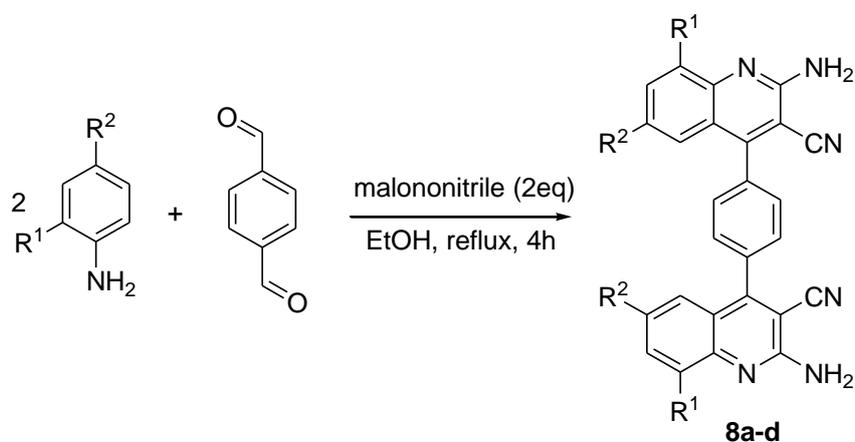


Schéma 1.35

<sup>71</sup> Tu, S.; Jia, R.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Jiang, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 735-738.

Les caractéristiques physiques et les rendements des produits obtenus sont rassemblés dans le tableau 1.5 ci-dessous :

**Tableau 1.5 : Préparation de dérivés de Bis-quinoléine**

Bis-quinoléine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdt %*	T.fus
<b>8 a</b>	H	H	82	>260°C
<b>8b</b>	Et	H	74	>260°C
<b>8c</b>	H	Me	78	>260°C
<b>8d</b>	H	OMe	85	>260°C

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

Les structures des produits obtenus ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles :

► **Spectroscopie IR** : La présence en spectroscopie Infrarouge des absorptions caractéristiques des fonctions amine et nitrile confirme la présence des groupes fonctionnels majeurs attendus. En effet, on observe sur les spectres IR de ces produits une bande d'absorption vers 2221.8-2225.7 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un groupement nitrile  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  et une bande dans l'intervalle 3039.8-3031.9 cm<sup>-1</sup> attribuée à la présence de la fonction amine primaire (NH<sub>2</sub>).

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les dérivés de la bis-quinoléines obtenus sont caractérisés en RMN <sup>1</sup>H par l'apparition des protons caractéristiques du noyau quinoléine dans l'intervalle 8.42-7.1 ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées dans les produits **2a-d**. Les protons du groupement phénylène sortent sous forme d'un singulet d'intégration 4H à 8.10 ppm. Les protons du groupement NH<sub>2</sub> sortent sous forme d'un singulet large vers 3.3 ppm. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondant aux groupements méthylène et méthyle de l'éthyle (produit **8b**), l'un sous forme de quadruplet à 2.60 ppm et l'autre sous forme de triplet à 1.24 ppm avec la même constante de couplage ( $J=7.7\text{Hz}$ ). Les autres groupements méthyle et méthoxyle liés au noyau quinoléine résonnent sous forme de singulets à respectivement 3.70 et 2.30 ppm.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C), les spectres des composés préparés montrent l'existence de pics à champ magnétique moyen-faible entre 164 et 115 ppm dans la zone habituelle correspondant aux carbones tertiaires et quaternaires hybridés sp<sup>2</sup> et sp. On trouve également les groupements méthoxyle à 56.0 ppm (composé **8d**), les carbones des groupement méthylène et méthyles résonnent à champ fort entre 21.4 et 16.4 ppm.

### III.3.7 La réaction à composants multiples: essai de préparation de 4,4'(1,4-phénylène) bis (3-cyanoquinolone)

La condensation de 2.0 eq. de dérivés d'aniline avec 1.0 eq. de téréphtalaldehyde et 2.0 eq. de cyanoacétate d'éthyle en utilisant le mode opératoire identique à celui employé précédemment, n'a pas donné des résultats attendus, une bis-quinoléin-2-one. Un seul et unique produit est obtenu quelque soit l'amine de départ  $R^1=R^2=H$  ;  $R^1=Et$ ,  $R^2=H$  ;  $R^1=H$ ,  $R^2=Me$  et  $R^1=H$ ,  $R^2=OMe$ ), on forme le produit correspond à la condensation du dialdéhyde avec le cyanoacétate d'éthyle, le produit de Knoevenagel **9** avec un rendement optimal de 92%. (Schéma 1.36).

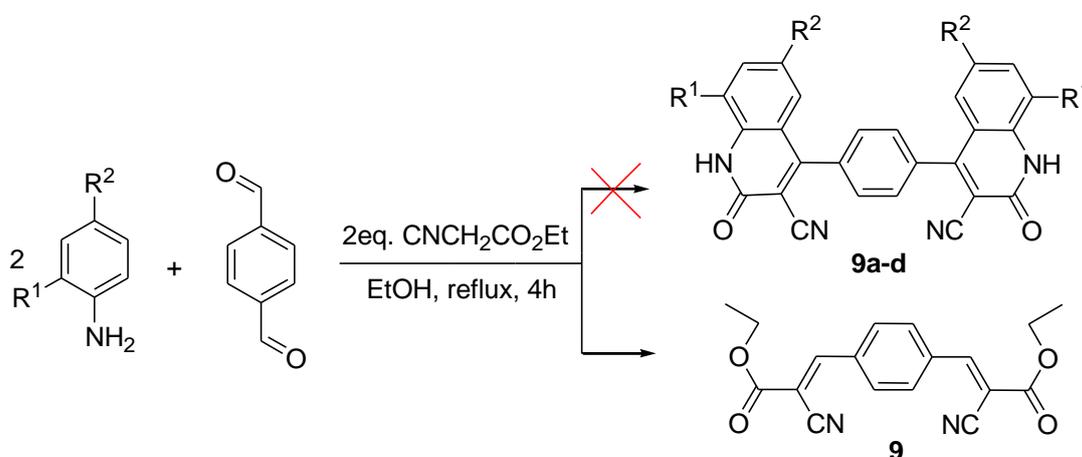


Schéma 1.36

En effet dans les quatre réactions effectuées, le produit obtenu présente un même  $R_f$  (rapport frontal ou retarding factor) de 0,6 et le même point de fusion ( $T_f = 220-222^\circ\text{C}$ ). L'analyse spectroscopique par les méthodes d'identification usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C), confirme la formation d'un seul et même composé, le produit de Knoevenagel **9**.

► **Spectroscopie IR** : Ce composé préparé présente en spectroscopie IR une bande intense et fine de fréquence  $\nu(\text{C}\equiv\text{N}) = 2221.8 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement nitrile, et une autre bande  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1716.5 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence du groupement carbonyle de la fonction ester.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les données spectroscopiques en RMN du proton sont en bon accord avec la structure proposée. Les quatre protons du noyau aromatique sont observés à 8.15 ppm sous forme de singulet car ils sont équivalents et il existe une symétrie parfaite de la molécule (axe de symétrie C<sub>2</sub>). Le proton H $\beta$  de l'acrylate résonne à 8.25 ppm sous d'un singulet d'intégration 2H. On notera également dans la zone du champ fort, l'apparition de

deux signaux correspondants aux groupements méthoxyle et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet à 4.50 ppm et l'autre sous forme de triplet à 1.42 ppm, reliés avec une constante de couplage  $J = 7.0$  Hz. On notera que pour la partie acrylate une intégration double des protons du fait de la symétrie.

► **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : Le carbone du carbonyle résonne à 162.8 ppm, les signaux des carbones hybridés  $\text{sp}$  et  $\text{sp}^2$  apparaissent dans la zone habituelle entre 152.5 et 105.2 ppm. Le carbone hybridé  $\text{sp}$  de la fonction nitrile (CN) sort à 115.9 ppm et enfin le signal observé à 62.31 ppm est celui du carbone du méthylène ( $\text{OCH}_2$ ) de la fonction ester  $\alpha,\beta$ -insaturée et le carbone du méthyle résonne à 14.2 ppm.

## IV. Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons montré l'intérêt de quelques dérivés de la quinoléine dans le domaine biologique et/ou thérapeutique, nous avons aussi décrit les méthodes de synthèse les plus connues et des plus utilisées pour la préparation des dérivés de la quinoléine et en particulier les méthodes de Otto Meth-Cohn et de Friedlander, nécessaires à la préparation de nos matériaux de base.

Les dérivés de 2-choroquinoléin-3-carbaldéhyde **2a-d** donnent accès aux  $\beta$ -hydroxyesters quinoléiques **6a-d** puis aux  $\beta$ -cétoesters **7a-d** par oxydation douce à l'aide de  $MnO_2$ . L'utilisation de la réaction de Friedlander (addition de 1,3-dicétones à des 2-aminobenzophénones) de nous a permis de préparer deux dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine **4a** et **4b** et deux dérivés d'acridine **5a** et **5b**.

Nous avons également exploré une réaction à composants multiples. Cette réaction « one pot » consiste en une addition d'amine, d'aldéhyde et de composé à méthylène activé. Ainsi la combinaison d'amines aromatiques (dérivés de l'aniline), du téréphtaldéhyde (composé carbonylé) et du malonitrile de l'éthanol conduit aux bis-quinoléines, les 4,4'-(1,4-phénylène) bis (2-amino-3-cyanoquinoline) **8a-d**, alors que l'addition du cyanoacétate d'éthyle, dans les mêmes conditions, mène au produit de Knoevenagel **9**, le 3,3'-(1,4-phénylène) bis (3-cyanoacrylate d'éthyle).

Les rendements obtenus sont satisfaisants et tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  et la structure du composé **4b** confirmée par diffraction des rayons X.

## *Partie expérimentale*

## V. Partie expérimentale

### V.1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléines

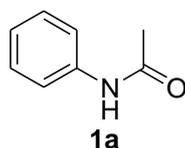
Deux étapes sont nécessaires pour accéder à ces dérivés

#### Étape 1 : Préparation des acétanilides 1

##### Procédure générale :

Dans un ballon de 500 mL, on introduit 250 mL d'eau distillée et 10.5 mL (109 mmol., 1.01 eq.) d'acide chlorhydrique concentré (32 %). On ajoute, sous agitation magnétique 108 mmol. (1.0 eq.) de dérivé de l'aniline puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes. Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute au mélange réactionnel 10.2 mL (108 mmol, 1.0 eq.) d'anhydride acétique et 200 mmol. (16.4 g) d'acétate de sodium, ensuite on abandonne le mélange sous une forte agitation durant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20).

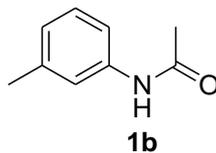
#### *N*-phénylacétamide **1a**



A partir de 10.06 g (108 mmol.) de l'aniline fraîchement distillée et suivant la procédure générale, on obtient 11.97 g de l'acétanilide correspondant (**1a**) sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 112-114 °C, Rdt = 82 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) (cm<sup>-1</sup>) = 1645 (CO); 3215 (NH).

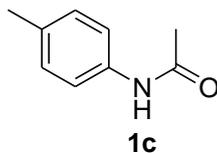
#### *N*-(3-méthylphényl) acétamide **1b**



11.57 g (108 mmol.) de *m*-toluidine conduisent à la formation de 12.56 g de 2 - méthylacétanilide **1b**, sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 110-113 °C, Rdt = 77 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) (cm<sup>-1</sup>) = 1662 (CO); 3294 (NH).

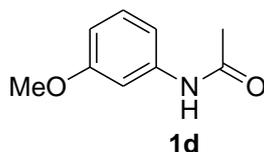
### ***N*-(4-méthylphényl) acétamide 1c**



11.57 g (107 mmol.) de 4-méthylaniline, conduit à la formation de 12.15 g (81 mmol.) de 4-méthylphénylacétamide **1c** correspond, sous forme d'un solide de couleur blanche.

T.fus = 149°C. Rdt = 75%. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) (cm<sup>-1</sup>) = 1666 (CO); 3294 (NH).

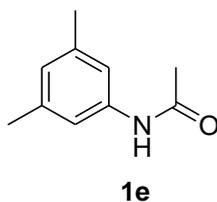
### ***N*-(3-méthoxyphényl) acétamide 1d**



13.30 g (108 mmol.) de *m*-anisidine conduit à 14.27 g de 3-méthoxyacétanilide **1d**, sous forme d'un solide grisâtre.

T.fus = 82-83 °C, Rdt = 80 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) (cm<sup>-1</sup>) = 1654 (CO); 3309 (NH).

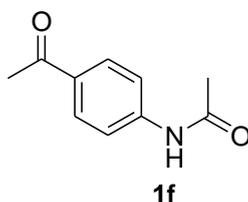
### ***N*-(3,5-diméthylphényl) acétamide 1e**



13.08 g (108 mmol.) de 3,5-diméthylaniline conduit à 13.46 g de 3,6-diméthylacétanilide **1e**, sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 126 °C, Rdt = 76 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) (cm<sup>-1</sup>) = 1689 (CO); 3428 (NH).

### ***N*-(4-acétylphényl) acétamide 1f**



05.85 g (53.5 mmol.) de 4-acétylaniline, conduisent à la formation de 06.07 g (81 mmol.) de 4-acétylphénylacétamide **1e** correspond, sous forme d'un solide de couleur blanche.

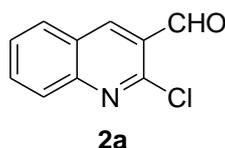
T.fus = 149°C. Rdt = 75%. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1695 (C=O, cétone), 1666 (CO, amide); 3294 (NH).

## Etape 2 : Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléine **2**

### Procédure générale :

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 10 mL (135 mmol., 2.5 eq.) de *N,N*-diméthyl formamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 mL, 7.0 eq.) d'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite, 54 mmol. (1.0 eq.) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse sous agitation durant 30 minutes à une température  $0 < T < 10^\circ\text{C}$ . Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

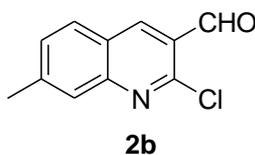
### 2-chloro-3-formylquinoléine **2a**



Rdt = 60 %. T.fus = 143 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$ (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1632 (CO, aldéhyde); **RMN**  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.59 (CHO, s, 1H), 8.80 (H-4, s, 1H), 7.68-8.10 (m, 4H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189.2 (CO), 150.1 (C), 149.5 (C), 140.2 (CH), 133.6 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (C).

### 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine **2b**



Rdt = 57%. T.fus = 144 -145 °C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1643 (CO, aldéhyde); **RMN**  $^1\text{H}$  (**250 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  10.56 (CHO, s, 1H), 8.77 (H-4, s, 1H), 8.03 (H-5, d,  $J=9.0$ , 1H), 7.72 (H-8, s, 1H), 7.50 (H-6, d,  $J=9.0$ , 1H), 2.19 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (C), 138.4 (CH), 135.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 126.5 (C), 126.2 (CH), 22.8 (CH<sub>3</sub>).

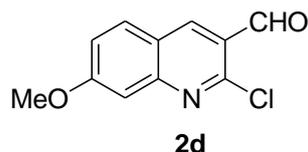
### 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine 2c



Rdt=65%. T.fus =126 °C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1645 (CO, aldéhyde). **RMN**  $^1\text{H}$  (**250 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.75 (H-5, d,  $J = 2.3$ , 1H), 7.74 (H-7, dd,  $J = 7.7, 2.4$ , 1H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

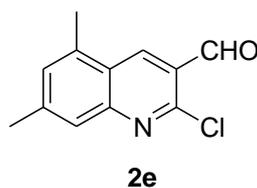
### 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine 2d



Rdt = 62 %. T.fus = 192-194°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1680 (CO, aldéhyde). **RMN**  $^1\text{H}$  (**250 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  10.60 (CHO, s, 1H), 8.88 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-5, d,  $J = 8.1$ , 1H), 8.05 (H-8, d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.35 (H-6, dd,  $J = 8.1, 2.1$ , 1H), 3.99 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  189.3 (CO), 164.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH<sub>3</sub>).

### 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthylquinoléine 2e



Rdt = 82 %. T.fus =134-136°C.

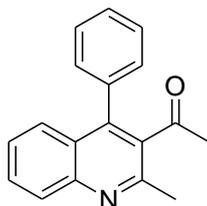
**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1668 (C=O, aldéhyde). **RMN<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.58 (CHO, s, 1H); 8.88 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.71 (H<sub>8</sub>, s, 1H); 7.32 (H<sub>6</sub>, s, 1H); 2.73 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  189.6 (CO), 149.3 (C), 138.9 (CH), 138.2 (C), 136.0 (C), 135.2 (C), 135.1 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (C), 125.0 (CH), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>).

## V.2 Préparation des dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine 4

### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. On ajoute ensuite, 01 mmol. (1.0 eq.) d'*o*-aminobenzophénone correspondant et 1 mmol. (1.1 eq.) de 2,5-pentanedione. On chauffe le mélange à 80-90°C pendant une période de 1 à 2 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante, ensuite on ajoute 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le précipité formé est filtré, puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

### 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine 4a

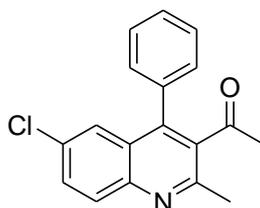


**4a**

Rdt = 85 %. T.fus = 112-115 °C. Lit. (114) <sup>48b</sup>

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1695 (CO, cétone). **RMN<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.10 (d, J=7.5, 1H), 7.85-7.22 (m, 8H, H-Ar), 2.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  196.6 (CO), 149.3 (C), 138.9 (CH), 138.2 (C), 136.0 (CH), 135.2 (C), 135.1 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (C), 125.0 (C), 28.1 (COCH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>).

### 3-acétyl-6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléine 4b



**4b**

Rdt = 90 %. T.fus = 154 °C. Lit. (151) <sup>48b</sup>

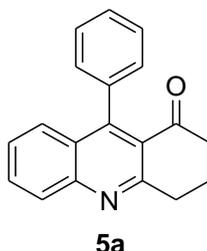
**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1695 (CO, cétone). **RMN**  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J=7.5$ , 1H), 7.85-7.22 (m, 7H, H-Ar), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), **RMN**  $^{13}\text{C}$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.2 (CO), 149.3 (C), 138.9 (CH), 138.2 (C), 136.0 (C), 135.2 (C), 135.1 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (C), 125.0 (C), 28.4 ( $\text{COCH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ).

### V.3 Préparation des dérivés de 9-phenyl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one 5

#### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. On ajoute ensuite, 1 mmol. (1.0 eq.) d'*o*-aminobenzophénone correspondant et 1 mmol. (1.0 eq.) de cyclohexan-1,3-dione. On chauffe le mélange à 80-90°C pendant une période de 1 à 2 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on abandonne le mélange réactionnel à la température ambiante, ensuite on ajoute 20 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le précipité formé est filtré, puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

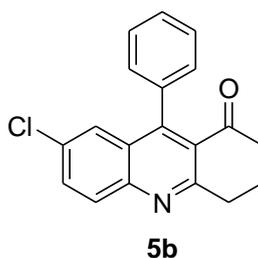
#### 9-Phenyl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one 5a



Rdt = 81 %. T.fus = 151-153 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO, cétone). **RMN**  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J=8.4$ , 1H, H-Ar), 7.70-7.20 (m, 8H, H-Ar), 3.25 (t,  $J=6.6$ , 2H), 2.62 (t,  $J=6.6$ , 2H), 2.00 (m, 2H). **RMN**  $^{13}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.6 (CO), 136.0-125.8 (Caromatique, 15C), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 7-Chloro-9-phenyl-3,4-dihydro-2H-acridin-1-one 5b



Rdt = 88 %. T.fus = 150 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO, cétone). **RMN**  $^1\text{H}$  (**250 MHz**, **CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  7.99 (d,  $J=8.4$ , 1H, H-Ar), 7.67 (s, 1H, H-Ar), 7.66 (d,  $J=8.4$ , 1H, H-Ar), 7.60-7.20 (m, 5H, H-Ar), 3.29 (t,  $J=6.1$ , 2H), 2.62 (t,  $J=6.3$ , 2H), 2.15-1.95 (m, 2H) ; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**62.5 MHz**, **CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  168.4 (CO), 136.2-125.8 (Caromatique, 15C), 34.20 (CH<sub>2</sub>), 28.60 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>).

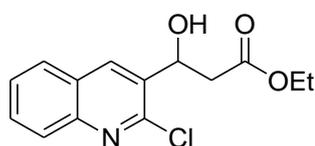
#### V.4 Préparation de 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 6

##### Procédure générale :

Dans un ballon tricol préalablement séché et placé sous courant d'azote, on introduit de l'éther anhydre (10 mL) et le Zinc en tournures (1.2 eq). Sous atmosphère inerte on ajoute goutte à goutte, le bromoacétate d'éthyle (3 mmol, 3 eq.) dilué dans l'éther (20 mL). Une fois l'ajout terminé, le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à la température ambiante. On place le ballon dans un bain de glace et de NaCl ( $T < 0^\circ\text{C}$ ), puis on ajoute goutte à goutte le dérivé de 3-formylquinoléine (1 mmol, 1 eq.) solubilisé dans l'éther anhydre (30 mL) sur une période d'une heure. A la fin de l'ajout, le mélange est agité pendant 1 h à la température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 2N. Après dissolution du milieu réactionnel, le produit organique est extrait plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques rassemblées, sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (3/2) comme éluant.

##### 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 6a



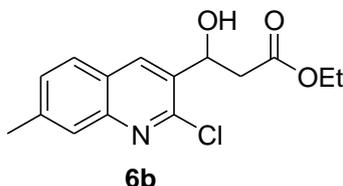
6a

Rdt = 62%. T.fus = 146-148 °C.

**IR** (**KBr**)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1711 (CO ester).  **$^1\text{H}$  NMR** (**250 MHz**, **CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  8.75 (s, 1H, H-4), 8.12 (dd,  $J = 8.1, 1.2$ , 1H, H-8), 7.89 (dd,  $J = 8.1, 1.4$ , 1H, H-5), 7.75 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.4$ , 1H, H-6), 7.56 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$ , 1H, H-7), 4.50 (t,  $J = 8.8$ , 1H, CH), 4.00 (q,  $J = 7.1$ , 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.30 (s<sub>L</sub>, 1H, OH), 2.45 (d,  $J = 8.8$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t,  $J = 7.1$ , 3H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}$  NMR**

(62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  164.5 (CO), 140.0-122.4 (C, CH arom.), 63.1 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

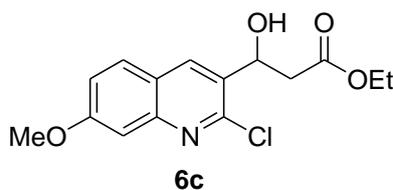
### 3-hydroxy-3-(2-chloro-7-méthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 6b



Rdt = 55%. T.fus = 142-143 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 1716.1 (CO ester). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.40 (s, 1H, H-4), 7.75 (d, *J* = 8.0, 1H, H-5), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.2, 1H, H-6), 7.25 (d, *J* = 1.2, 1H, H-8), 4.70 (t, *J* = 8.9, 1H, CH), 4.12 (q, *J* = 7.0, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.52 (s<sub>L</sub>, 1H, OH), 2.50 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 8.9, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 164.1 (CO), 140.2-123.0 (C, CH arom.), 62.5 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

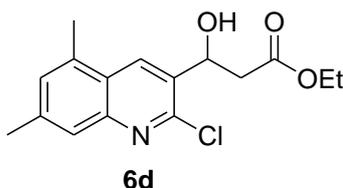
### 3-hydroxy-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 6c



Rdt = 68%. T.fus = 149-151 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 1712.0 (CO ester). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  8.64 (s, 1H, H-4), 7.85 (d, *J* = 8.9, 1H, H-5), 7.38 (d, *J* = 2.4, 1H, H-8), 7.26 (dd, *J* = 8.9, 2.4, 1H, H-6), 4.96 (t, *J* = 8.8, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.45 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.50 (s<sub>L</sub>, 1H, OH), 2.56 (d, *J* = 8.8, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  167.8 (C), 138.7-122.3 (C, CH arom.), 61.6 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

### 3-hydroxy-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle **6d**



Rdt = 57%. T.fus = 134-136 °C.

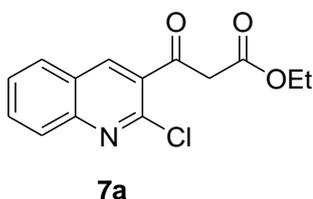
**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1720.4 (CO ester). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  8.30 (s, 1H, H-4), 7.60 (s, 1H, H-8), 7.19 (s, 1H, H-6), 4.11-3.99 (m, 3H, CH,  $\text{OCH}_2$ ), 3.50 ( $s_L$ , 1H), 2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.12 (t,  $J = 7.1$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  160.5 (C), 138.7-122.3 (C, CH arom.), 64.1 (CH), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ).

### V.5 Préparation des $\beta$ -cétoester quinoléiques **7**

#### Procédure générale :

Au dérivé de 3-hydroxy-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle **6a-d** (1.5 mmol, 1.0 eq) solubilisé dans le dichlorométhane, on ajouté 10 éq. (15.0 mmol) de  $\text{MnO}_2$ . Le mélange réactionnel est agité pendant 48h à la température ambiante. Le solide qui s'est formé est filtré et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur colonne chromatographique de gel de silice en utilisant un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (8/2) comme éluant.

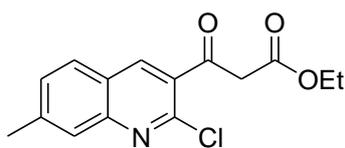
### 3-oxo-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle **7a**



Rdt = 91%.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1712.3 (CO ester), 1685.2 (CO cétone). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  8.75 (s, 1H, H-4), 8.15 (d,  $J=8.1$ , 1H, H-8), 8.00 (d,  $J=8.1$ , 1H, H-5), 7.90 (t,  $J=7.0$ , 1H, H-6), 7.75 (t,  $J=7.0$ , 1H, H-7), 3.90 (q,  $J=7.0$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (t,  $J=7.0$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  192.6 (CO), 167.2 (CO), 135.8-123.8 (C, CH arom.), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

### 3-oxo-3-(2-chloro-7-méthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 7b

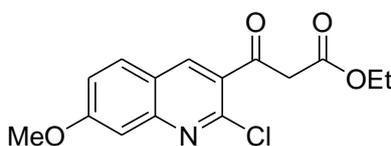


7b

Rdt = 88%.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =1713 (CO ester), 1634 (CO cétone). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.37 (s, 1H, H-4), 7.75 (d,  $J=8.1$ , 1H, H-5), 7.50 (d,  $J=8.9$ , 1H, H-6), 7.25 (s, 1H, H-8), 4.10 (q,  $J=7.1$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J=7.0$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  191.2 (CO), 164.2 (CO), 140.2-126.1 (C, CH arom.), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

### 3-oxo-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 7c

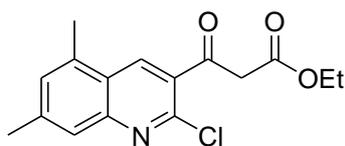


7c

Rdt =93%. T.fus =163°C.

**IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =1724.8 (CO ester), 1665.2 (CO ketone). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.62 (s, 1H, H-4), 7.80 (d,  $J=8.8$ , 1H, H-5), 7.37 (d,  $J=2.4$ , 1H, H-8), 7.25 (dd,  $J=8.8$ , 2.4, 1H, H-5), 4.25 (q,  $J=7.1$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (t,  $J=7.1$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  193.5 (CO), 168.6 (CO), 139.4-121.8 (C, CH arom.), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

### 3-oxo-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle 7d



7d

Rdt = 85%. T.fus =181-182 °C.

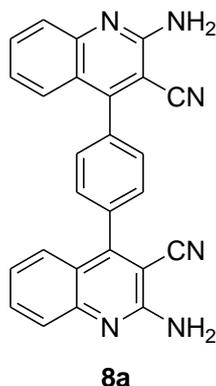
**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =1717.5 (CO ester), 1660.6 (CO ketone). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.25 (s, 1H, H-4), 7.50 (s, 1H, H-8), 7.12 (s, 1H, H-6), 4.30 (q,  $J=7.0$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J=7.0$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  189.8 (CO), 159.7 (CO), 137.3-122.1 (C, CH arom.), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

## V.6 Préparation des dérivés de bis-quinoléine 8

### Procédure générale :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et équipé d'un barreau magnétique, on introduit 0.1 mmol. (2.0 eq) de dérivés d'aniline, 0.1 mmol. (2.0 eq) du malononitrile et 0.05 mmol. (1.0 eq) de téréphthalaldehyde dans 20 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 4 heures. Une fois revenu à la température ambiante, on filtre le solide obtenu puis on le recristallise dans l'acétate d'éthyle.

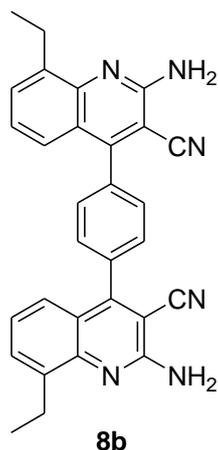
### 4,4'-(1,4-Phénylène) bis-(2-amino-3-cyanoquinoléine) 8a



Rdt = 82%.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =2225.7 (CN nitrile), 3035.7 ( $\text{NH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.70 (s, 4H, 2 $\text{NH}_2$ ), 8.25 (d,  $J=8.4$ , 2H, H8), 8.10 (s, 4H, H-Ph), 7.45-7.12 (m, 6H, H-Ar<sub>quinolye</sub>), **RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  160.0-126.3 (C, CH arom.), 115.2 (CN).

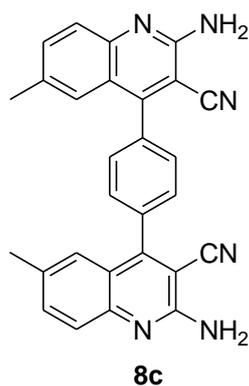
**4,4'-(1,4-Phénylène) bis-(2-amino-3-cyano-8-éthylquinoléine) 8b**



Rdt = 74%.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =2225.7 (CN nitrile), 3039.6 ( $\text{NH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.68 (s, 4H, 2 $\text{NH}_2$ ), 8.10 (s, 4H, H-Ph), 7.45-7.12 (m, 6H, H-Ar<sub>Quinoléine</sub>), 2.60 (q,  $J=7.7$ , 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1.24 (t,  $J=7.7$ , 6H, 2 $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  160.0-130.0 (C, CH arom.), 115.2 (CN), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ).

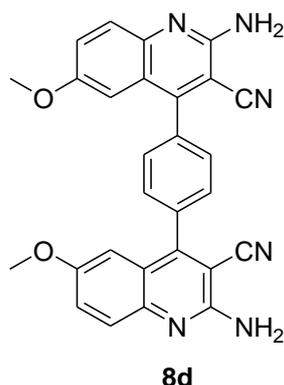
**4,4'-(1,4-Phénylène) bis-(2-amino-3-cyano-7-méthylquinoléine) 8c**



Rdt =78%.

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** =1581.5 (C=C), 2225.7 (CN nitrile), 3031.9 ( $\text{NH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.64 (s, 4H, 2 $\text{NH}_2$ ), 8.15 (s, 4H, H-Ph), 8.10 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 7.48 (d,  $J=8.8$ , 2H, H<sub>7</sub>), 7.15 (d,  $J=8.8$ , 2H, H<sub>8</sub>), 2.58 (s, 6H, 2 $\text{OCH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  164.0-131.0 (C, CH arom.), 115.2 (CN), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4,4'-(1,4-Phénylène) bis-(2-amino-3-cyano-7-méthoxyquinoléine) 8d



Rdt =85%.

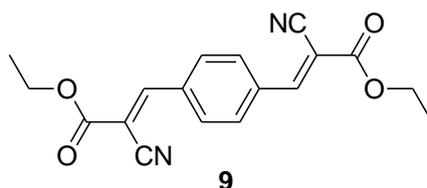
**IR (KBr)**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =1581.5 (C=C), 2225.7 (CN nitrile), 3031.9 ( $\text{NH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.64 (s, 4H,  $\text{NH}_2$ ), 8.15 (s, 4H, H-Ph), 8.05 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7.45 (d,  $J=8.8$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 7.1 (d,  $J=8.8$ , 2H,  $\text{H}_8$ ), 3.80 (s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  164.0-131.0 (C, CH arom.), 115.2 (CN), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ).

#### V.7 Préparation de 3,3'-(1,4-phénylène) bis-(2-cyanoacrylate d'éthyle) 9

##### Procédure générale :

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on place 0.1 mmol. (2.0 eq) de dérivé d'aniline, 0.1 mmol. (2.0 eq) du cyanoacétate d'éthyle et (0.05 mmol, 1.0 eq) de téréphthaldéhyde dans 20 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on filtre le solide obtenu qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

##### 3,3'-(1,4-phénylène) bis (2-cyanoacrylate d'éthyle) 9



Rdt =92%. T.fus =220-222 °C.

**IR (KBr)**  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =1716.5 (CO ester), 2221.8 (CN nitrile). **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.25 (s, 2H,  $\text{H}_\beta$ ), 8.15 (s, 4H, H-Ph), 4.50 (q,  $J=7.0$ , 4H,  $2\text{OCH}_2$ ), 1.42 (t,  $J=7.0$ , 6H,  $2\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  162.8 (2CO), 152.5 (2CH), 134.6 (2C, Ph), 132.1 (4CH, Ph), 115.9 (CN), 105.2 (CH), 62.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

# **CHAPITRE 2**

**LES REACTIONS DE KNOEVENAGEL ET DE  
CLAISEN-SCHMIDT : PREPARATION DE  
CHALCONES ET BIS-CHALCONES  
QUINOLEIQUES**

## I. Introduction

Les chalcones sont des composés unique au sein de la famille des flavonoïdes présentent deux noyaux aromatiques reliés par une chaîne tri-carbonée cétonique  $\alpha,\beta$ -insaturée. Ces composés naturels ou synthétiques sont très importants en chimie aussi bien en synthèse organique en tant qu'intermédiaires, en électrochimie,<sup>72</sup> pour leurs propriétés optiques et thermiques,<sup>73</sup> et surtout en tant que produits biologiquement actifs. Certains de ces composés ont été étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses,<sup>74</sup> anti-inflammatoires,<sup>75</sup> antipaludiques,<sup>76</sup> anti-oxydantes et antimicrobiennes,<sup>77</sup> anti-angiogéniques et antitumorales.<sup>78</sup>

Les 1,3-diarylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturés ou chalcones présentent, pour la plupart, des propriétés anti-cancéreuses démontrées.<sup>71</sup> Leur mode d'action cytotoxique est similaire à celui des combretastatines. Ils se lient au site colchicine de la tubuline dont ils inhibent la polymérisation.<sup>79</sup>

Les chalcones quinoléiques présentent également un intérêt croissant. Certains de ces composés sont connus pour posséder des activités biologiques diverses comme antimalaria,<sup>80</sup> antimicrobiennes,<sup>81</sup> cytotoxiques envers certaines cellules cancéreuses humaines,<sup>9</sup> anti-inflammatoires,<sup>82</sup> et anti-oxydantes.<sup>8</sup> L'intérêt grandissant de ces composés s'est traduit par la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse dans la recherche de nouvelles molécules potentiellement bioactives.

---

<sup>72</sup> B. Delavaux-Nicot, J. Maynadie, D. Lavabre, S. Fery-Forgues, *J. Orgmet. Chem.* **2007**, 692, 874-886.

<sup>73</sup> (a) B. K. Sarojini, B. Narayana, B. V. Ashalatha, J. Indira, K. G. Lobo, *J. Cryst. Growth*, **2006**, 295, 54-59. (b) S. Shettigar, G. Umesh, K. Chandrasekharan, B. K. Sarojini, B. Narayana, *Opt. Mater.* **2008**, 30, 1297-1303.

<sup>74</sup> (a) Z. A. Nowakowska, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125-137. (b) Y. K. Rao, S. H. Fang, Y. M. Tzeng, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2004**, 12, 2679-2686. (c) B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel, G. N. Qazi, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3177-3180. (d) N. J. Lawrence, D. Rennison, A. T. McGown, S. Ducki, L. A. Gul, J. A. Hadfield, N. Khan, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 421.

<sup>75</sup> (a) D. Kumar, N. M. Kumar, K. Akamatsu, E. Kusada, H. Harada, T. Ito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3916-3919. (b) M. T. Konieczny, W. Konieczny, M. Sabisz, A. Skladanowski, R. Wakiec, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 729-733. (c) H. K. Hsieh, L. T. Tsao, J. P. Wang, *J. Pharmacol.* **2000**, 52, 163. (d) S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang, C. N. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 103-112.

<sup>76</sup> (a) M. Liu, P. Wilairat, L. M. Go, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4443. (b) C. X. Xue, S. Y. Cui, M. C. Liu, Z. D. Hu, B. T. Fan, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 745-753.

<sup>77</sup> (a) C. L. Miranda, G. L. M. Aponso, J. F. Stevens, M. L. Deinzer, D. R. Buhler, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 3876. (b) N. Yayli, O. Ucuncu, A. Yasar, M. Kucuk, N. Yayli, E. Akyuz, S. Alpay-Karaoglu, *Turk. J. Chem.* **2006**, 30, 505-514. (c) Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, 5, 461-466. (e) Z. Ngaini, S. M. Haris-Fadzillah, H. Hussain, K. Kamaruddin, *World J. Chem.* **2009**, 4, 9-14.

<sup>78</sup> (a) Y. S. Lee, S. S. Lim, K. H. Shim, Y. S. Kim, K. Ohuchi, S. H. Jung, *Bio. Pharm. Bull.* **2006**, 29, 1028-1031. (b) C. Echeverria, J. F. Santibañez, O. Donoso-Tauda, C. A. Escobar, R. Ramirez-Tagle, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10, 221-231.

<sup>79</sup> N. J. Lawrence, A. T. McGown, S. Ducki, J. A. Hadfield, *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 135.

<sup>80</sup> J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. Lobo, N. G. Dominguez, M. M. Moreno, F. Riggione, E. Sanchez, J. Olson, P. J. Rosenthal, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 555-560.

<sup>81</sup> M. Azad, M. A. Munawar, H. L. Siddiqui, *J. Appl. Sci.* **2007**, 7, 2485-2489.

<sup>82</sup> (a) F. Herencia, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, I. Guillèna, J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. M. Lobob, M. J. Alcaraza, *FEBS Lett.* **1999**, 453, 129-134. (b) K. Yuen, Z. Cheng, C. C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 86.

On relève par ailleurs dans la littérature, l'utilisation des chalcones comme précurseurs dans la synthèse d'hétérocycles de structures diversifiées et diversement substituées dont on citera par exemple, les flavanoïdes,<sup>83</sup> les pyrazolines,<sup>84</sup> les pyrrolidines<sup>85</sup>... et autres hétérocycles à trois chaînons comme les aziridines et autres époxydes.<sup>86</sup>

Il est illusoire de vouloir résumer en quelques pages l'intérêt thérapeutique, ainsi que l'ensemble des méthodologies et autres voies d'accès à cette classe de composés, nous nous limiterons à la description des méthodes les plus importantes et des plus utilisées.

Nous rapporterons, pour notre part, la synthèse de nouvelles chalcones quinoléiques préparées selon les méthodes de Knoevenagel,<sup>87</sup> condensation des  $\beta$ -cétoesters quinoléiques avec des aldéhydes aromatiques dans la présence de la pipéridine comme catalyseur et celle de Claisen-Schmidt,<sup>88</sup> qui consiste en une condensation d'aldéhydes aromatiques avec des dérivés aromatiques acétylés, en milieu basique polaire et protique.

## II. Travaux antérieurs relatifs aux chalcones

Dans cette partie, nous donnerons un bref aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique des chalcones et les méthodes les plus utilisées pour la préparation de cette famille de composés.

### II.1 Intérêt des chalcones: quelques exemples

Les chalcones sont des systèmes composés de 1,3-diaryl cétone- $\alpha,\beta$ -insaturés. Considérés comme des analogues de combretastines CA-4 2.1 (Figure 2.1), les chalcones possèdent un mode d'action cytotoxique similaire. Un certain nombre d'articles publiés

---

<sup>83</sup> (a) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.* **1995**, 151, 60-66, (b) S. C. Hargrove-Leak, M. Amiridis, *Catal. Commun.* **2002**, 3, 557-563. (c) S. Saravanmurugan, M. Palanichamy, B. Arabindoo, V. Murugesan, *Catal. Commun.* **2005**, 6, 399-403. (d) X. Wang, Y. H. Tseng, J. C. C. Chan, S. Cheng, *J. Catal.* **2005**, 233, 266-275.

<sup>84</sup> (a) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, 14, 225-233. (b) S. A. Al-Issa, N. Al Andis, *J. Saudi. Chem. Soc.* **2005**, 9, 687-692. (c) R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *Int. J. Chem.Tech. Res.* **2009**, 1, 27-34.

<sup>85</sup> S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9157-9160.

<sup>86</sup> (a) J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2215-2226. (b) J-T. Li, X.-F. Liu, Y. Yin, C. Du, *Org. Commun.* **2009**, 2, 1-6.

<sup>87</sup> (a) R. Milcent, "Chimie Organique", Ed. EDP Sciences, **2007**, p. 573-575. (b) G. Jones, *Org. React.* **1967**, 15, 204-299. (c) D. Shi, Y. Wang, Z. Lu, G. Dai, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 713-726.

<sup>88</sup> (a) J. P. Guthrie, J. Cossar, K. F. Taylor, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1958. (b) A. Guida, M. H. Lhouty, D Tichit, F. Figueras, P. Geneste, *Appl. Cat.* **1997**, 65, 1165-1171.

relatifs aux divers liants de la tubuline (agents anti-cancéreux), se concentrent essentiellement sur la cytotoxicité de combretastatines et des chalcones <sup>62-63,89</sup>

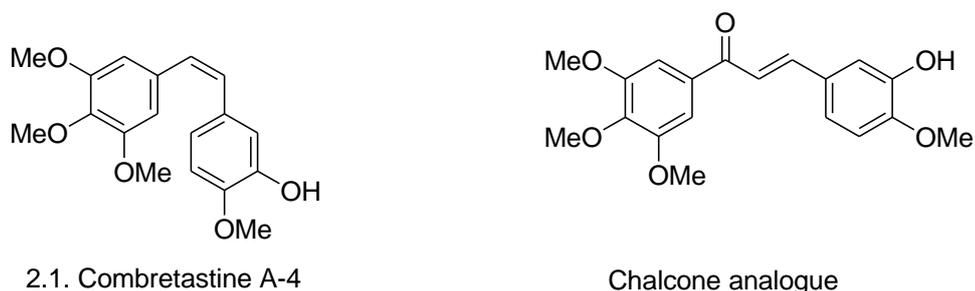


Figure 2.1

Les chalcones sont aussi largement utilisées telles quelles ou comme intermédiaires dans la synthèse de molécules à activité biologique confirmée. De nombreux dérivés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés ont prouvé leur efficacité dans le domaine thérapeutique et médicinal, nous en examinerons quelques exemples parmi les plus significatifs.

S. Tamotsu et coll.<sup>90</sup> ont extrait des racines de *Glycyrrhiza echinata* L, l'échinatin **2.2** lequel possède une activité antibactérienne avérée. Le métochalcone **2.3** est utilisé en thérapie dans le traitement des inflammations de la vésicule biliaire et contre l'hépatite.<sup>91</sup> (Figure 2.2)

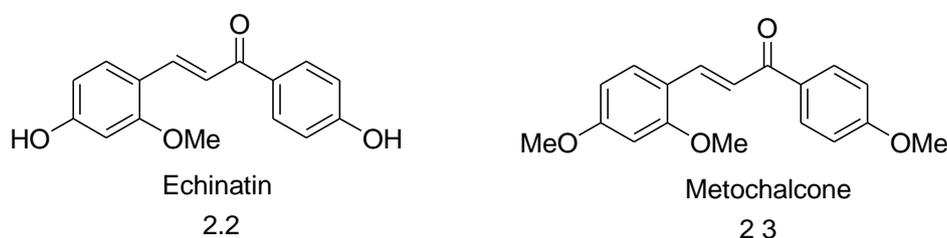


Figure 2.2

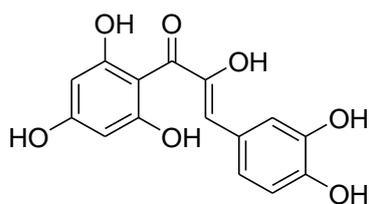
La quercétine **2.4** (Figure 2.3) est considérée comme la chalcone le plus largement diffusé dans la nature. Les diverses études rapportées ont montré que cette molécule est impliquée dans plusieurs processus biologiques importants, y compris sur les effets d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, immunologique et dans l'activité antitumorale.<sup>92</sup>

<sup>89</sup> (a) T. Graening, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230. (b) N. H. Ham, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697.

<sup>90</sup> S. Tamotsu, S. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4461-4462.

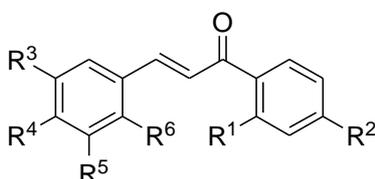
<sup>91</sup> F. Dorvault, *L'Officine*, XXIe Edition, **1982**, p.965.

<sup>92</sup> J. Boik, *Cancer and Natural Medicine: A Textbook of Basic Science and Clinical Research.* Princeton, MIN: Oregon Medical Press, **1995**, p.155.



2.4. Quercitine  
Figure 2.3

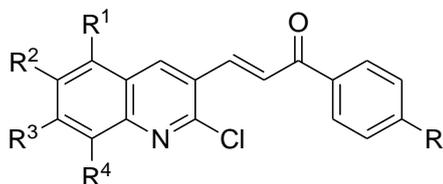
Y. R. Prasad et coll.<sup>93</sup> ont préparés les chalcones **2.5a-b** par une réaction de condensation de type Claisen-Schmidt de dérivés de l'acétophénone avec des aldéhydes aromatiques, en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et d'éthanol à la température ambiante. Ces composés possèdent des propriétés antimicrobiennes. (Figure 2.4)



2.5a R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, R<sup>4</sup> = Cl  
2.5b R<sup>1</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>2</sup> = Br, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Cl

Figure 2.4

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturés associées à un noyau quinoléique (composés ci-dessous) ont prouvé leur efficacité biologique et thérapeutique. Le composé **2.6** est un anti-inflammatoire qui provoque une modification du rôle de certains enzymes telle la *NO synthase* et la *cyclooxygénase-2*.<sup>94</sup> Le composé **2.7** à une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K562.<sup>9</sup> D'autres chalcones quinoléiques **2.8** et **2.9** synthétisés récemment ont montré une activité antimicrobienne.<sup>95</sup> (Figure 2.5)



2.6 R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe, R = H  
2.7 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe, R = OMe  
2.8 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>3</sup> = Cl; R = H  
2.9 R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>2</sup> = Cl; R = H

Figure 2.5

<sup>93</sup> Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, 5, 461-466.

<sup>94</sup> F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, M. J. Alcaraza, *FEBS Letters*, **1999**, 453, 129-134.

<sup>95</sup> M. Azad, M. A. Munawar, H. L. Siddiqui, *J. Applied. Sci.* **2007**, 7, 2485-2489.

Il a également rapporté que différents analogues de ces composés avec des variations dans la substitution des cycles aromatiques ou par introduction d'hétérocycles sur le système insaturé (Figure 2.6) peut conférer à ces composés une activité biologique intéressante.

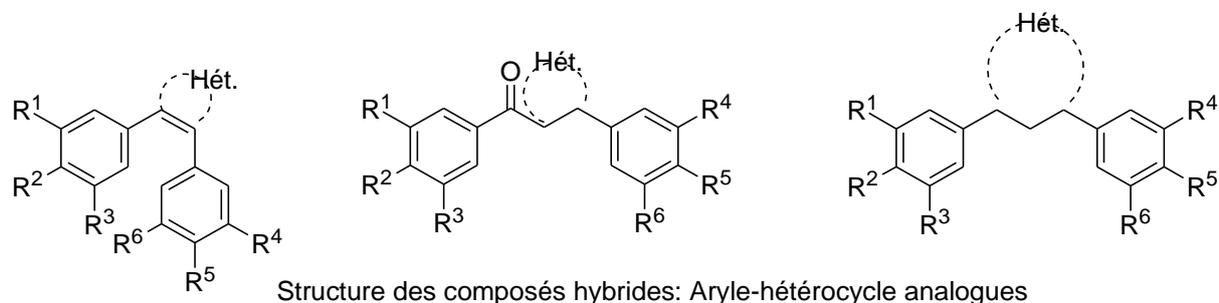


Figure 2.6

On terminera ce bref aperçu bibliographique par le dérivé de bis-chalcones **2.10**, extrait naturel de *Carthamus tinctorius*, qui présente certaines vertus thérapeutiques. Il est utilisé dans le traitement de rhumatismes et présente également des propriétés purgatives.<sup>96</sup> (Figure 2.7).

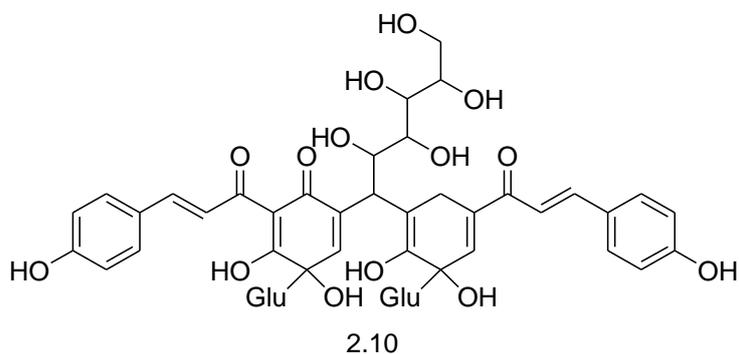


Figure 2.7

## II.2 Méthodes de préparation des dérivés carbonylés $\alpha,\beta$ -insaturés

Parmi les différentes méthodes de synthèse des dérivés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés répertoriées dans la littérature, nous en citerons les principales et les plus utilisées.

<sup>96</sup> D. E. Levy, « *The Chemistry of C-Glycoside* », *Tetrahedron Organic Chemistry Serie*, Pergamon, **1995**, 13, 8.

## II.2.1 La réaction de Claisen-schmidt<sup>97</sup> (condensation aldolique)

La réaction d'aldolisation (ou condensation aldolique) constitue l'une des méthodes de synthèse de composés  $\alpha,\beta$ -insaturés des plus utilisées en chimie organique. Elle consiste à faire réagir un aldéhyde (aromatique le plus souvent) avec une cétone ou un aldéhyde possédant en position  $\alpha$  un hydrogène mobile (composé énoisable) en présence de base ou d'un acide. En effet les hydrogènes en  $\alpha$  du CO sont acides et les bases fortes tel que la LDA,  $\text{NaNH}_2$ ,  $t\text{-BuOK}$  ou  $i\text{-PrOLi}$  par exemple, sont aptes à arracher ces protons pour former des ions énolates. L'arrachement de l'hydrogène par une base forte donne deux entités intermédiaires (ion énolate) qui vont constituer le nucléophile qui ira s'ajouter sur un autre carbonyle.

La réaction d'aldolisation concerne la condensation d'aldéhydes mais elle peut avoir lieu avec les cétones. La présence d'hydrogène mobile (acide) est indispensable pour que cette réaction ait lieu. En effet le traitement d'aldéhydes énoisables par des quantités catalytiques de base, à basse température, conduit à des  $\beta$ -hydroxyaldéhydes, qui à des températures plus élevées donnent des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

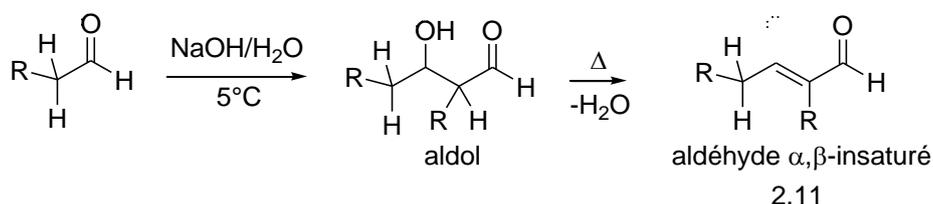
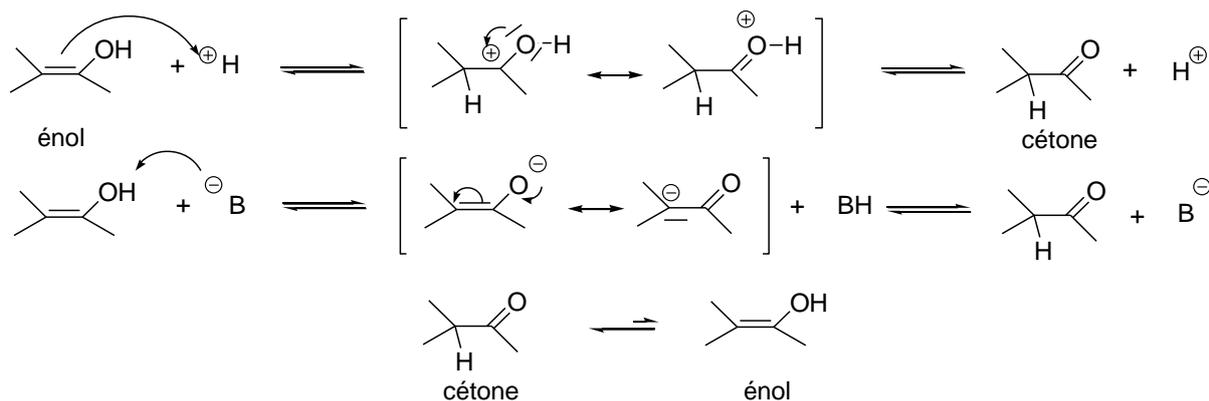


Schéma 2.1

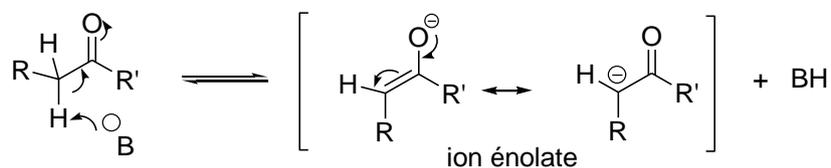
L'aldolisation, appelée aussi cétoalisation dans le cas des cétones, est une réaction importante en chimie organique qui conduit à la formation de nouvelle liaison carbone-carbone. Cette réaction a lieu généralement en milieu basique mais la catalyse acide peut être utilisée pour les composés carbonyles aliphatiques et elle requière en général, des conditions plus douces. Une cétone possédant en position  $\alpha$  un hydrogène mobile (hydrolysable) engendre quelque soit le milieu acide ou basique un équilibre céto-énolique (tautomérisme).

<sup>97</sup> F. A. Carey, R. J. Sundberg, « *Chimie Organique avancée* », 3<sup>ème</sup> Ed. De Boeck université, Bruxelles, 1997, Tome 2, p.5.

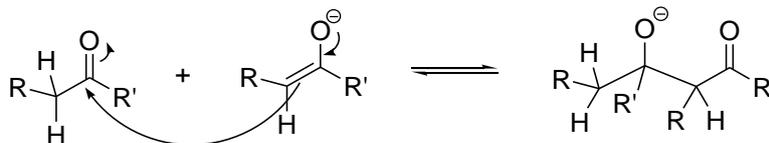


Le mécanisme de la réaction baso-catalysé:

1. Formation de l'ion énolate:



2. Attaque nucléophile



3. Protonation



4. Déshydratation (crotonisation)

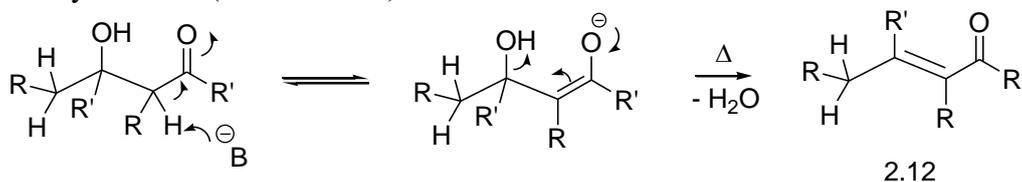


Schéma 2.3

On notera qu'en milieu acide les réactions d'aldolisation sont plus faciles avec les cétones alors que le milieu basique reste le plus approprié pour les aldéhydes et qu'en général le composé *trans* **2.12** se formera préférentiellement (le plus stable).

La réaction de condensation de Claisen-Schmidt représente l'une des méthodes de synthèse les plus efficaces et des plus sélectives du point de vue stéréochimie, pour la préparation de dérivés de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés (chalcones). De nombreuses réactions ont été réalisées à l'aide de cette réaction de condensation classique, dont la préparation des chalcones est une illustration. Nous en donnerons quelques exemples dans ce qui suit :

Plusieurs équipes de recherche <sup>98</sup> ont travaillé sur la synthèse des dérivés de 1,3-diarylprop-2-énone (chalcone) par l'utilisation de la condensation de Claisen-Schmidt de dérivés de l'acétophénone avec des aldéhydes aromatiques dans le méthanol en présence de sodium. J. W. Lown et coll.<sup>99</sup> ont préparé des dérivés de chalcones **2.12** par la condensation du 2-formylthiophène avec des dérivés de l'acétophénone en présence d'acétate de sodium. P. L. Cheng et coll.<sup>100</sup> ont synthétisé une nouvelle série de chalcone **2.13** par la condensation de 3-formylpyridine avec les dérivés d'acétophénone dans les mêmes conditions. La condensation 6-méthoxy naphthaldehyde avec des arylmethylcétones a été également utilisée dans la préparation des chalcones **2.14**.<sup>101</sup> L'ensemble de ces réactions est décrit dans le schéma qui suit. (Schéma 2.4)

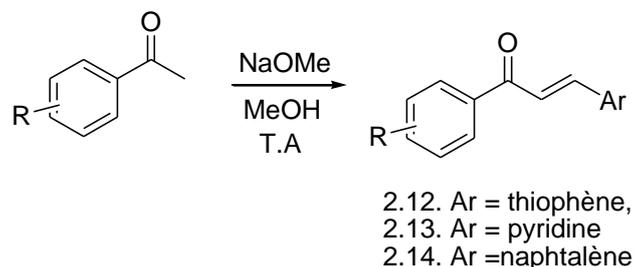


Schéma 2.4

Toute une série de chalcones quinoléiques **2.16** a été préparé à partir du 2-chloro-3-formylquinoléine **2.15** et de dérivés de l'acétophénone en milieu basique (NaOH ou NaOMe) dans l'éthanol.<sup>9, 102</sup> Dans cette réaction la formation de l'isomère *trans* est nettement favorisée.<sup>9,1b</sup> La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma 2.5)

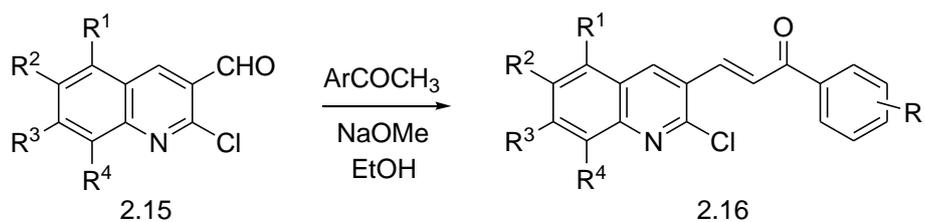
<sup>98</sup> (a) M. S. Cheng, R. S. Li, G. Kenyon, *Chinese Chem. Lett.* **2000**, *11*, 851-854, **2000**. (b) V. Calvino, M. Picallo, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, C.J. Durán-Valle, *Appl.Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6071-6074. (c) Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 461-466.

<sup>99</sup> J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2215.

<sup>100</sup> P. L. Cheng, P. Fournari, J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2248.

<sup>101</sup> S. B. Yadhav, R. A. Shastri, K. V. Gaikwad, S. V. Gaikwad, *E-J. Chem.* **2009**, *6*, S183-S188.

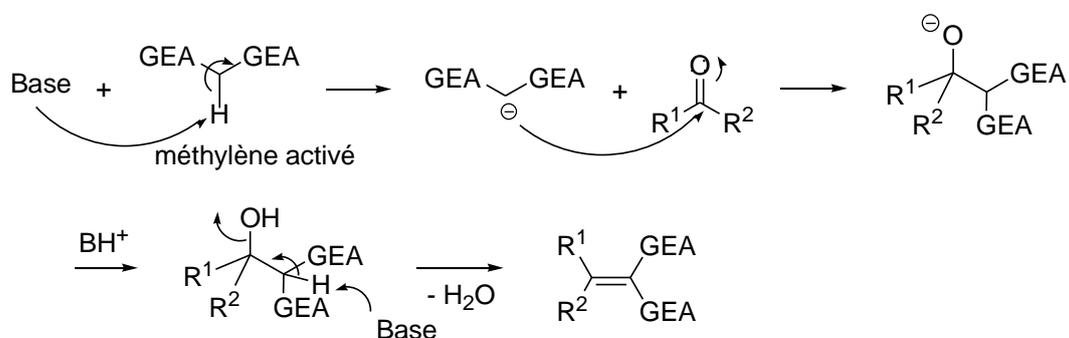
<sup>102</sup> (a) F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, *12*, 71-78. (b) M. Azad, M. Ali and H. L. Siddiqui, *J. Appl. Sci.* **2007**, *7*, 2485-2489.



## II.2.2 La réaction de Knoevenagel

La réaction de Knoevenagel est une réaction entre un composé à méthylène activé et un aldéhyde ou une cétone, en milieu basique.<sup>103</sup> Elle a lieu en général en présence d'une amine ou de tampons amine-acide. Cette méthode est une modification de la réaction de perkin et possède un mécanisme similaire. La plupart du temps, le composé carbonyle ne possède pas d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle pour éviter la réaction d'énolisation concurrente. L'acidité du proton dans le nucléophile potentiel est importante car elle permet de fournir une concentration en ion énolate suffisante pour le déroulement de la réaction et par la même, elle facilite la réaction d'élimination qui met un terme à la réaction.

Plusieurs cétones et aldéhydes aliphatiques et aromatiques ainsi qu'une variété de méthylènes activés sont employés de la réaction de Knoevenagel. (Schéma 2.6)



GEA: groupements électroattracteurs: CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, CN, CO<sub>2</sub>H....

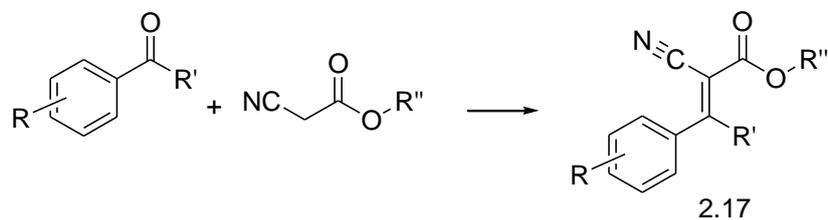
Base: R<sub>2</sub>NH, RCO<sub>2</sub><sup>-</sup>NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, KF, CsF, pyridine, pipéridine....

R<sup>1-2</sup> = H, alkyle, aryle

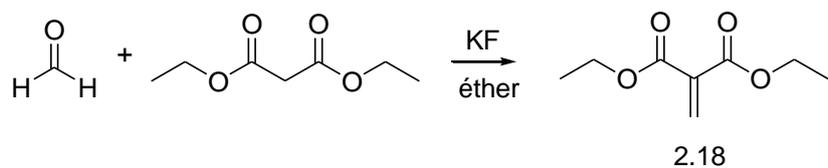
Schéma 2.6

<sup>103</sup> (a) E. Knoevenagel; "Ber. Deut. Chem. Ges", **1896**, 29, 172. (b) Ibid. **1898**, 31, 730.

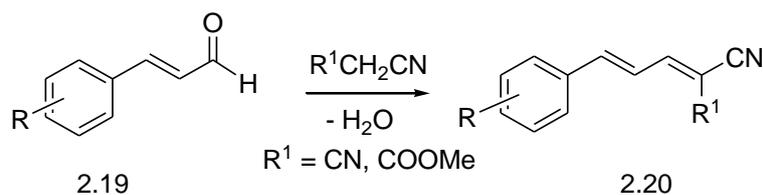
L'utilisation de cyanoacétates en solution dans l'acide acétique s'est avérée très efficace. Dans ces conditions, les esters cyanoacétiques  $\alpha,\beta$ -insaturés **2.17** sont obtenus avec de bons rendements.<sup>5,104</sup> (Schéma 2.7)



La condensation du *para*-formaldéhyde avec le malonate d'éthyle dans l'éther, en présence de KF pendant 4.5 h à 25°C, donne 61% de méthylènemalonate d'éthyle **2.18**.<sup>93,105</sup> (Schéma 2.8)



Z. Ramli et R. Saleh<sup>106</sup> ont utilisé la condensation de Knoevenagel entre les dérivés de cinnamaldehyde **2.19** avec le malononitrile (ou le cyanoacétate de méthyle) pour former les 1, 3-diènes **2.20** correspondants avec des bons rendements. (Schéma 2.9)



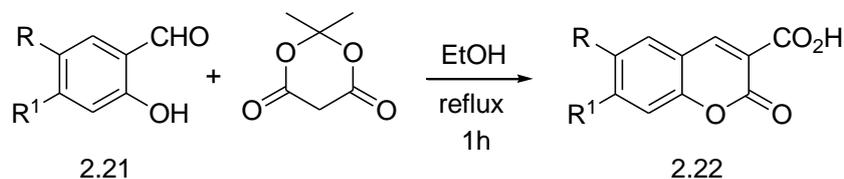
L. M. Minea et A. P. Dicks<sup>107</sup> ont préparé des dérivés de 3-carboxycoumarine **2.22** selon la réaction de Knoevenagel, par la condensation de dérivés de 2-hydroxybenzaldéhyde

<sup>104</sup> (a) D. A. Torres, J. P. Ferraris, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7589-7582. (b) A. C. Cope, C.M. Hoffman C. Wyckoff, E. Hardenbergh, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3452.

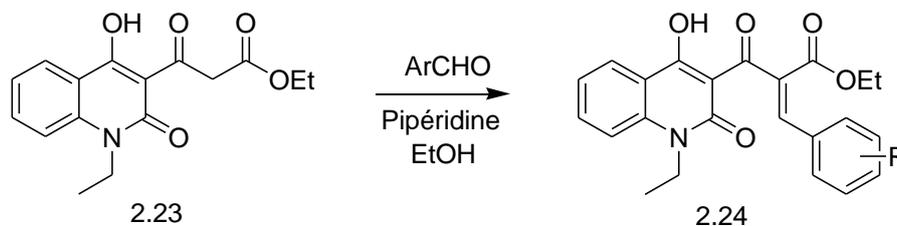
<sup>105</sup> D. Q. Shi, X. S. Wang, C. S. Yao, L. Mu, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 32, 344-345.

<sup>106</sup> Z. Ramli, R. Saleh, *Proceedings of ICORAFSS*; **2009**.

**2.21** avec le 2,2-diméthyl-[1,3] dioxane-4,6-dione. Les rendements de la réaction sont bons, la réaction est illustrée dans le schéma qui suit. (Schéma 2.10)



Le  $\beta$ -cétoester quinoléique **2.23** réagit avec les aldéhydes aromatiques via la méthode de Knoevenagel, pour donner les chalcones correspondants **2.24** (cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée) avec d'excellents rendements.<sup>108</sup> (Schéma 2.11)



### II.2.3. La réaction de Wittig

La réaction de Wittig, est une réaction qui met en jeu des ylures de phosphore dont l'action sur un aldéhyde ou une cétone, permet d'introduire une double liaison carbone-carbone en remplacement du carbonyle. Le mécanisme de la réaction de Wittig invoque le passage par deux espèces intermédiaires, une bétaine (di-ionique) et l'oxaphosphétane. On a longtemps considéré que l'espèce di-ionique jouait le rôle le plus important. Depuis, il a été démontré (1996) que l'espèce la plus importante et qui joue le rôle prépondérant, est l'oxaphosphétane. La stéréosélectivité de la réaction est directement liée au mécanisme et l'addition de composés carbonyles à l'ylure de phosphonium produit à la fois une « *cis* » et une « *trans* » oxaphosphétane, lesquelles subissent une *syn*-élimination conduisant à l'alcène *Z* et *E* respectivement.

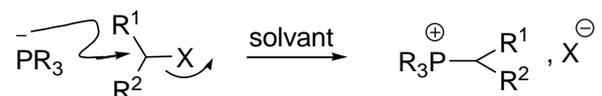
<sup>107</sup> L. M. Minea, A. P. Dicks, *Chem. Educ.* **2009**, *14*, 105-107.

<sup>108</sup> M. M. Ismail, E. S. Othman, H. M. Mohamed, *Chem. Pap.* **2005**, *59*, 117-126.

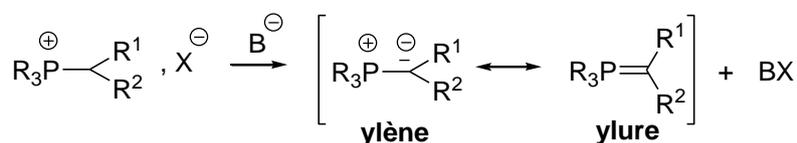
L'espèce réactive, l'ylure, est généralement préparé à partir de trialkylphosphine ou triarylphosphine et d'un halogénure d'alkyle (1<sup>aire</sup> ou 2<sup>aire</sup>) en présence de base forte (RLi, NaH, NaOR...).

Cette réaction se fait en trois étapes (Schéma 2.12):

### Etape 1 : Préparation du sel de phosphonium stable



### Etape 2 : Génération de l'ylure de phosphore



### Etape 3 : Formation de l'oléfine

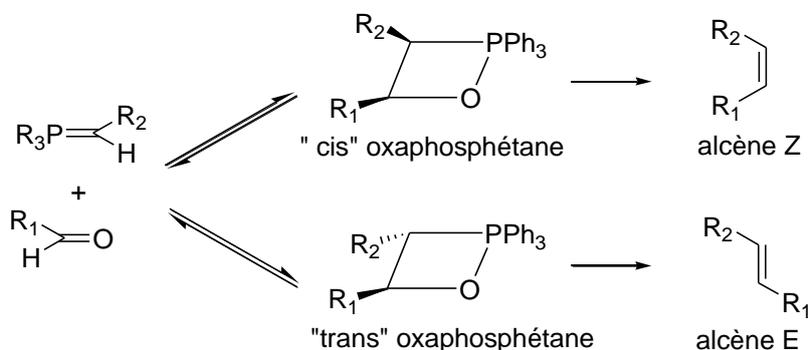


Schéma 2.12

Ce type de réaction peut se faire en présence en plus du carbonyle, de fonction éther, ester, alcène, alcyne et autres halogènes. L'originalité de cette réaction est la sélectivité positionnelle totale, c'est-à-dire le remplacement du carbonyle par un alcène. De plus les facteurs favorables à la formation de l'isomère Z ou E sont bien connus et peuvent être contrôlés à travers un choix approprié du dérivé phosphoré et des conditions de la réaction.

C'est une réaction particulièrement utilisée dans la préparation de composés oléfiniques de géométrie contrôlée et dans la synthèse de produits naturels tel que le  $\beta$ -carotène ou la vitamine A.<sup>109</sup>

L'action du phosphorane stabilisé sur les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine **2.25**, au reflux du DME, conduit aux produits recherchés cétones quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés **2.27** avec des rendements acceptables. L'addition de phosphonates [(EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, (R = Me, Et)] aux 2-chloro-3-formylquinoléine dans un rapport 1:1.1eq., au reflux du 1,2-diméthoxyéthane (DME), donne un rendement meilleur et seuls les esters quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés de géométrie *trans* **2.26** sont formés.<sup>110</sup> Les séquences réactionnelles sont représentées dans le schéma qui suit. (Schéma 2.13)

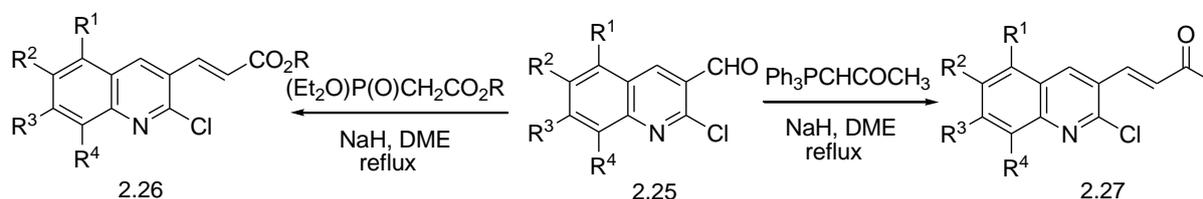


Schéma 2.13

## II.2.4 Autres réactions

La réaction de Perkin qui est une variante de la réaction de Claisen-Schmidt,<sup>111</sup> consiste en une condensation en milieu basique, d'aldéhydes aromatiques avec les anhydrides d'acides ou les acides carboxyliques. Ainsi, Les dérivés de l'acide cinnamique **2.29** sont obtenus à partir d'aldéhydes aromatiques et des anhydrides carboxyliques **2.28** en milieu basique, mais dans des conditions rudes. (Schéma 2.14)

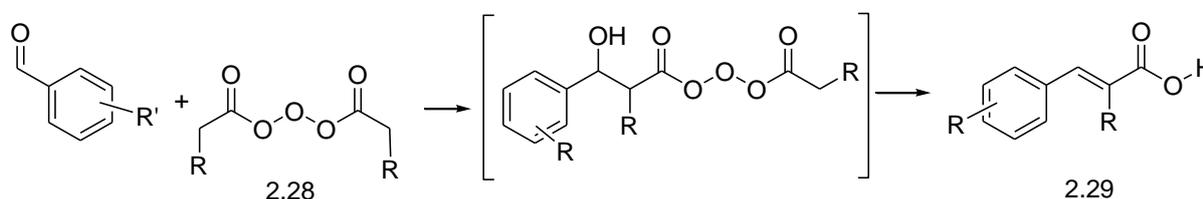


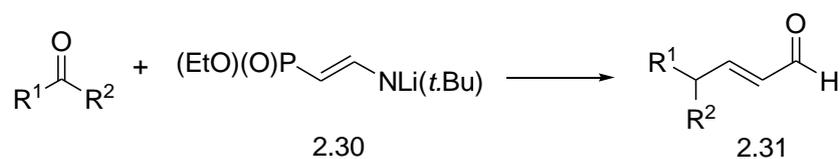
Schéma 2.14

<sup>109</sup> (a) J. March, "Reactions Mechanisms and Structures." 4<sup>th</sup> Ed., Wiley & Sons, New-York, 1992, p.959. (b) G. Wittig; C. A, 1959, 53, 2279.

<sup>110</sup> A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A Belfaitah, *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, 45, 329.

<sup>111</sup> J. March, "Reactions, Mechanisms and Structures", 4<sup>th</sup> Ed., Wiley & Sons, New-York, 1992, pp. 953-954.

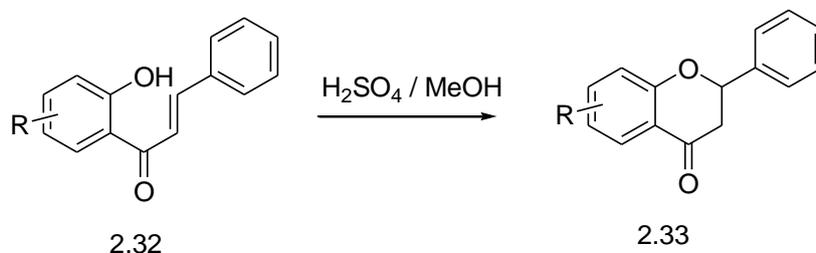
M. P. Fleming et coll.<sup>112</sup> ont été préparé des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés **2.31** avec d'excellents rendements, par transformation directe des cétones en présence du lithioaminophosphonate **2.30**. (Schéma 2.15)



### II.2.5 intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse

Les dérivés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés présentent les propriétés chimiques propres à chacune des deux fonctions considérées individuellement, mais le système conjugué peut aussi réagir comme un tout. La double liaison en  $\alpha$  du carbonyle confère à la molécule une réactivité particulièrement intéressante.

Une variété de flavonoïdes (flavones, flavanones, 2-hydroxychalcones et flavan-4-ols) différemment substitués a été préparée et leur activité antiproliférative évaluée envers les cellules tumorales du sein MCF-7. Les flavanones **2.33** sont obtenues, avec des rendements modérés, par la cyclisation de la 2'-hydroxychalcone **2.32** en milieu méthanolique et en présence d' $\text{H}_2\text{SO}_4$ .<sup>113</sup> (Schéma 2.16)



La cyclisation intramoléculaire peut également être réalisée en milieu basique à l'aide du couple  $\text{AcONa}/\text{MeOH}$ <sup>114</sup>. R. M. Moriarty et coll. ont utilisé avec succès cette approche dans la synthèse de l'Abyssinone II **2.35**.<sup>115</sup> (Schéma 2.17)

<sup>112</sup> A. I. Meyers, K. Tomioka, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3788.

<sup>113</sup> C. Pouget, F. Lauthier, A. Simon, C. Fagnere, J.P. Basly, C. Delage, A. J. Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3095.

<sup>114</sup> Y. Wang, W. Tan, W. Z. Li, Y. Li *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 196.

<sup>115</sup> R. M. Moriarty, S. Grubjesic, B. C. Surve, S. N. Chandrasekera, O. Prakash, R. Naithani, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 263.

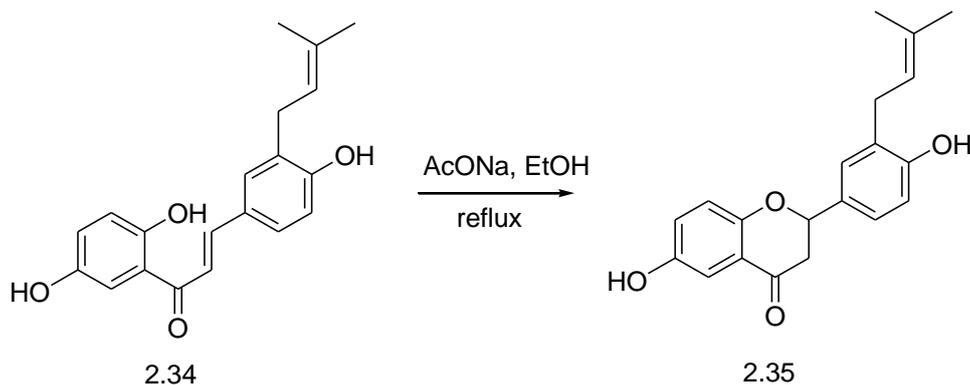


Schéma 2.17

Une voie de synthèse efficace de composés hybrides de chromone- et chromane-quinoléine a été rapportée par A. Belfaitah et coll. Des composés apparentés à des chalcones **2.36** portés au reflux de l'éthanol en présence d'acétate de sodium donnent les dérivés de flavanone **2.37** avec des rendements de 48 à 67%. Soumis à une réaction de type FAO (Flint-Agar-Omeyada), ces composés conduisent aux dérivés de chromones **2.38** correspondants.<sup>116</sup> (Schéma 2.18)

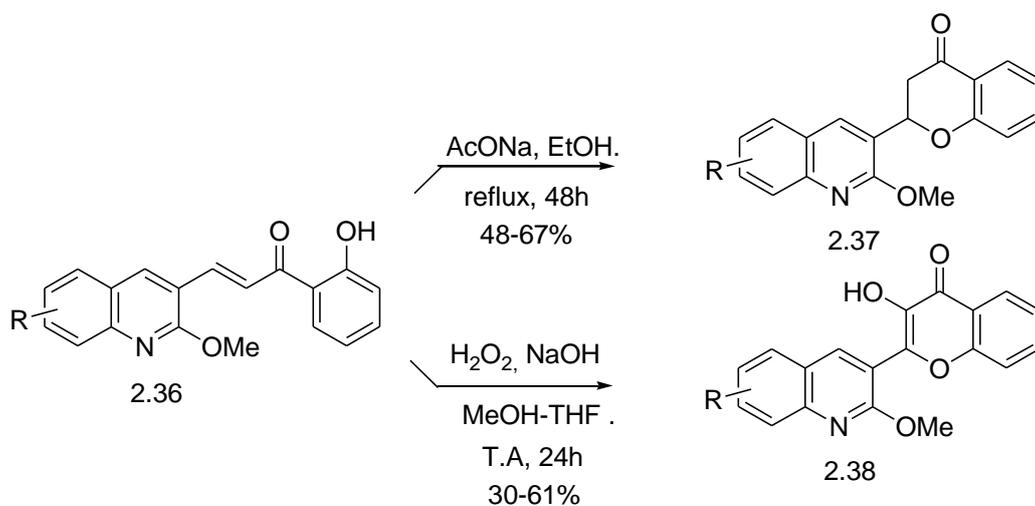


Schéma 2.18

L'application de la réaction FAO aux "aminochalcones" **2.39**, conduit aux aza-analogues de flavanonols **2.40**, alors que l'irradiation micro-onde en présence de chlorure d'Indium donne les aza-analogues de flavanone **2.41**.<sup>116</sup> (Schéma 2.19)

<sup>116</sup> A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 374-379

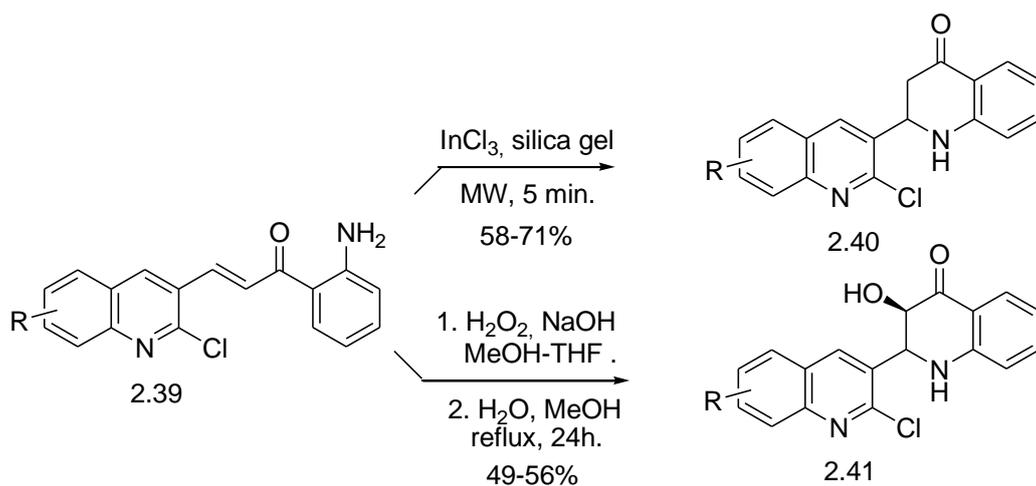


Schéma 2.19

Récemment, une procédure rapide et efficace de cyclisation intramoléculaire de type aza-Michaël de 2-aminochalcones en milieu liquide ionique a été rapportée. L'intérêt de la méthode réside dans l'utilisation de solvant vert, écologique et recyclable, de bons rendements en 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4-one **2.43** sont obtenus.<sup>117</sup> (Schéma 2.20)

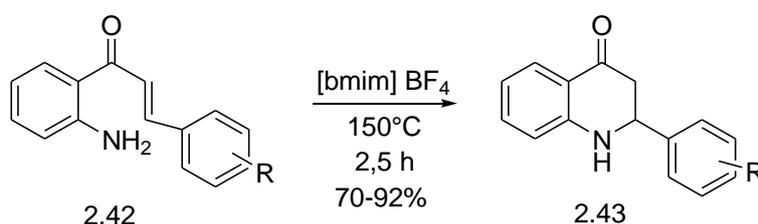


Schéma 2.20

Les chalcones sont également des intermédiaires très utiles dans la synthèse de composés poly-hétérocycliques par l'utilisation de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire représente l'une des méthodes les plus utilisées pour accéder à des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées contenant diverses fonctionnalités.<sup>118</sup> De nombreux travaux et études ont été consacrés à ce type de réaction depuis la découverte par R. Huisgen des dipôles 1,3, précurseurs indispensables de ces

<sup>117</sup> M. Chelghoum, M. Bahnous, A. Bouraiou, S. Bouacida, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53,4059–4061

<sup>118</sup> (a) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384. (b) R. N. Butler, D. M. Farrell, *J. Chem. Res.(S)*. **1998**, 2, 82. (c) J. W. Lown, In “1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry”, Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 653. (d) G. Galley, J. Liebscher, M Pätzelt, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5005. (e) R. Grigg, J. Montgomery, M. Somasunderam, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10431. (f) C. S. Pak, M.Nyerges, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 633.

cycloadditions.<sup>119</sup> La réaction de cycloaddition reste le meilleur moyen pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques.<sup>120</sup>

Parmi les dipôles 1,3, les ylures d'azométhine occupent une place particulière. En effet, la réaction de cycloaddition d'ylures d'azométhine à des dipolarophiles activés (alcènes ou alcynes), est une méthode des plus utilisées pour accéder à des hétérocycles à cinq chaînons tels les pyrrolidines, et autres pyrrolines précurseurs de systèmes pyrroliques. L'ylure d'azométhine est, en général une entité instable, le plus souvent générée *in situ*, qui réagit en présence d'un dipolarophile pour donner les pyrrolidines et/ou les pyrrolines avec une grande simplicité.<sup>121</sup>

L'ylure d'azométhine peut être décrit comme une entité chimique qui possède quatre électrons  $\pi$  répartis sur les trois atomes de l'unité C-N-C qu'on peut représenter sous la forme de zwitterions.<sup>122</sup>

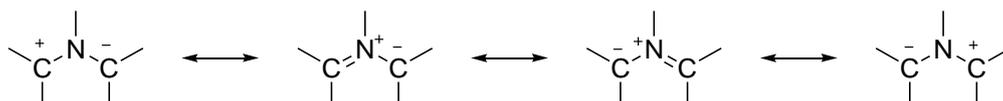


Schéma 2.21

Plusieurs méthodes de génération des ylures d'azométhine sont rapportées dans la littérature. Une des variantes rapportée consiste à utiliser des  $\alpha$ -aminoacides comme précurseurs d'ylures. La condensation d' $\alpha$ -aminoacides N-substitué avec le *para*.formaldéhyde conduit à des 5-oxazolidinones qui, par une réaction de décarboxylation thermique, donnent accès aux ylures d'azométhine non stabilisés correspondants.<sup>123</sup> Le dipôle réagit avec le dipolarophile pour conduire à la formation de la pyrrolidine non substituée en position 2 et 5. Cette approche a été largement exploitée notamment par R. Grigg et Coll.<sup>124</sup> ainsi que d'autres équipes de recherche. Cette approche a été appliquée avec succès aux cétones et esters quinoléiques  $\alpha,b$ -insaturés **2.44** (dipolarophiles). En effet, le chauffage de

<sup>119</sup> (a) Z. Qing Yuan, H. Ishikawa, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, 7, 741. (b) R. Grigg, E. Millington, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2605.

<sup>120</sup> (a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (b) S. Karlsson, H. E. Högberg, *Org. Prep. Proceed. Int.* **2001**, 33, 103. (c) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

<sup>121</sup> A. Padwa, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry". Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.

<sup>122</sup> I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.

<sup>123</sup> (a) A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969. (b) M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 125, 579. (c) O. Tsuge, J. Mortier, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231.

<sup>124</sup> (a) R. Grigg, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180. (b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4953.

ces composés avec la *N*-phénylglycine ou la *N*-méthylglycine (sarcosine), en présence de *para*.formaldéhyde dans le toluène, conduit aux dérivés de la quinoléine associés à une pyrrolidine *N*-protégée **2.45**<sup>125</sup> sous forme d'un seul isomère (la géométrie de l'alcène de départ est toujours conservée) et avec de bons rendements (Schéma 2.22).

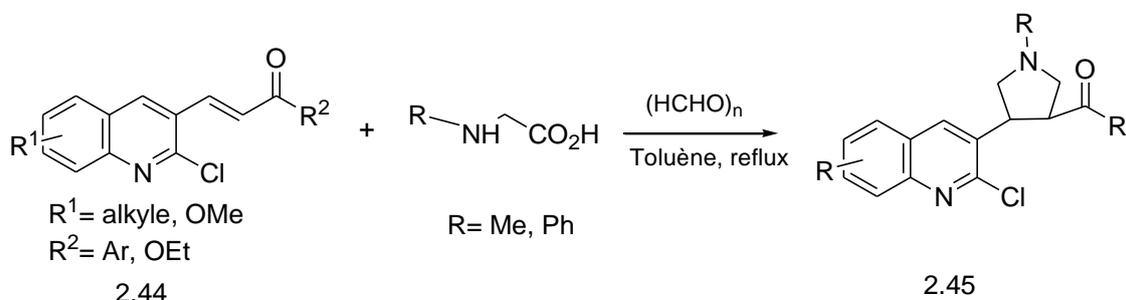


Schéma 2.22

Une seconde approche basée sur l'utilisation d'ylures d'azométhine *N*-métallés a été également développée (Schéma 2.23). La condensation, à la température ambiante, de l'ylure d'azométhine *N*-métallé, obtenu par action de base (triéthylamine ou DBU) en présence de bromure de lithium sur des imines dérivés de 2-aminoesters **2.46**, avec des oléfines activées par un groupement électro-attracteur, conduit avec une grande régio sélectivité à la formation de la pyrrolidine **2.47** de stéréochimie bien définie.<sup>126</sup>

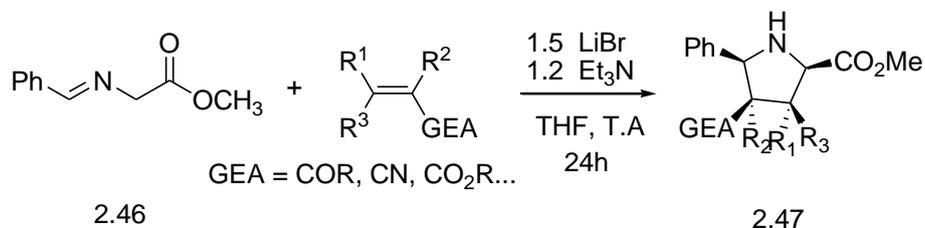


Schéma 2.23

De même, les chalcones quinoléïques de configuration *E* (dipolarophiles) **2.48** réagissent avec l'ylure d'azométhine, généré *in situ* à partir du benzylidèneimine du glycinat de méthyle en présence de LiBr et de la triéthylamine, dans le THF et à la température

<sup>125</sup> (a) H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 2779. (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, 18(1), 71.

<sup>126</sup> O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384.

ambiante, pour donner les pyrrolidines quinoléiques **2.49** correspondantes avec une grande stéréosélectivité, un seul diastéréoisomère est obtenu.<sup>127</sup> (Schéma 2.24)

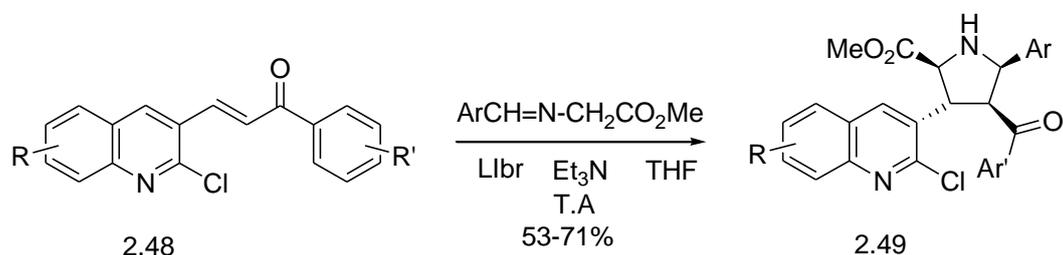


Schéma 2.24

D'autres voies de synthèse d'hétérocycles à cinq et six chaînons qui utilisent les chalcones comme intermédiaires-clé sont également décrites.<sup>128</sup> De larges variétés de produits appartenant à diverses classes de composés d'intérêt avéré tel que : les flavonoïdes,<sup>129</sup> les pyrazoles,<sup>130</sup> les pyrazolines,<sup>131</sup> les pyrroles,<sup>132</sup> les aziridines,<sup>133</sup> les oxiranes,<sup>134</sup> les isoxazoles,<sup>135</sup> les pyrimidines,<sup>136</sup> .... Ces dérivés sont généralement obtenus en une seule étape et avec de bons rendements. Quelques séquences sont illustrées dans le schéma qui suit : (Schéma 2.25)

<sup>127</sup> A. Bouraiou1, A. Debache1, S. Rhouati1, N. Benali-Cherif, B. Carboni, A. Belfaitah, *Op. Org. Chem. J.*, **2010**, *4*, 1-7

<sup>128</sup> R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2009**, *1*, 27-34.

<sup>129</sup> (a) E. Wollenweber, "The Flavonoids: Advances in Research since 1986". Harbome, J. B., Ed.; Chapman and Hall, New York, **1994**, p. 259. (b) A. M. Sobottka, W. Werner, G. Blaschke, W. Kiefer, U. Nowe, G. Dannhardt, E. E. S. Schapoval, E. P. Schenkel, G. K. E. Scriba, *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 205. (c) C. J. Bennett, S. T. Caldwell, D. B. McPhail, P. C. Morrice, G. G. Duthie, R. C. Hartley, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2079.

<sup>130</sup> (a) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747. (b) B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Quzi, *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 1135.

<sup>131</sup> (a) T. S. Jeong, K. S. Kim, J. R. Kim, K. H. Cho, S. Lee, W. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2719. (b) O. S. Moustafa, R. A. Ahmad, *Phosphorus Sulfur Silicon*, **2003**, *178*,475. (c) F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603. c) C. D. Cox, M. J. Breslin, B. J. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489-1493.

<sup>132</sup> B. L. Flynn, E. Hamel, M. K. Jung, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670

<sup>133</sup> J. Xu, L. Ma, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2004**, 1616

<sup>134</sup> (a) T. Rosen, "Comprehensive Organic Synthesis". Ed. Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, p. 409-439. (b) R. LeBlanc, J. Dickson, T. Brown, N. Stewart, H. N. Pati, D. van Derveer, H. Arman, J. Harris, W. Pennington, H. L. Jr. Holt, M. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025

<sup>135</sup> (a) D. Simoni, G. Grisoli, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F-P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. Di Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723. (b) C. Selvam, S. M. Jachak, R. Thilagavathi, A. K. Chakraborti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*,1793.

<sup>136</sup> M. Kidwai, P. Misra, *Synthetic Commun.* **1999**, *29*,3237

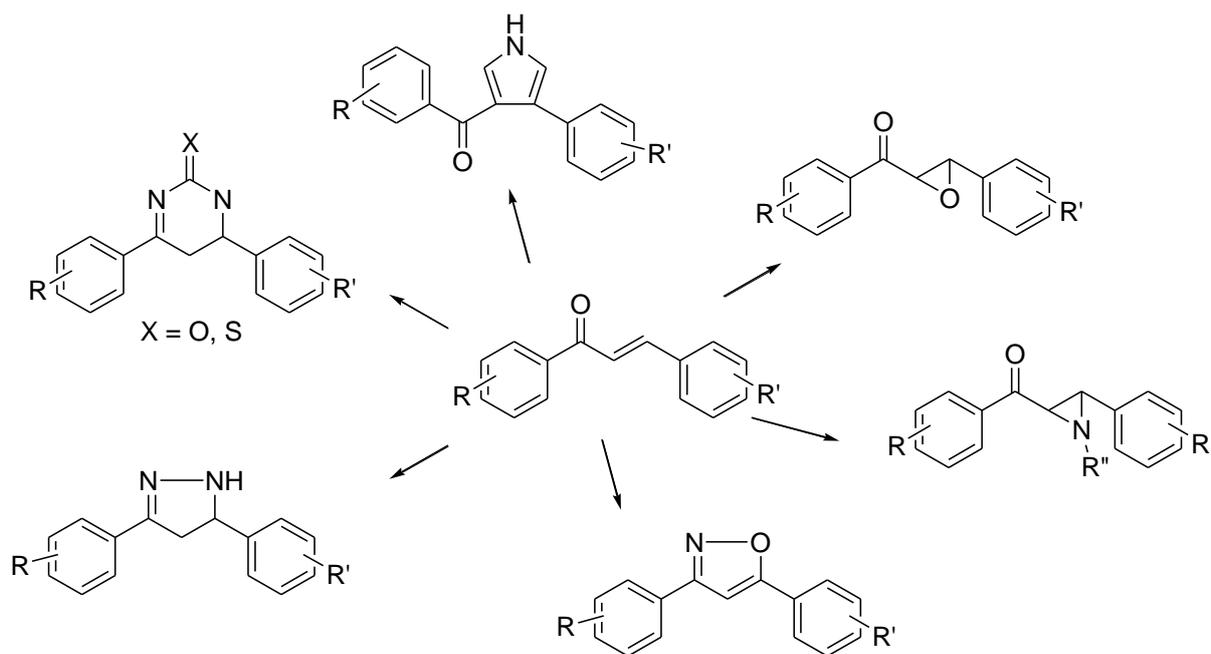


Schéma 2.25

### III. Résultats et discussions :

#### III.1 Synthèse des dérivés de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-benzoyl) acrylate d'éthyle

La condensation du benzoylacétate d'éthyle avec les dérivés de 3-formylquinoléine **2a-c**, préparés dans le premier chapitre, en présence de la pipéridine et au reflux du toluène pendant 24h, conduit à la formation des chalcones quinoléiques **10a-c** correspondants avec des bons rendements. La réaction est représentée dans le schéma qui suit (Schéma 2.26), et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-dessous.

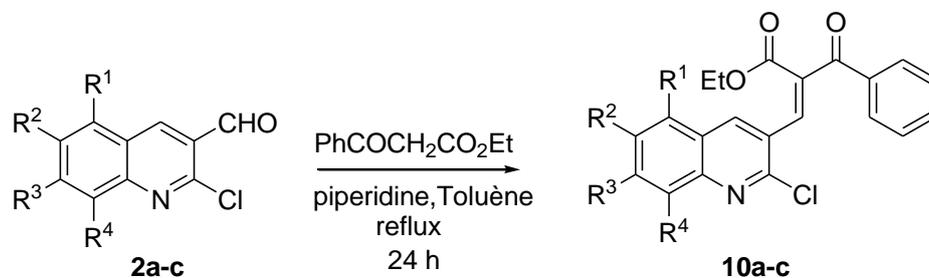


Schéma 2.26

**Tableau 2.1 : Dérivés de chalcones 10a-c préparés.**

Chalcones	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*	T.fus
<b>10 a</b>	H	H	H	H	88	-
<b>10 b</b>	H	H	Me	H	83	-
<b>10 c</b>	H	H	OMe	H	86	189-191°C
<b>10 d</b>	Me	H	Me	H	79	207-209°C

\* Rendement en produit pur

Les données spectroscopiques sont en bon accord avec les structures proposées des produits obtenus.

► **Spectroscopie IR** : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge (FT-IR) de ces composés, révèlent la présence de deux bandes caractéristiques. Une bande attribuée à la fonction ester avec un  $\nu$  C=O compris entre 1711 et 1718  $\text{cm}^{-1}$  et une seconde bande de fréquence dans l'intervalle de 1620-1681,5  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à  $\nu$  C=O de la fonction cétone du système  $\alpha,\beta$ -insaturé (chalcone).

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les dérivés de la chalcone quinoléique obtenus sont caractérisés en RMN <sup>1</sup>H par la disparition du pic proton de la fonction aldéhyde et l'apparition de nouveaux signaux correspondants aux protons de la fonction ester et au proton oléfinique H $\beta$ . En effet, le proton H $\beta$  sort sous forme de singulet dans l'intervalle [9.15-8.89] ppm. On retrouve les deux signaux (triplet et quadruplet) correspondant aux protons du groupe éthoxy de la fonction ester (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) qui apparaissent respectivement dans les intervalles [1.26-1.18] et à [4.34-4.25] ppm, avec une même constante de couplage.

Les protons du noyau quinolye sortent dans l'intervalle [7.86-7.00] ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées dans les produits de départ (chapitre 1). Le proton H<sub>4</sub> (caractéristique du noyau quinolye) résonne sous forme d'un singulet, entre 8.68 et 8.50 ppm. Les protons des groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau quinolye résonnent à champ relativement fort dans les régions attendues, sous forme de singulets.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C), les composés préparés montre entre autre l'existence de deux signaux à champ magnétique faible entre 191.7 et 191.2 ppm, attribués au carbone de la fonction cétone (CO), ainsi qu'un autre signal entre 169.4 et 164.1 ppm correspondant au carbone du carbonyle de la fonction ester (COOEt).

Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 146.3-113.0 ppm. On retrouve également les signaux des carbones du groupement méthoxyles à 56.4 ppm, ceux des

méthyles dans l'intervalle [21.3-20.6] ppm. Le signal observé entre 62.6 et 61.6 ppm est celui du carbone du groupement méthylène CH<sub>2</sub> de l'ester, le carbone du méthyle résonne vers 14.7-14.3 ppm.

### III.2 Synthèse des dérivés de 2-(2-chloroquinoléin-3-carbonyl)-3-phényl) acrylate d'éthyle

Dans les mêmes conditions, les β-cétoesters quinoléiques **4a-d**, synthétisés au chapitre précédent, réagissent avec la benzaldéhyde pour conduire aux chalcones quinoléiques **11a-d** correspondants. La réaction est représentée dans le schéma qui suit (Schéma 2.27), et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-après.

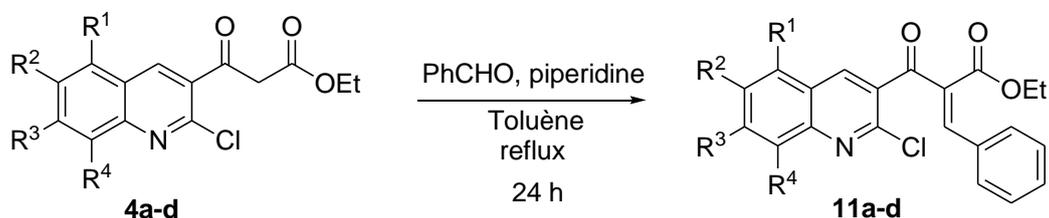


Tableau 2.2 : Dérivés de chalcones 11a-c préparés.

Chalcones	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Rdt %*	T.fus
<b>11a</b>	H	H	H	H	87	171-173°C
<b>11b</b>	H	H	Me	H	84	207-209°C
<b>11c</b>	H	H	OMe	H	77	177-179°C
<b>11d</b>	Me	H	Me	H	73	184-186°C

\* Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques sont en bon accord avec les structures proposées des produits obtenus.

► **Spectroscopie IR** : L'analyse des spectres infra-rouge (FT-IR) de ces composés, révèle la présence de deux bandes caractéristiques :  $\nu_{C=O}$  entre 1712,8 et 1739,7 cm<sup>-1</sup> de la fonction ester et une bande de fréquence  $\nu_{C=O}$  attribuée à la fonction cétone dans l'intervalle 1630 - 1685,7 cm<sup>-1</sup> du système  $\alpha, \beta$ -insaturé (chalcone).

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les dérivés de la chalcone quinoléique obtenus sont caractérisés en RMN <sup>1</sup>H par la disparition du pic des méthylènes activés et l'apparition du nouveau signal correspondant au proton oléfinique H $\beta$ . Ce dernier sort sous forme de singulet à champ faible

entre 9.12 et 8.80 ppm. Les deux signaux (triplet et quadruplet) correspondant aux protons du groupe éthoxyle de la fonction ester (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O) et qui apparaissent à [1.40-1.18] et à [4.30-4.20] ppm avec la même constante de couplage.

Les autres protons du noyau quinoléine sortent dans l'intervalle [8.00-7.00] ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées dans les produits de départ (chapitre 1). Le proton H<sub>4</sub> (caractéristique de la quinoléine) résonne sous forme d'un singulet entre 8.68 et 8.50 ppm. Les groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau quinoléine résonnent sous forme de singulets dans l'intervalle [2.70-2.60] ppm et 4.00 et ppm respectivement.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C), les composés préparés montre l'existence de deux signaux à champ magnétique faible entre 195.3 et 191.3 ppm, ce qui correspond au groupement carbonyle de la fonction cétone (C=O), ainsi qu'un autre signal entre 163.8 et 169.4 ppm correspond au groupe carbonyle de la fonction ester (COOEt). Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 149.3-102.1 ppm. Les déplacements chimiques des carbones du cycle quinoléique ont été déduits par comparaison avec des structures analogues. On retrouve également les signaux du carbone du groupement méthoxyle à 56.4 ppm, ceux des méthyles dans l'intervalle [21.3-20.6] ppm. Le signal observé entre [62.5-61.6] ppm est celui du groupement CH<sub>2</sub> de l'ester, le méthyle résonne vers 14.7-14.3 ppm.

### III.3 Synthèse des dérivés de 1,3-diaryl cétone $\alpha,\beta$ -insaturés

Par la condensation de Claisen-Schmidt, nous avons préparé des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées (chalcones) **12a-d** par action du *N*-(4-acétylphényl) acétamide **1e** préparé dans le premier chapitre sur des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués en milieu basique (NaOH). Dans cette réaction la formation de l'isomère *trans* est nettement favorisée.<sup>60,1b</sup> La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (schéma 2.28).

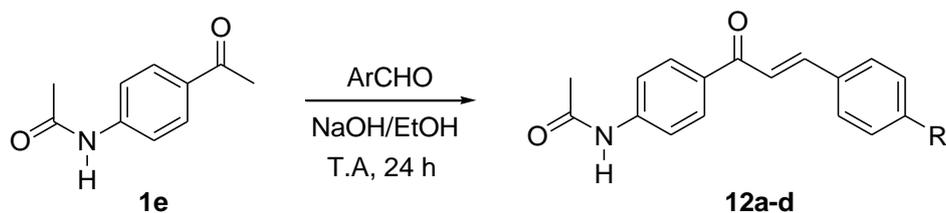


Schéma 2.28

**Tableau 2.3 : Dérivés de chalcones 12a-d préparés.**

chalcones	R	Rdt %*	T.fus
<b>12a</b>	H	80	161-162
<b>12b</b>	Me	79	197-199
<b>12c</b>	OMe	84	206-207
<b>12d</b>	N(Me) <sub>2</sub>	72	151-154

\* Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13), sont en accord avec les structures proposées. Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande caractéristique du groupement carbonyle  $\nu$  C=O dans l'intervalle [1684-1597]  $\text{cm}^{-1}$ .

L'analyse spectrale de ces composés en RMN  $^1\text{H}$  montre en particulier, la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique  $\text{H}_\alpha$  dans l'intervalle 7.69-7.41 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 15,6 Hz. Le proton  $\text{H}_\beta$  résonne dans l'intervalle [7.98-7.62] ppm, et exhibe la même multiplicité avec la même constante de couplage ( $J \approx 15.6$  Hz). La valeur de la constante de couplage prouve la stéréochimie *E* de la double liaison.

### III.4 Synthèse des dérivés de 1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-aryl prop-2-én-1-one

La réaction des dérivés de 3-acétylquinoléine **3a-3b** avec les dérivés du benzaldéhyde dans un milieu basique (NaOH) selon la méthode de Claisen-Schmidt donnent les chalcones quioléiques correspondants **13a-h** avec d'excellent rendement. (Schéma 2.29).

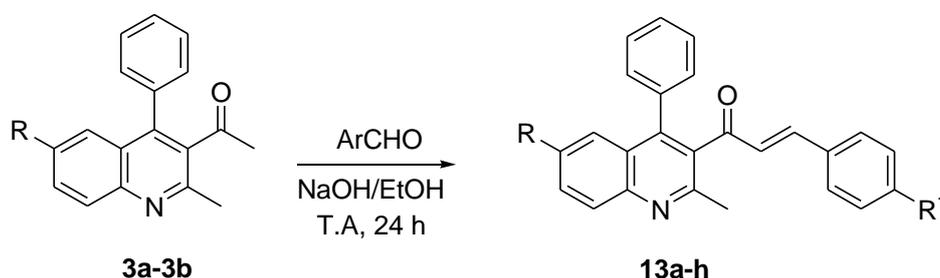


Schéma 2.29

**Tableau 2.4 : Dérivés de chalcones 13a-h préparés.**

chalcones	R	R <sub>1</sub>	Rdt %*	T.fus°C
<b>13a</b>	H	H	80	178-180
<b>13b</b>	H	Me	78	168-170
<b>13c</b>	H	OMe	68	150-152
<b>13d</b>	H	N(Me) <sub>2</sub>	78	179-181
<b>13e</b>	Cl	H	70	156-158
<b>13f</b>	Cl	Me	72	158-160
<b>13g</b>	Cl	OMe	67	152-154
<b>13h</b>	Cl	N(Me) <sub>2</sub>	75	242-244

\* Rendement en produit pur

Les structures proposées des produits préparées ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)

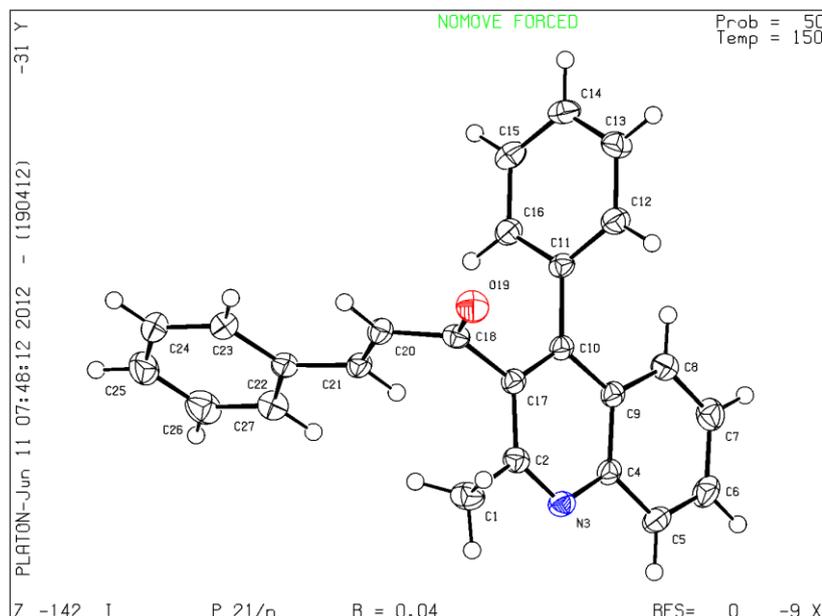
► **Spectroscopie IR** : La spectroscopie infra rouge (FT TR) montre que tous les composés synthétisés présentent une bande caractéristique de groupement fonctionnel majeur correspondant à la fonction cétone dans l'intervalle (1618-1650) cm<sup>-1</sup>.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse spectrale de ces composés en RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique H<sub>α</sub> dans l'intervalle [6.91-6.32] ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 16,0 Hz. Le proton H<sub>β</sub> résonne dans l'intervalle [7.55-6.90] ppm, et exhibe la même multiplicité avec la même constante de couplage J<sub>H-H</sub> ≈ 16.0 Hz. Cette valeur de J<sub>H-H</sub> confirme la stéréochimie *E* (*trans*) de la double liaison carbone-carbone. Pour le reste, les protons aromatiques sortent sous différentes formes suivant la substitution, dans la zone attendue entre 8.10 et 6.78 ppm tandis que les protons des méthyles sortent à champ relativement fort dans l'intervalle 2.74-2.40 ppm, les protons des méthyles portés par l'azote vers 3 ppm, et ceux du groupement méthoxyle vers 3.80 ppm.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En RMN <sup>13</sup>C, le carbone de la fonction cétone résonne vers 195 ppm. Les carbones quaternaires et tertiaires hybridés sp<sup>2</sup> des noyaux quinoléique et phényle résonnent à champ moyen entre 150.1 et 124.8 ppm, alors que les carbones hybridés sp<sup>3</sup> des groupements méthyles des composés **13b** et **13 f** apparaissent à l'intervalle [22.0-21.0] ppm ainsi que les carbones des groupes méthyles attachés avec l'atome d'azote des composés **13d** et **13h** sortent à 39.5 et 39.2 ppm. Les groupements méthoxyles des composés **13c** et **13g** résonnent respectivement à 55.0 et 55.7 ppm.

### III.4.1 Etude cristallographique du composé 13a

Les monocristaux du composé **13a** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans l'éthanol. Ce produit soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.



**Figure 2.8** : ORTEP-PLOT du composé **13a**

### III.3.2.2 Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.25 x 0.2 x 0.16 mm a été choisi.

### III.3.2.3 Enregistrement des données de diffraction

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

Les intensités diffractées du composé **13a** sont traitées à l'aide des logiciels: DENZO, SCALEPACK. La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2002.<sup>66</sup>

L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>67</sup>

Les résultats (Tableau 2.5 et figure 2.6) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3,<sup>68</sup> et DIAMOND.<sup>69</sup>

Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le tableau 2.5.

**Tableau 2.5 :** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{25}H_{19}NO$ Mr. = 349.41 monoclinic, $P 2_1/n$ $a = 10.6223(3) \text{ \AA}$ , $b = 10.2475(4) \text{ \AA}$ , $c = 17.1983(5) \text{ \AA}$ , $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 100.279(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ $V = 1842.02(10) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	Diffractomètre KappaCCD Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 9080 réflexions mesurées. T=150 (K) $0.25 \times 0.2 \times 0.16 \text{ mm}^3$	325 paramètres R = 4.9 % Rw = 16.8 % S = 1.02 $\mu = 0.21 \text{ mm}^{-1}$ $\Delta/\rho \text{ max} = 0.38 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho \text{ min} = -0.45 \text{ e \AA}^{-3}$ 4083 réflexions utilisées pour l'affinement

### III.3.2.4 Description de la molécule

L'analyse des résultats cristallographique obtenus du composé **13a** montre que l'unité asymétrique cristallographique de ce composé il contient un cycle benzène lié en position 4 à un noyau quinoléique et un groupement carbonyle  $\alpha, \beta$  – insaturé (3-phényl propan-2-ene-1-one) en position 3 et le groupe méthyle en position 2.

### III.5 Synthèse du (*E*)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one

La condensation du 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine avec 3-acétyl-6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléine selon la réaction de Claisen-Schmidt, donne la chalcone 1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-ène-1-one avec un rendement de 88%. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma 2.30)

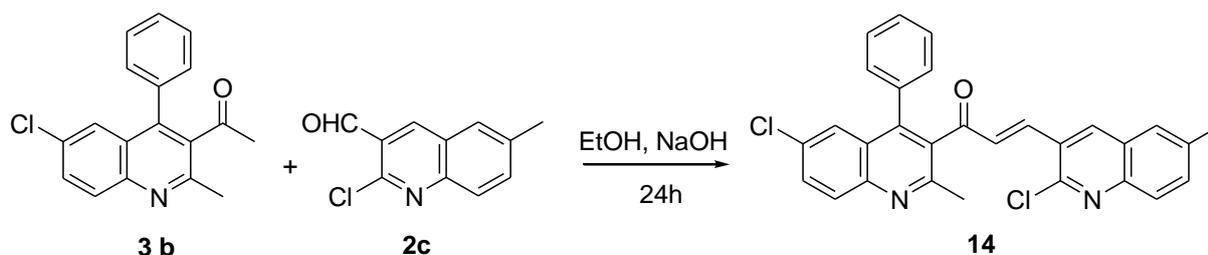


Schéma 2.30

La structure proposée du produit préparée à été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)

- **Spectroscopie IR** : La chalcone préparée présente en spectroscopie IR en particulier, une bande caractéristique du groupement carbonyle  $\nu(\text{C}=\text{O})$  à  $1653\text{ cm}^{-1}$ .
- **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : les caractéristiques du spectre RMN<sup>1</sup>H pour ce composé obtenu sont : un signal singulet caractéristique du proton H-4 qui résonne à 8,20 ppm. Le proton H<sub>β</sub> apparaît dans l'intervalle 8.10-7.30 ppm, alors que H<sub>α</sub> résonne à 6.70 ppm avec une constante de couplage  $J_{\text{H-H}}$  de l'ordre de 16 Hz, ce qui confirme la stéréochimie *trans* (*E*) de la molécule. Les protons aromatiques apparaissent entre 8.10 et 7.30 ppm sous forme de multiplets, alors que les groupements méthyles donnent un signal singulet à champ fort à 2.80 et 2.58 ppm.
- **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : les carbones primaires hybridés  $\text{sp}^3$  ( $\text{CH}_3$ ) résonnent à champ magnétique fort entre 24.6 et 22.1 ppm, alors que les carbones tertiaires et quaternaires hybridés  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}$  résonnent à champ faible dans l'intervalle [162.5-125] ppm. Le carbone du carbonyle apparaît à champ encore plus faible, vers 195.8 ppm.

### III.6 Synthèse des bis-chalcones

#### III.6.1 Synthèse du ((2*E*, 2'*E*)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-(*N*-(4-(3-phénylacryloyl)acétamide)]

Suivant la réaction de condensation de Claisen-Schmidt,<sup>59</sup> nous avons préparé de la bis cétone  $\alpha, \beta$ -insaturée (bis-chalcone) **15**, par action de 2.0 e.q de 4-acétamidoacétophénone sur 1.0 e.q de 1, 4-diformylbenzene (téréphthalaldehyde) en milieu basique (NaOH). Dans cette réaction la formation de l'isomère *trans* est nettement favorisée. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma 2.31).

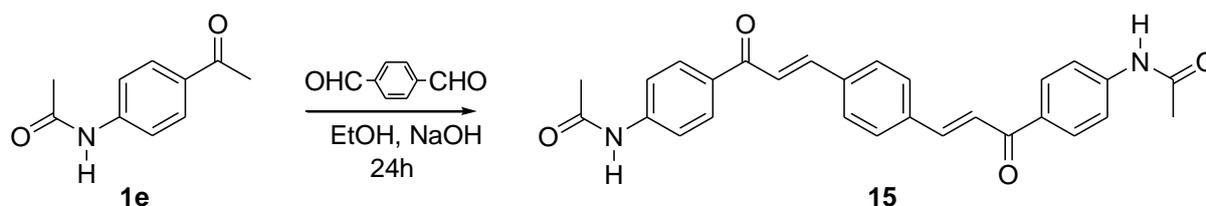


Schéma 2.31

La structure de cette bis-chalcone (bis-cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé) à été confirmée par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C) usuelles (voir partie expérimentale), et celle conforme à celle attendue.

► **Spectroscopie IR** : Le spectre IR présente en particulier, une bande de forte absorption à 1645 cm<sup>-1</sup> attribué à la présence d'un groupement carbonyle (CO) conjugué à une double liaison carbone-carbone, une bande à 1676 cm<sup>-1</sup> correspondant le carbonyle amide (CO) et une troisième bande d'absorption à 3296 cm<sup>-1</sup> correspondant à la présence de la fonction NH.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : les caractéristiques du spectre RMN<sup>1</sup>H pour ce composé obtenu sont : un signal singulet large à 10.3 ppm attribué au proton porté par l'azote, un multiplet dans l'intervalle [8.20-7.70] ppm regroupant l'ensemble des protons oléfiniques (H-Ar, H $\alpha$  et H $\beta$ ). Les protons des deux groupements méthyles apparaissent sous forme d'un singulet à 2.10 ppm.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13, l'analyse du spectre du composé préparé montre en particulier la présence de deux signaux à champ magnétique faible à respectivement 187.9 et 169.4 ppm, attribués aux deux carbonyles, celui de la fonction cétone (CO) et de l'amide (NCO). Les carbonyles aromatiques et autres, hybridés sp<sup>2</sup> et sp, apparaissent dans la zone habituelle entre 144.3 et 118.8 ppm. Le groupement méthyle donne un signal à 24.6 ppm.

### III.6.2 Synthèse des dérivés de bis-chalcones quinoléiques

La condensation des dérivés du 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine (2.0 eq), préparé dans le chapitre 1, avec le téréphthalaldéhyde (1.0 eq) selon la réaction de Claisen-Schmidt, conduit à la formation des bis-chalcones quinoléiques **16a-b** avec d'excellents rendements. (Schéma 2.32, Tableau 2.6)

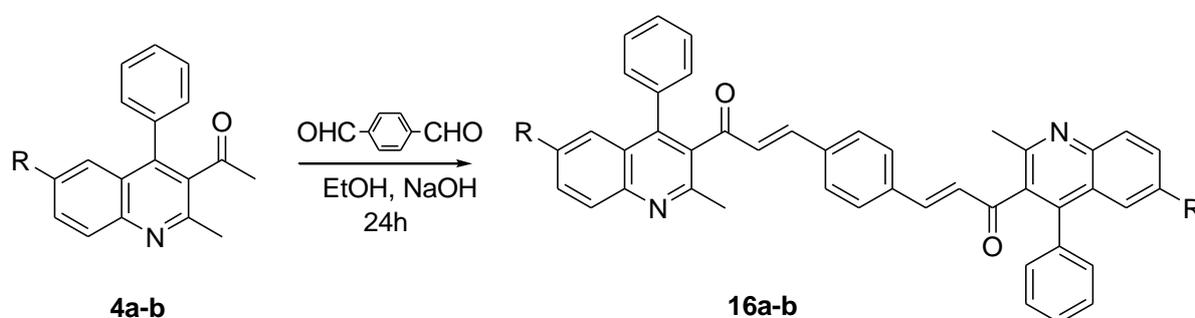


Schéma 2.32

**Tableau 2.6 : Dérivés de bis-chalcones 16a-b préparés.**

Bis-chalcone	R	Rdt %*	T.fus°C
<b>16 a</b>	H	84	>260
<b>16 b</b>	Cl	75	>260

\* Rendement en produit pur

Les structures de ces composés préparés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)

► **Spectroscopie IR** : La spectroscopie infra rouge (FT TR) montre que les deux composés synthétisés présentent une bande caractéristique de groupement fonctionnel majeur correspondant à la fonction cétone dans la zone de 1631.7 cm<sup>-1</sup>.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse spectrale de ces deux composés en RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique H $\alpha$  dans l'intervalle [6.58-6.68] ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 16,2 Hz. Le proton H $\beta$  résonne à 7.10 ppm, avec la même multiplicité et la même constante de couplage (d, J=16.2 Hz). Ces observations prouvent la stéréochimie *E* (trans) de la double liaison carbone-carbone. Pour le reste des protons oléfiques (quinoléine, phényle et double liaison), ils sortent sous forme de multiplets dans l'intervalle [7.20-7.80] ppm. Les protons des groupements méthyles résonnent dans l'intervalle [2.70-2.80] ppm sous forme de singulets d'intégration 6H. On notera que l'intégration se trouve dédoublée du fait de la symétrie de la molécule.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En RMN <sup>13</sup>C, le carbone de la fonction cétone résonne vers 196.0 ppm. Les carbones quaternaires et tertiaires hybridés sp<sup>2</sup> des noyaux quinoléique et phényle résonnent à champ moyen entre 155.0 et 125.0 ppm, alors que les carbones hybridés sp<sup>3</sup> des groupements méthyles des deux composés **16a** et **16b** apparaissent à 22.5 ppm.

### III.6.2.1 Etude cristallographique du composé 16b

Les monocristaux du composé **16b** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1). Ce produit a été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

#### III.3.6.2.1a Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.32 x 0.14 x 0.11 mm<sup>3</sup> a été choisi.

### III.3.6.2.1b Enregistrement des données de diffraction

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å).

Les intensités diffractées du composé **2.6 b** sont traitées à l'aide des logiciels: DENZO, SCALEPACK. La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2002. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.

Les résultats (Tableau 2.7 et figure 2.9) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3, et DIAMOND. Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le tableau 2.7.

**Tableau 2.7 :** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{44}H_{30}Cl_2N_2O_2 \cdot 2C_4H_8O_2$ Mr. = 865.81 150(2) <i>K</i> 0.71073 Å triclinic, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i> <i>a</i> = 9.9851 (3) Å, <i>b</i> = 10.0086 (2) Å, <i>c</i> = 11.3676 (3) Å, $\alpha$ = 102.350 (1)° $\beta$ = 97.108 (1)° $\gamma$ = 95.290 (2)° <i>V</i> = 1092.94 (5) Å <sup>3</sup> <i>Z</i> = 1	Diffractomètre KappaCCD Radiation K $\alpha$ Mo, $\lambda$ = 0.71073 Å 9080 réflexions mesurées. <i>T</i> =150 (K) 0.25 × 0.15 × 0.1 mm	325 paramètres <i>R</i> = 4.9 % <i>R</i> <sub>w</sub> = 16.8 % <i>S</i> = 1.04 $\mu$ = 0.20 mm <sup>-1</sup> $\Delta/\rho$ max = 0.38 e Å <sup>-3</sup> $\Delta/\rho$ min = -0.45 e Å <sup>-3</sup> 8289 réflexions utilisées pour l'affinement

### III.6.2.1c Description de la molécule

L'analyse des résultats cristallographique obtenus du composé **16b** montre que l'unité asymétrique cristallographique contient un cycle benzène lié en position 1 et 4 avec le même système carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$  – insaturé, le carbone numéro 3 de la quinoléine lié avec CO, les substitutions griffés avec la quinoléine sont : un méthyle en position 2, un phényle en position 4 et un atome du chlore en position 6.

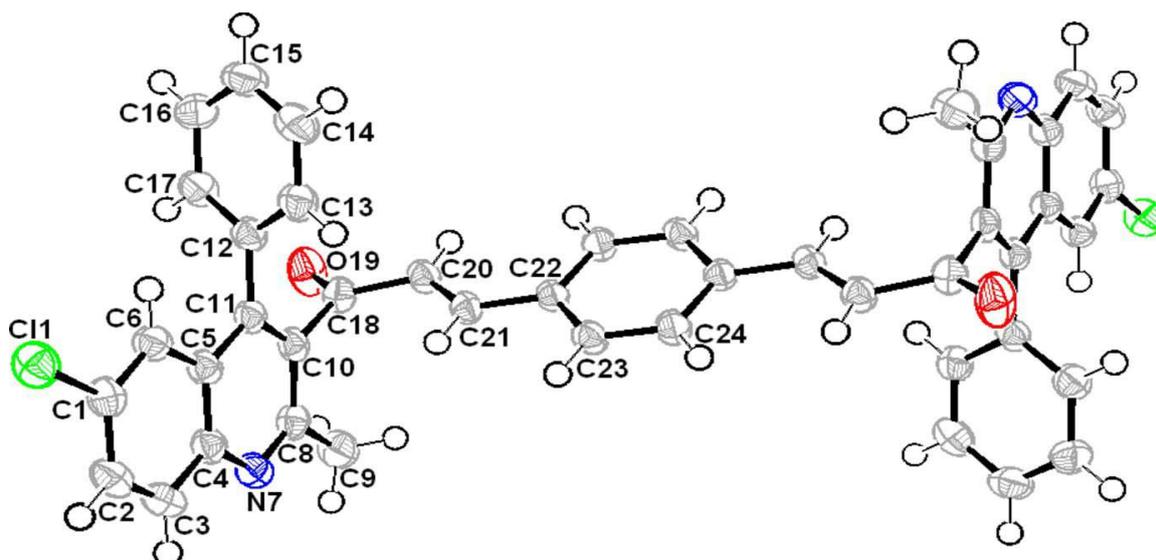


Figure 2.9 : ORTEP-PLOT du composé **16b**.

La structure tridimensionnelle de ce composé **16b** est stabilisée via une multitude d'interactions de liaisons intramoléculaires de type hydrogène tel que C-H.....O. Les interactions sont représentées dans la figure 2.10. La structure cristalline peut être décrite par un empilement du noyau quinoléine intercalé entre le groupement phénylène et le groupement cétone (Fig. 2.10).

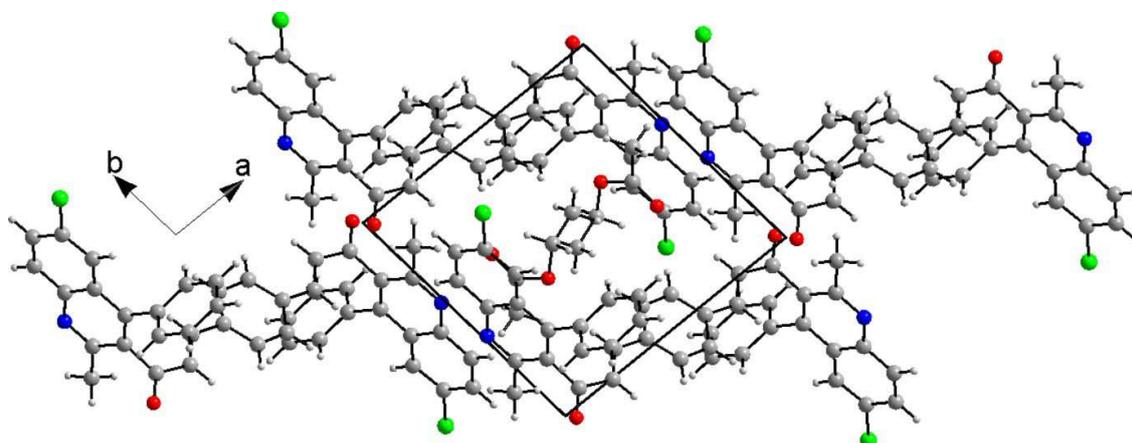


Figure 2.10 : Empilement de la structure

### III.6.3 Essais de synthèse des dérivés de 2,2'-(1,4-phénylène-) bis [(9-phényl-3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-one)-2-méthylène]

La condensation d'un équivalent du téréphthalaldehyde avec deux équivalents de dérivé de 9-phenyl-3,4-dihydroacridin-1(2*H*)-one, préparé dans le premier chapitre, en

utilisant un mode opératoire identique à celui employé précédemment n'a pas donné de résultats, on a récupéré les réactifs de départ inchangés (Schéma 2.33).

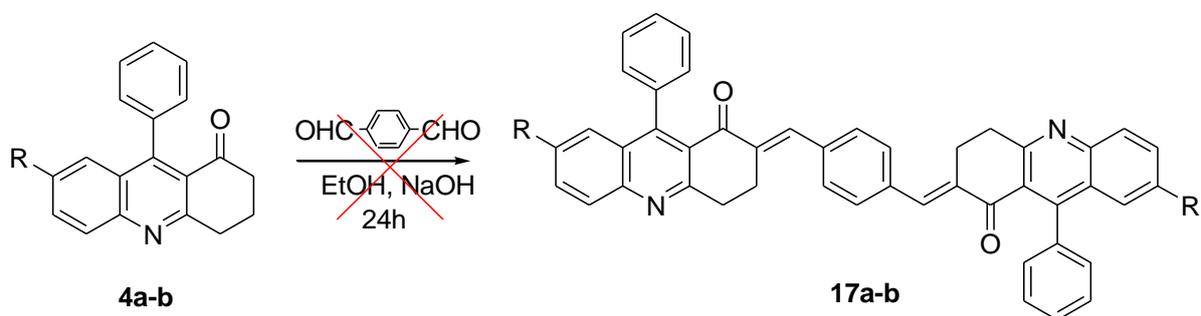


Schéma 2.33

#### IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons vu ce que la bibliographie a rapporté sur l'intérêt biologique de certains dérivés de la chalcone et notamment la chalcone quinoléique. En effet, ils sont utilisés quasiment dans tous les domaines, et notamment en médecine et en pharmacologie.

La méthode de synthèse des chalcones la plus simple et la plus significative reste, sans aucun doute celle décrite par Claisen-Schmidt, qui se déroule en une seule étape, et qui met en jeu un aldéhyde et une cétone possédant en  $\alpha$  un hydrogène mobile (acétophénone) dans un milieu fortement basique. Plusieurs modifications de cette méthode portant essentiellement sur l'utilisation de catalyseurs, ont été également rapportées.

Deux séries de  $\beta$ -cétoesters associés à une structure quinoléique (**10a-d** et **11a-d**) ont été préparées selon la réaction de Knoevenagel (addition de composés à méthylène activé à des aldéhydes). Deux approches ont été utilisées, la première est une addition de benzoylacétate d'éthyle aux dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde, et la seconde est une condensation de dérivés quinoléiniques porteur de  $\beta$ -cétoester en position 3 avec le benzaldéhyde. La réaction de Knoevenagel se déroule en présence de pipéridine au reflux du toluène et donne de bons rendements (73-88%).

Nous avons utilisé la réaction de Claisen-Schmidt (condensation d'aldéhydes aromatiques avec des méthylcétones en milieu basique) pour accéder à des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées de structures diversifiées. Des systèmes cétoniques  $\alpha,\beta$ -insaturées associés à un phényle substitué en para par un groupement méthyle, méthoxyle ou acétamide (chalcones **12a-d**), composés d'un groupement phényle et d'un noyau quinolyne en position 1 (composés

**13a-h**), ou associé à deux motifs quinolyles (composé **14**) ont été également préparés. La préparation de bis-chalcones à l'aide d'une réaction d'aldolisation double qui consiste en une addition d'arylméthylcétone au téréphtaldéhyde, conduit à la bis-chalcone **15** avec un bon rendement en produit pur (70%). L'application de cette méthodologie aux dérivés de 3-acétyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine donne également les bis-chalcones correspondantes (**16a** et **16b**) avec d'excellents rendements (84% et 75%). L'étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **16b** confirme la structure proposée. Ces chromophores préparés, dont certains sont inédits, représentent les matériaux précurseurs dans la réaction d'addition-cyclisation menant à des hétérocycles à cinq chaînons nouveaux, et qui feront l'objet du prochain chapitre.

## *Partie expérimentale*

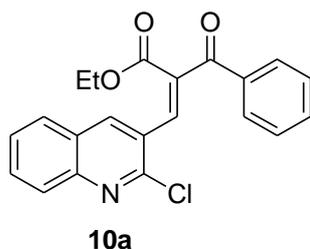
## V. Partie expérimentale

### V.1 Synthèse des dérivés de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-1-phénylprop-2-én-1-one 10

#### Procédure générale :

On verse 50 mL de toluène fraîchement distillé dans un ballon muni d'un dean-stark, puis on ajoute 1.0 eq des dérivés de 3-formylquinoléine, 1.0 eq de benzoylacétate d'éthyle et 5.0 eq de pipéridine. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 24h. Une fois le milieu réactionnel revenu à la température ambiante, il est lavé avec 100 mL d'eau puis 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, et enfin avec 100 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et évapore le solvant. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice en utilisant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (1/4) comme éluant.

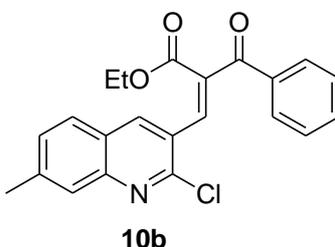
#### (Z)-2-Benzoyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 10a



**Rdt** = 88%.

**IR** (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711 (CO ester), 1620 (CO ketone). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.50-7.00 (m, 9H), 4.25 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 1.20 (t,  $J = 7.0$ , 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.2 (CO), 164.8 (CO), 141.2-120.1 (C, CH arom), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

#### (Z)-2-Benzoyl-3-(2-chloro7-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 10b

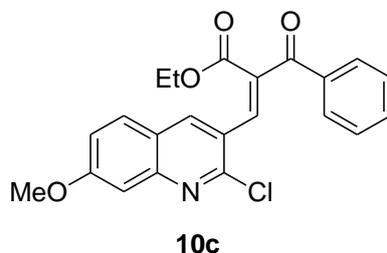


**Rdt** = 83%.

**IR** (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711.6 (CO ester), 1681.5 (CO ketone). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.55-7.10 (m, 8H), 4.34 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 2.60 (s, 3H), 1.18 (CH<sub>3</sub>, t,

$J = 7.0, 3\text{H}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.3 (CO), 164.8 (CO), 140.6-125.0 (C, CH arom), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

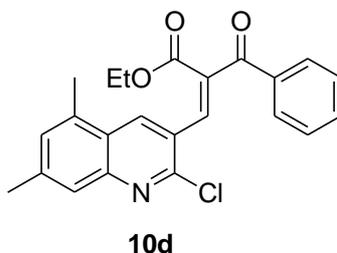
**(Z)-2-Benzoyl-3-(2-chloro7-méthoxyquinoléin-3-yl) acrylate 10c**



**T.fus** = 189-191 °c, **Rdt** = 86 %.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1718 (CO ester), 1656 (CO ketone).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.14 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.86-7.40 (m, 8H), 4.25 (q,  $J = 7.1, 2\text{H}$ ), 3.60 (s, 3H), 1.25 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.1, 3\text{H}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.7 (CO), 164.1 (CO), 140.3-122.5 (C, CH), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 58.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-2-Benzoyl-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 10d**



**T.fus** = 207-209 °c, **Rdt** = 79 %.

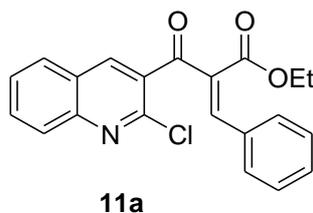
**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1711 (CO ester), 1656 (CO ketone).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 7H), 4.30 (q,  $J = 7.0, 2\text{H}$ ), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.0, 3\text{H}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.2 (CO), 164.1 (CO), 141.8-121.3 (C, CH), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ).

## V.2. Synthèse des dérivés de 1-quinolyl-3-phénylprop-2-én-1-one 11

### Procédure générale :

On verse 50 mL de toluène fraîchement distillé dans un ballon muni d'un dean-stark, puis on ajoute 1.0 eq du benzaldéhyde, 1.0 eq de  $\beta$ -cétoester quinoléinique et 5.0 eq de pipéridine. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 24h. Une fois le milieu réactionnel revenu à la température ambiante, il est lavé successivement avec 100 mL d'eau, 100 mL d'une solution HCl 1N, puis avec 100 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et évapore le solvant. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (1/4).

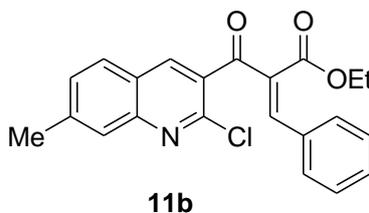
### (Z)-2-(2-chloroquinoléin-3-carbonyl)-3-phénylacrylate d'éthyle 11a



**T.fus** = 171-173 °C, **Rdt** = 87 %.

**IR** (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1714.6 (CO ester), 1684.1 (CO cétone). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00-7.50 (m, 9H), 4.20 (q, *J* = 7.0, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 193.3 (CO), 169.4 (CO), 139.4-117.5 (C, CH arom), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

### (Z)-2-(2-chloro-7-méthylquinoléin-3-carbonyl)-3-phénylacrylate d'éthyle 11b

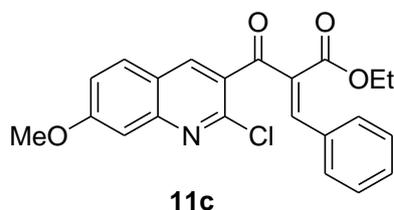


**T.fus** = 207-209 °C, **Rdt** = 84 %.

**IR** (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1714 (CO ester), 1630 (CO ketone). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90-7.00 (m, 7H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1,

3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.6 (CO), 163.8 (CO), 140.3-126.2 (C, CH arom), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ).

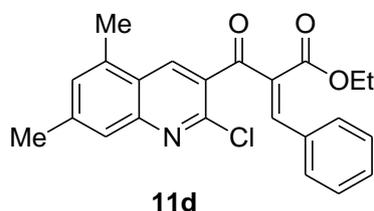
**(Z)-2-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbonyl)-3-phénylacrylate d'éthyle 11c**



**T.fus** = 177-179 °C, **Rdt** = 77 %.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1712.8 (CO ester), 1682.4 (CO ketone).  **$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90-7.00 (m, 8H), 4.25 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 4.00 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.0$ , 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.3 (CO), 164.9 (CO), 140.6-125.0 (C, CH arom), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-2-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-carbonyl)-3-phénylacrylate d'éthyle 11d**



**T.fus** = 184-186 °C, **Rdt** = 73%.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1739.7 (CO ester), 1685.7 (CO ketone).  **$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70-7.25 (m, 8H), 4.30 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 195.3 (CO), 166.5 (CO), 146.3-113.0 (C, CH arom), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

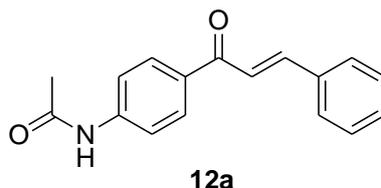
### V.3. Synthèse des dérivés de 1,3-diarylprop-2-én-1-one 12

#### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 5 mL d'éthanol 95 % et 520 mg (13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg

(2.61 mmol) des dérivés du benzaldéhyde et 1.0 eq de 4-acétylacétophénone (2.61mmol). Le mélange est ensuite abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre puis recristallisé dans l'éthanol.

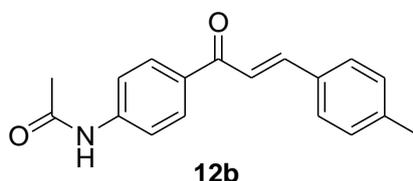
**(E) -N-[4-(3-(phényl) acryloyl) phényl] acétamide 12a**



**T.fus** =161-162 °C, **Rdt** = 80 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676 (NH-C=O), 1648 (C=O), 1598 (C=C); **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 7.98 (d, *J*=15.6, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7.92-7.71 (m, 9H, Ar), 7.69 (d, *J*=15.6, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 189.3 (C=O), 169.1 (N-C=O), 144.7- 121.7 (C, CH), 24.6 (CH<sub>3</sub>).

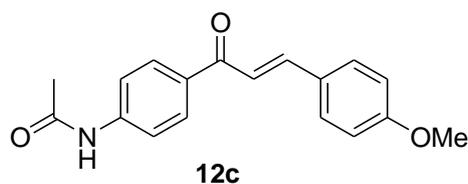
**(E) -N-[4-(3-(4-méthylphényl) acryloyl) phényl] acétamide 12b**



**T.fus** =197-199 °C, **Rdt** = 79 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676 (NH-C=O), 1645 (C=O), 1590 (C=C); **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.03-7.81 (m, 8H, Ar), 7.79 (d, *J*=15.6, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7.45 (d, *J*=15.6, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 2.39 (s, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 189.3 (C=O), 168.4 (N-C=O), 144.9-120.9 (C, CH), 25.1(CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

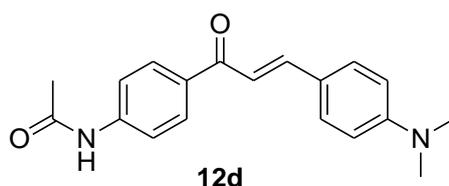
**(E) -N-[4-(3-(4-méthoxyphényl) acryloyl) phényl] acétamide 12c**



**T.fus** = 206-207 °C, **Rdt** = 84 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1668 (NH-C=O), 1597 (C=O), 1532 (C=C); **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.02-7.82 (m, 8H, Ar), 7.73 (d, *J*=15.6, 1H, H $\beta$ ), 7.41 (d, *J*=15.6, 1H, H $\alpha$ ), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.6 (s<sub>L</sub>, 1H, NH); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 188.1 (C=O), 168.7 (N-C=O), 144.7-119.1 (C, CH), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>).

**(E) -N-[4-(3-(4-diméthylamino) phényl) acryloyl] phényl) acétamide 12d**



**T.fus** = 151-154 °C, **Rdt** = 72 %

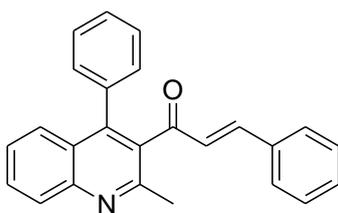
**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1684 (NH-C=O), 1646 (C=O), 1597 (C=C); **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.08-7.69 (m, 8H, Ar), 7.62 (d, *J*=15.6, 1H, H $\beta$ ), 7.59 (d, *J*=15.6, 1H, H $\alpha$ ), 2.96 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 189.0 (C=O), 168.9 (N-C=O), 145-6-120.4 (C, CH), 39.5 (N-CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>).

#### **V.4. Synthèse des dérivés de 1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-arylprop-2-én-1-one 13**

##### **Procédure générale :**

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 5 ml d'éthanol 95 % et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de dérivé du benzaldéhyde et 1.0 eq. de dérivé de 3-acétylquinoléine (2.61mmol). Puis le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH = 1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans l'éthanol.

**(E)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one 13a**

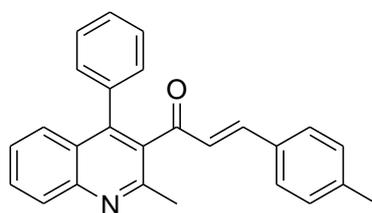


**13a**

**T.fus** = 178-180°C, **Rdt** = 80 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 1649, 1618, 1574, 1484; **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.10 (d, *J*=8.7, 1H, H-Ar), 7.76-7.59 (m, 3H, H-Ar), 7.48-7.25 (m, 10H, H-Ar), 7.02 (d, *J*=16.1, 1H, H $\beta$ ), 6.48 (d, *J*=16.1, 1H, H $\alpha$ ), 2.69 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 195.2 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 22.4 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-méthylphényl) prop-2-én-1-one 13b**

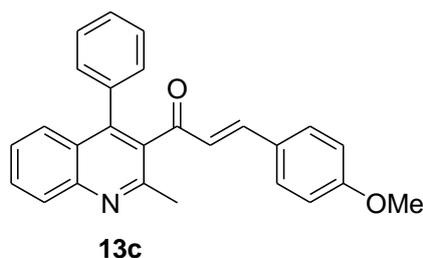


**13b**

**T.fus** = 168-170°C, **Rdt** = 78 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676, 1652, 1642; **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.10 (d, *J*=8.6, 1H, H-Ar), 7.78-7.58 (m, 3H, H-Ar), 7.48-7.25 (m, 8H, H-Ar, H $\beta$ ), 7.16 (d, *J*=7.9, 1H, H-Ar), 7.09 (d, *J*=7.9, 1H, H-Ar), 6.48 (d, *J*=15.9, 1H, H $\alpha$ ), 2.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 204.5 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

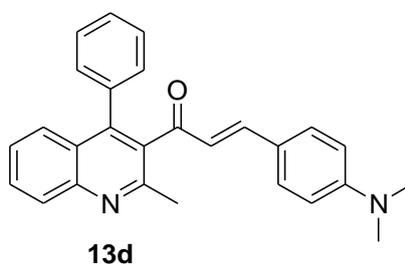
**(E)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-méthoxyphényl) prop-2-én-1-one 13c**



**T.fus** = 150-152°C, **Rdt** = 68 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969, 1685, 1648, 1641 ; **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.09 (d, *J*=8.2, 1H, H-Ar), 7.74-7.57 (m, 3H, H-Ar), 7.45-7.26 (m, 8H, H-Ar), 6.97 (d, *J*=16.1, 1H, H $\beta$ ), 6.78 (d, *J*=9.0, 1H, H-Ar), 6.37 (d, *J*=16.1, 1H, H $\alpha$ ), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 195.2 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>).

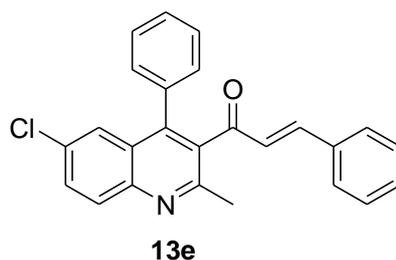
**(E)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-(diméthylamino)phényl)prop-2-én-1-one**  
**13d**



**T.fus** = 179-181°C, **Rdt** = 78 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1436, 1372; **RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.10 (d, *J*=8.3, 1H, H-Ar), 7.75-7.64 (m, 3H, H-Ar), 7.54-7.14 (m, 8H, H-Ar), 6.90 (d, *J*=16.2, 1H, H $\beta$ ), 6.50 (d, *J*=8.3, 1H, H-Ar), 6.32 (d, *J*=16.2, 1H, H $\alpha$ ), 2.72 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; **RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$  ppm): 204.2 (C=O), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 32.1 (N-CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>).

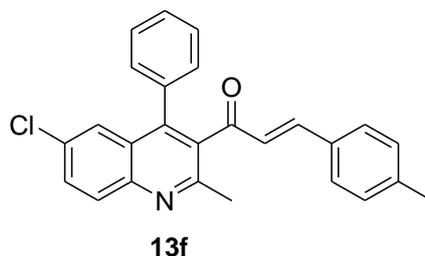
**(E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one 13e**



**T.fus** = 156-158°C, **Rdt** = 70 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 1649, 1618, 1574 ; **RMN** <sup>1</sup>H (δ ppm, *J* Hz): 8.10 (d, *J*= 8.3, 1H, H-Ar), 7.64-7.21 (m, 12H, H-Ar), 7.55 (d, *J*=16.1, 1H, Hβ), 6.91 (d, *J*=16.1, 1H, Hα), 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (δ ppm): 195.2 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 22.4 (CH<sub>3</sub>).

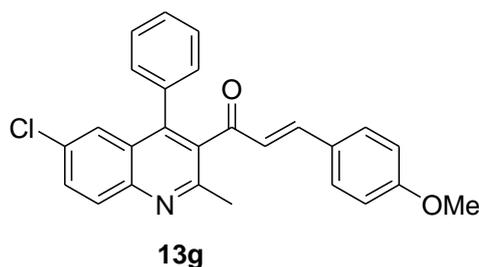
**(E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-méthylphényl)prop-2-én-1-one 13f**



**T.fus** = 158-160°C, **Rdt** = 72 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969, 1644, 1587, 1563, 1526, 1436, 1372, 780; **RMN** <sup>1</sup>H (δ ppm, *J* Hz): 8.02 (d, *J*=8.0, 1H, H-Ar), 7.95 (d, *J*=9.0, 1H, H-Ar), 7.70-7.07 (m, 8H, H-Ar), 6.98 (d, *J*=16.2, 1H, Hβ), 6.85 (d, *J*=7.7, 1H, H-Ar), 6.48 (d, *J*=9.4, 1H, H-Ar), 6.45 (d, *J* = 15.3, 1H, Hα), 2.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (δ ppm): 204.2 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

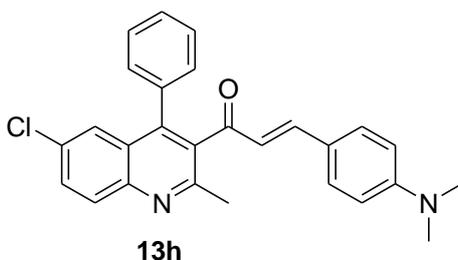
**(E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-én-1-one**  
**13g**



**T.fus** = 152-154°C, **Rdt** = 67 %

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2969, 1644, 1587, 1563, 1526, 1436, 1372, 703; **RMN** <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, *J* Hz) : 8.04 (d, *J*=8.3, 1H, H-Ar), 6.97 (d, *J*=15.8, 1H, H $\beta$ ), 6.78 (d, *J*= 8.5, 1H, H-Ar), 6.47 (d, *J*=15.8, 1H, H $\alpha$ ), 7.78-7.26 (m, 9H, H-Ar), 7.82 (d, *J*=8.5, 1H, H-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm): 198.4 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(4-(diméthylamino)phényl)prop-2-én-1-one**  
**13h**



**T.fus** = 242-244°C, **Rdt** = 75 %

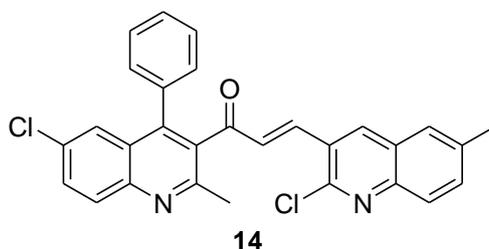
**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2974, 1644, 1587, 1563, 1526, 1436, 1372; **RMN** <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, *J* Hz): 8.01 (d, *J*=8.3, 1H, H-Ar), 7.80-7.22 (m, 8H, H-Ar), 7.16 (d, *J*=9.0, 1H, H-Ar), 6.90 (d, *J*=16.1, 1H, H $\beta$ ), 6.52 (d, *J*=8.3, 1H, H-Ar), 6.33 (d, *J*=16.1, 1H, H $\alpha$ ), 2.70 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm): 195.2 (CO), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 32.2 (N-CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

### V.5. Synthèse des dérivés de 1,3-diquinoléin-3-yl prop-2-en-1-one

#### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 5 mL d'éthanol 95 % et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine et 1.0 eq. de dérivé de 3-acétylquinoléine (2.61mmol). Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH = 1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre puis recristallisé dans l'éthanol.

#### (E)-1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one 14



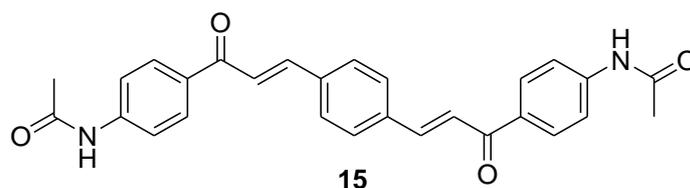
**T.fus** = 160-162°C, **Rdt** = 70 %

**IR v<sub>max</sub> (KBr)** (cm<sup>-1</sup>) = 1653 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 8.20 (s, 1H, H-Ar), 8.10-7.30 (m, 12H, H-Ar, Hβ), 6.70 (d, *J*=16.2, 1H, Hα), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 195.8 (CO), 162.5-125.0 (C, CH), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>).

### V.6. Synthèse de la bis-chalcone 15

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'éthanol 95% et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de téréphthalaldehyde et 2.0 équivalents de 4-acétamidoacétophénone (2.61mmol), ensuite le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange éthanol/diméthylformamide (1/1).

**(2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-(N-(4-(3-phénylacryloyl) acétamide)] 15**



**T.fus** > 260°C, **Rdt** = 70 %

**IR v<sub>max</sub> (KBr)** (cm<sup>-1</sup>) = 3296 (NH), 1676 (CO, amide), 1645 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 10.3 (s<sub>L</sub>, 2H, NH), 8.18-7.78 (m, 16H, H-Ar, H<sub>α</sub> et H<sub>β</sub>), 2.12 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 187.9 (CO), 169.4 (CO), 144.3 (C), 142.8 (CH<sub>β</sub>), 137.1 (C), 132.5 (C), 130.4 (2xCH), 129.7 (CH<sub>α</sub>), 123.4 (2xCH), 118.8 (2xCH), 24.6 (CH<sub>3</sub>).

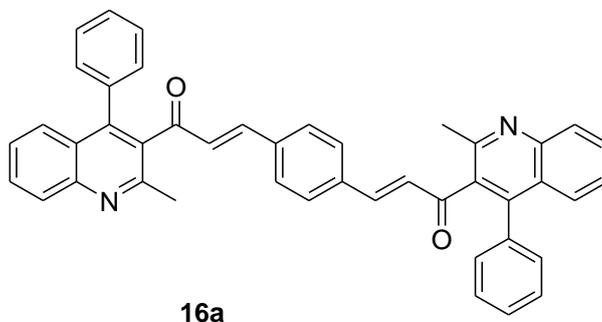
**V.6. Synthèse de la bis-chalcone quinoléique 16**

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'éthanol 95% et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de téréphthalaldehyde et 2.0 équivalents des dérivés de 3-acétyl quinoléine (2.61mmol), ensuite le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé.

**(2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phénylène)bis[1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-prop-2-én-1-one]**

**16a**

Ce produit recristallisé dans un mélange binaire acétate d'éthyle/chloroforme (1/1).

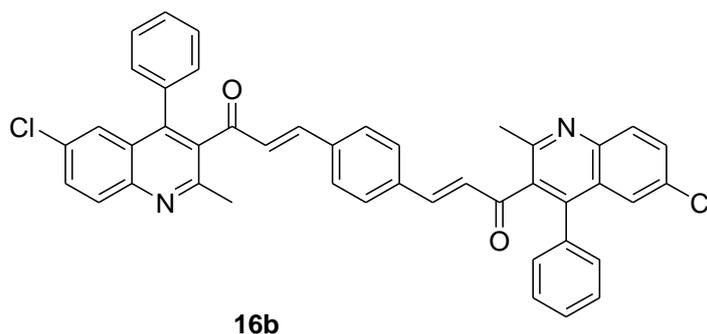


**T.fus** > 260°C, **Rdt** = 84 %

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1631.7 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.26 (d,  $J=8.2$ , 2H, H-8), 7.80-7.20 (m, 20H, H-Ar), 7.10 (d,  $J=16.2$ , 2H, H $\beta$ ), 6.68 (d,  $J=16.2$ , 2H, H $\alpha$ ), 2.80 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 195.8 (CO), 156.5-125.0 (C, CH), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2E, 2'E)- 3,3'-(1,4-phenylene)bis[1-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)]prop-2-én-1-one** **16b**

Ce produit récrystallisé dans un mélange binaire acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1).



**T.fus** = 156-158°C, **Rdt** = 75 %

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1631.7 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.10 (d,  $J=8.2$ , 2H, H-Ar), 7.80-7.20 (m, 18H, H-Ar), 7.10 (d,  $J=16.2$ , 2H, H $\beta$ ), 6.58 (d,  $J=16.2$ , 2H, H $\alpha$ ), 2.70 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 195.8 (CO), 156.5-125.0 (C, CH), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ).

# **CHAPITRE 3**

**PREPARATION DE DERIVES DE PYRAZOLINE  
ET BIS-PYRAZOLINE QUINOLEIQUE PAR  
REACTION DE CONDENSATION**

## I. Introduction

Les pyrazolines sont des hétérocycles insaturés à 5 chaînons possédant trois atomes de carbone et deux atomes d'azote adjacents. Les pyrazolines, sont classés parmi les alcaloïdes, mais ils restent rares dans la nature.<sup>137</sup> Le terme "pyrazoline" a été donné à cette classe de composés par Ludwig Knorr en 1883. En 1959, la première pyrazoline naturelle, la 1-pyrazolinyllalanine, a été isolée à partir de graines de pastèques. Les composés structurellement apparentés à la pyrazoline sont sa forme oxydée, le pyrazole **3.1**, et réduite, la pyrazolidine **3.5**. On distingue trois types des pyrazolines : 1-pyrazoline **3.2**, 2-pyrazoline **3.3** et 3-pyrazoline **3.4**. (Figure 3.1)

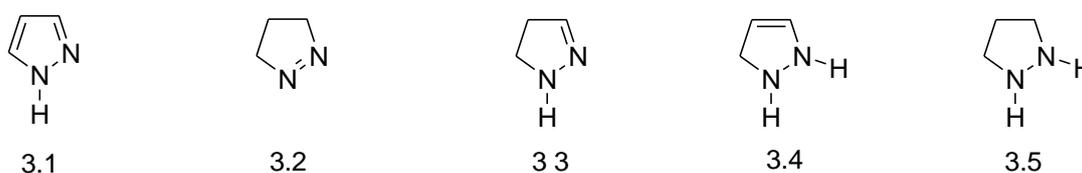


Figure 3.1

Les structures chimiques contenant le noyau pyrazoline ont attiré l'attention des chimistes de puis fort longtemps. La phénazone ou *antipyrine* **3.6**, préparée en 1883 par L. Knorr fut pendant des années employé comme substitut de la quinine pour ses vertus analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Elle fut remplacée quelques années plus tard par l'amidopyridine **3.7** qui présenta des propriétés antipyrétiques supérieures. L'Antipyrine demeura le médicament le plus utilisé au monde, malgré quelques effets secondaires confirmés (nausées, vomissements...), jusqu'à ce que l'aspirine la détrônât dans les premières années du XX<sup>ème</sup> siècle.

Certains produits appartenant à cette classe de composés hétérocycliques un intérêt biologique remarquable et sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme antibactériens, agents anti-inflammatoires, des anti-tumoraux et autres...<sup>138</sup>

Dans ce chapitre, nous citerons quelques dérivés de la pyrazoline ayant une activité biologique, et les méthodes de synthèses les plus utilisées qui seront suivis par un exposé des résultats obtenus.

<sup>137</sup> T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications" Wiley-VCH, 2<sup>nd</sup> edition; **2003**, p.19

<sup>138</sup> (a) A. M. Asiri, S. A. Khan, *Molecules*, **2011**, *16*, 523-531. (b) M. E. Shiman, M. Abdelaziz, I. M. Aly, H. H. Farag, M. A. Morsi, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3068. (c) Z. Ozdemir, H. B. Kandilet, B. Gumusxel, U. Calisx, A. A. Bilgin, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *43*, 373-379. d) S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar, H. Gupta; *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, **2009**, *4*, 154-163.

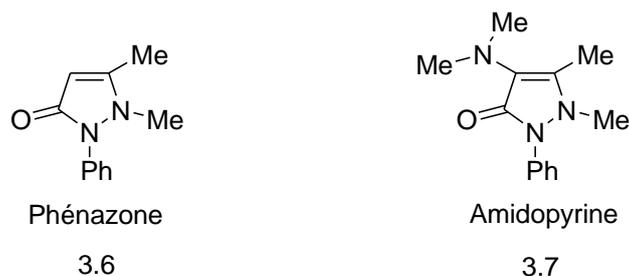


Figure 3.2

## II. Travaux antérieurs relatifs aux pyrazolines :

### II. 1. Intérêt des dérivés de pyrazoline: quelques exemples

La pyrazoline constituée le squelette de base d'une large variété de composés hétérocycliques naturels ou synthétiques qui ont démontré une efficacité biologique élevée dans le traitement de différentes maladies.

F. Chimenti et coll.<sup>139</sup> ont montré que des dérivés de 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazolines **3.8** possèdent un pouvoir bactéricide envers certaines souches bactériennes et notamment un effet sélectif *in vitro* envers les bactéries *Helicobacter pylori*. Les dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines **3.9** possèdent également une activité antibactérienne.<sup>140</sup> (Figure 3.3)



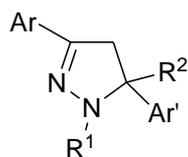
Figure 3.3

Des β-alkyle pyrazolines tel les 3,5-diaryl-5-alkyl-4,5-dihydropyrazoles **3.10** (Figure 3.4) synthétisés par C. D. Cox et coll.<sup>141</sup> présentent des propriétés inhibitrices contre les kinases mitotiques qui sont essentiels à la formation du fuseau mitotique.

<sup>139</sup> F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603-607.

<sup>140</sup> M. A. Rahman, A. A. Siddiqui; *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, *2*, 165-175.

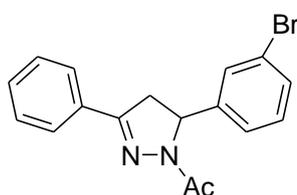
<sup>141</sup> C. D. Cox, M. J. Breslin, B. J. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489-1493.



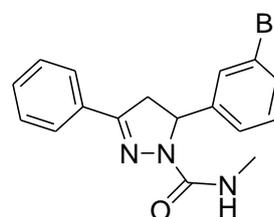
3.10

Figure 3.4

K. S. Nimavat et coll.<sup>142</sup> ont procédé à la synthèse et à l'évaluation de l'activité anti-microbienne, anti-cancer et anti-tuberculose, de nouvelles séries de 1-substitué-3,5-diaryl-2-pyrazoline. Les composés les plus actifs sont le 1-acétyl-3-aryl-5-(3-bromophényl)-2-pyrazoline **3.11** et le 1-acétamido-3-aryl-5-(3-bromophényl)-2-pyrazoline **3.12**. (Figure 3.5).



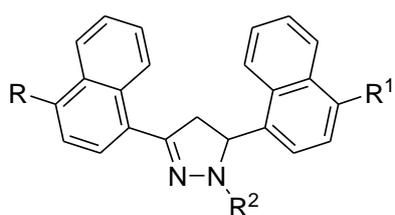
3.11



3.12

Figure 3.5

D. Azarifar et coll.<sup>143</sup> ont synthétisé et étudié l'effet anti-microbienne des dérivés de 1-substitué-3,5-dinaphthyl-2-pyrazolines **3.13**. (Figure 3.6)



3.13

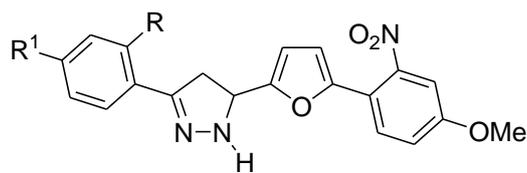
R = H, Me, OMe, Cl, OH...  
 R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, Cl, OH...  
 R<sup>2</sup> = H, Ph

Figure 3.6

Des dérivés de 3-aryl-5-(5'-aryl fur-2'-yl)-1H-2-pyrazoline **3.14** ont montré diverses activités biologiques. En plus de leur pouvoir anti-microbien, ces composés (Figure 3.7) possèdent une activité anthelminthique et également une action analgésique.<sup>144</sup>

<sup>142</sup> K. S. Nimavat, K. H. Popat, H. S. KH, Joshi, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 225-228.

<sup>143</sup> D. Azarifar, M. Shaebanzadeh, *Molecules*, **2002**, *7*, 885-895.



3.14

Figure 3.7

M. Ankiwala et coll.<sup>145</sup> ont décrit la synthèse et l'activité antibactérienne d'une nouvelle série de 3-aryl-1-phényl-5-(fur-2'-yl)-2-pyrazoline **3.15** et de 3-aryl-1-phényl-5-(3'-fur-2''-yl)phényl)-2-pyrazoline **3.16**. (Figure 3.8)

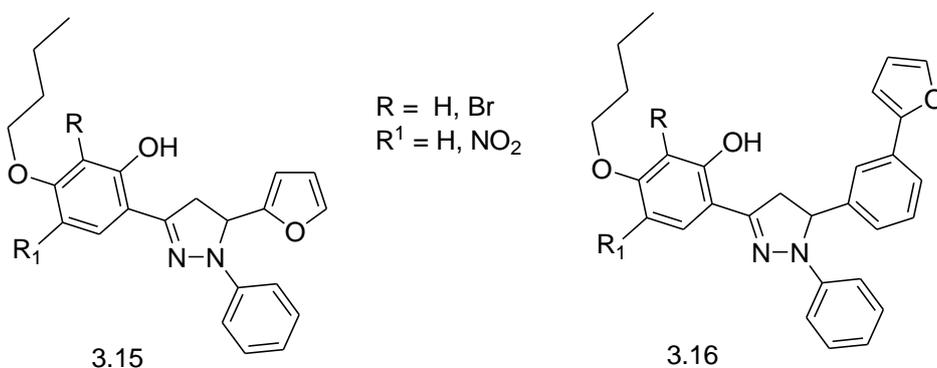
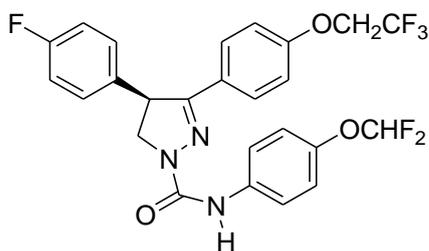


Figure 3.8

Parmi les 2-pyrazolines bioactifs nous citerons également l'énantiomère (-)- (4S)-4,5-dihydropyrazole **3.17** (Figure 3.9) qui est un insecticide.<sup>146</sup>



3.17

Figure 3.9

<sup>144</sup> B. S. Holla, B. Veerendra, M. K. Shivananda, K. P. Latha and V. P. Vaidya, *Indian. J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 385-386.

<sup>145</sup> M. D. Ankiwala, M. V. Hathi. *Indian J. Heterocycl. Chem* **1996**, *5*, 229-230. b) M. D. Ankiwala, H. B. Naik, *J. Inst. Chemists*, **1989**, *61*, 176-178. c) M. D. Ankiwala, H. B. Naik, *J. Inst. Chemists*, **1988**, *60*, 235-236.

<sup>146</sup> A. Bosum-Dybus, H. Neh, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 823.

Les 4,5-dihydropyrazoles porteurs d'un groupement oxo en position 5, les pyrazolones, sont d'importants produits pharmaceutiques. Le Métamizole **3.18** est un puissant analgésique et la Muzolimine **3.19** possède des propriétés diurétiques et anti-hypertensives.<sup>147</sup>

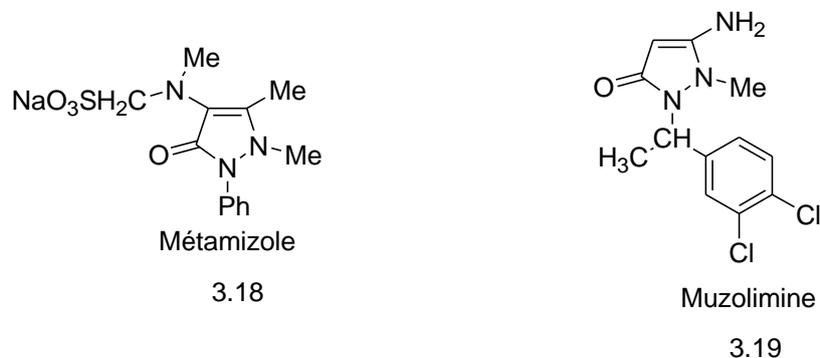


Figure 3.10

D'autres pyrazolines associés à un noyau quinoléique synthétisés par F. Bharmal et coll.<sup>148</sup> (composés **3.20** et **3.21**) ont prouvé leurs efficacité en tant que bactéricides et antifongiques (Figure 3.11). Certains d'entre eux sont utilisés dans le traitement des infections urinaires.

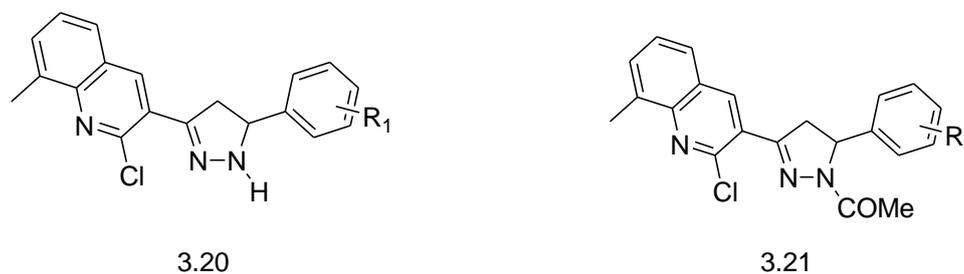


Figure 3.11

## II. 2. Méthodes de préparation des pyrazolines: quelques exemples

Les 2-pyrazolines ou 4,5-dihydro-2-pyrazoles **3.23** sont des pyrazoles partiellement insaturés qui sont obtenues généralement par une voie de synthèse typique qui consiste en la cyclocondensation d'alkyl ou arylhydrazine avec des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées **3.22**.

<sup>147</sup> T. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und is Charakterisierung von Arzneistoffen*, Ed.Thieme, Stuttgart, **1986**, p 137.

<sup>148</sup> F. Bharmal, D. Kaner iya, H. Parekh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *12*, 21-24.

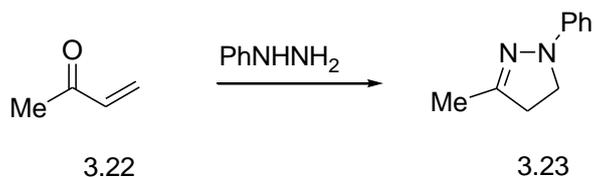


Schéma 3.1

La méthode la plus courante pour la préparation de 3,5-diaryl-2-pyrazolines est la réaction de condensation de dérivés d'hydrazine avec des chalcones. Ces cétones  $\alpha$ -éthyléniques **3.22** réagissent avec l'hydrazine (arylhazine) au reflux de l'éthanol pour donner des 3,5-diaryl-1*H*-2-pyrazoline **3.23** (1,3,5-triaryl-2-pyrazoline **3.24**) correspondants avec de bons rendements.<sup>149</sup> (Schéma 3.2)

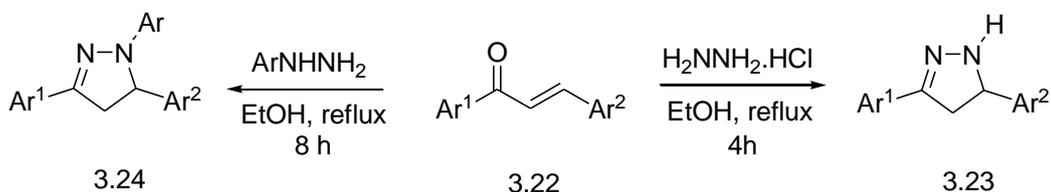


Schéma 3.2

Une synthèse efficace de 3,5-diarylpyrazolines **3.25** selon une séquence domino d'aza-Michael-cyclocondensation,<sup>150</sup> a été réalisée en présence de bases fortes de type guanidine. Cette méthodologie a également été développée en version énantiosélective sous catalyse par transfert de phase.<sup>151</sup> (Schéma 3.3)

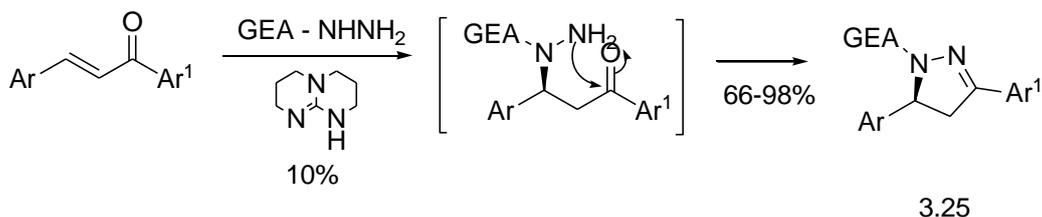


Schéma 3.3

<sup>149</sup> (a) V. M. Patel, K. R. Desai, *ARKIVOC*, **2004**, 123-129. (b) Z. Y. Lu, W. G. Zhu, Q. Jiang, M. G. Xie, *Chinese Chem. Lett.* **1999**, *10*, 679-682.

<sup>150</sup> J. F. Brière, S. Oudeyer, V. Levacher, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3648.

<sup>151</sup> J. F. Brière, S. Oudeyer, V. Levacher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 7072-7075.

Récemment N. Srinath et coll.<sup>152</sup> ont préparé une série hybride 3-aryle-2-pyrazoline-5-hétérocycle **3.27** par condensation de systèmes arylhétérocycle- $\alpha,\beta$ -insaturés (chalcones) **3.26** avec la phénylhydrazine à reflux dans l'éthanol. (Schéma 3.4)

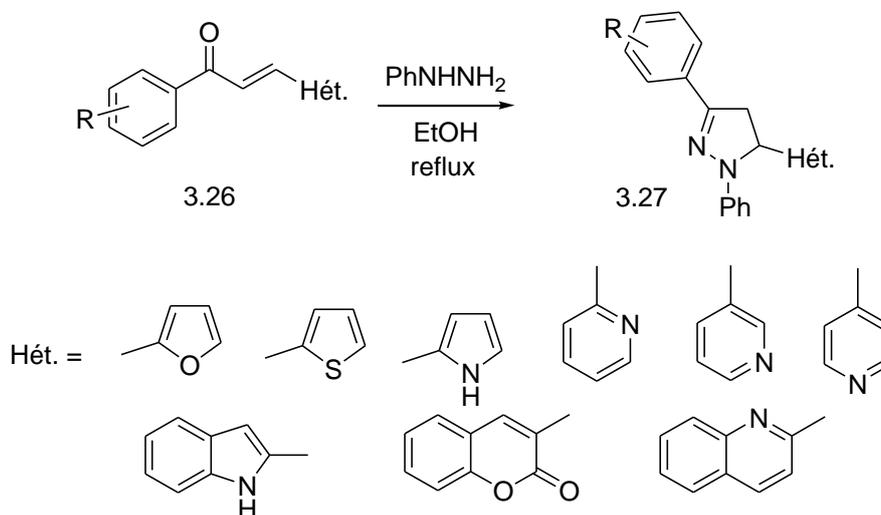


Schéma 3.4

Le dérivé de l'imidazole **3.28** tétrasubstitué et porteur d'une fonction aldéhyde en position 2 réagit avec la phénylhydrazine selon la méthode décrite par Lokanatha et col.<sup>153</sup> pour former la phénylhydrazone **3.29** correspondante. La réaction d'addition-cyclisation de dérivés vinyliques qui s'en suit, conduit, au reflux de l'éthanol, à la formation de dérivés de 4,5-dihydro-3-(imidazole substitué)-5-disubstitué-1-phenyl-1H-pyrazoline **3.30** avec de bons rendements.<sup>153</sup> (Schéma 3.5)

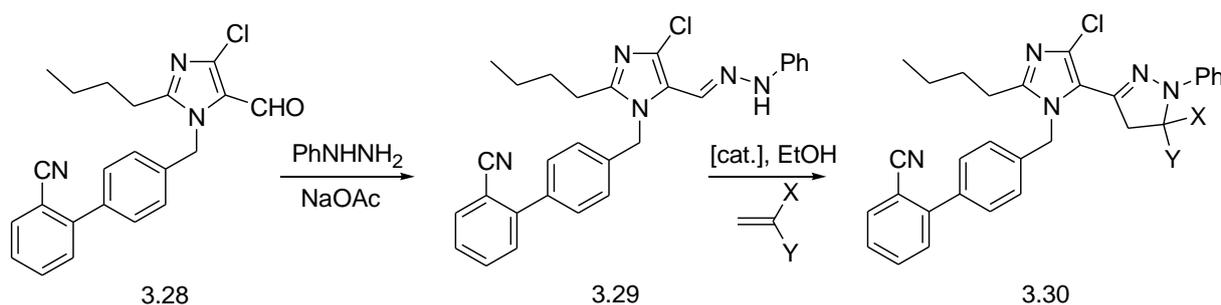


Schéma 3.5

<sup>152</sup> N. Srinath, Y. R. Prasad, K. Mukkanti, *Int. J. Current Pharm. Res.* **2011**, 3, 1.

<sup>153</sup> B. Jayashankara, K. M. Lokanatharai, *E-J. Chem.* **2008**, 5, 309-315.

D'autres méthodes de synthèse des 2-pyrazolines **3.33** ne faisant pas intervenir les chalcones ont été développées. Parmi elles, l'addition d'acrylate de méthyle (ou éthyle) en présence de triéthylamine sur l'intermédiaire formé *in situ* **3.32** à partir de bromure d'hydrazonoyle **3.31**.<sup>154</sup> (Schéma 3.6)

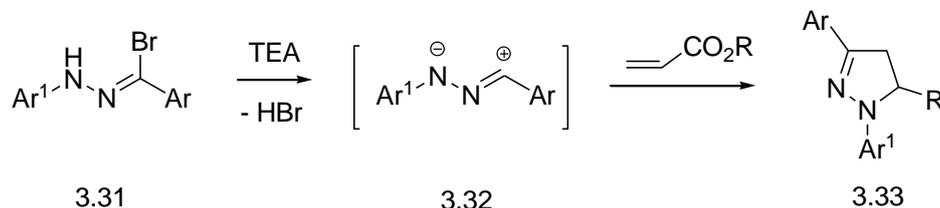


Schéma 3.6

B. Kalluraya et coll.<sup>155</sup> ont préparé une série 2-pyrazoline quinoléinique **3.36** par la condensation de cétones  $\alpha$ -éthyléniques (chalcones) **3.34** avec le 2-[(quinoléin-8-yl)oxy] acétohydrazide **3.35**, en présence d'acide acétique. (Schéma 3.7)

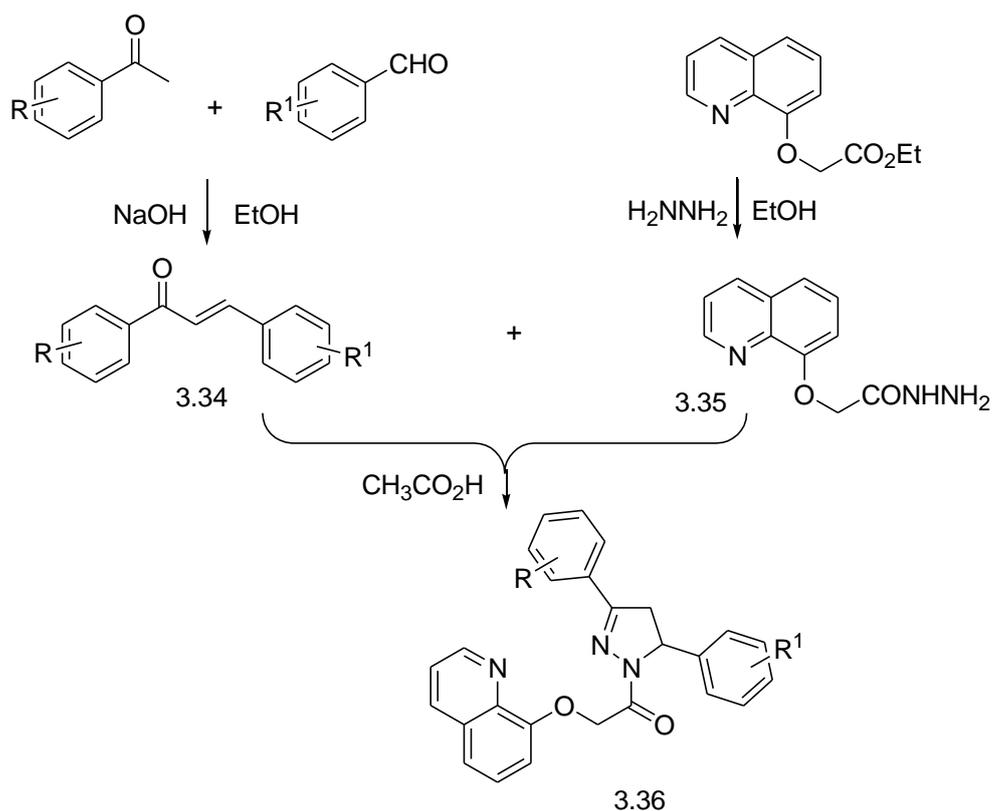


Schéma 3.7

<sup>154</sup> N. M. Abunada, H. M. Hassaneen, N. G. Kandile, O. A. Miqdad, *Molecules*, **2008**, *13*, 1011-1024.

<sup>155</sup> S. K. Chaitanya, K. B. Ishwar, S. Revanna, D. Satyanarayana, B. Kalluraya, *J. Indian Council Chem.* **2009**, *26*, 37-40.

Une méthode simple et efficace rapportée par S.D Cox et coll.<sup>137</sup> consiste à préparer en deux étapes, des 2-pyrazolines  $\beta$ -alkylés **3.38** à partir de l'amine de Weinreb **3.37**. (Schéma 3.8).

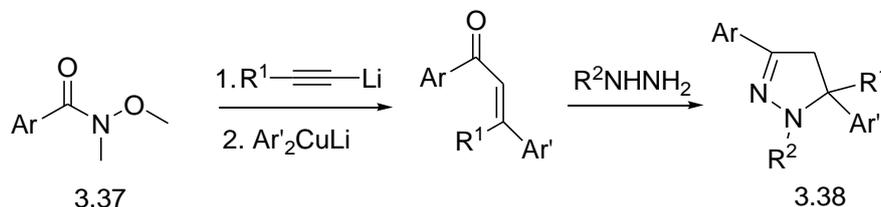


Schéma 3.8

Nous terminerons cet aperçu par la préparation de 2-pyrazolines quinoléiniques **3.40** par A. Kedjadja<sup>84a</sup> d'une part, et par Y. B. Vibhute<sup>156</sup> d'autre part, par condensation de l'hydrazine avec les chalcones quinoléiniques **3.39** au reflux de l'éthanol. (Schéma 3.9)

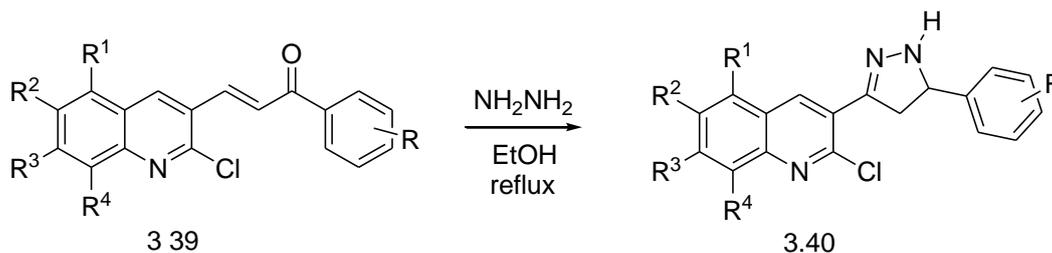


Schéma 3.9

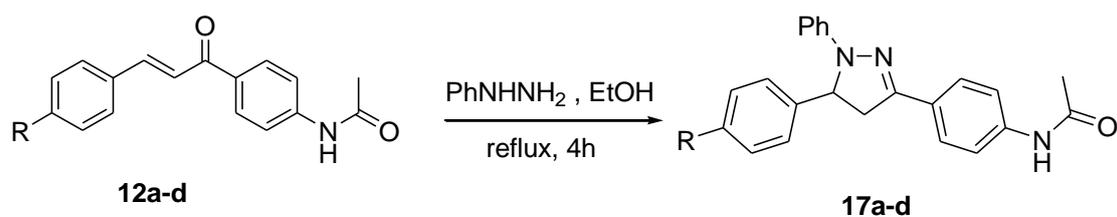
### III. Résultats et discussions

La synthèse de dérivés de la 2-pyrazoline a été réalisée selon la méthode classique qui est de mise en œuvre simple et facile. C'est une réaction d'addition-cyclisation de dérivés d'hydrazine à des composés carbonyles  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés fonctionnalisés (chalcones).

#### III.1 Préparation de dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline

La condensation des chalcones **12a-d** avec la phénylhydrazine au reflux dans l'éthanol pendant 4 heures, conduit aux dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline **17a-d** correspondants avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma 3.10) et les résultats résumés dans le tableau ci-dessous:

<sup>156</sup> S. S. Mokle, A. Y. Vibhute, S. V. Khansole, S. B. Zangade, Y. B. Vibhute; *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. (RJPBCS)*, **2010**, *1*, 631.



**Tableau 3.1 : Dérivés de pyrazolines 17a-d préparés.**

pyrazolines	R	Rdt%*	T <sub>fus.</sub> °C
<b>17a</b>	H	68	142
<b>17b</b>	Me	63	186
<b>17c</b>	OMe	74	204
<b>17d</b>	N(Me) <sub>2</sub>	65	151

\* Rendement en produit pur

Les structures des composés préparés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C).

► **Spectroscopie IR** : Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande intense et fine dans l'intervalle 1668-1666 cm<sup>-1</sup> caractéristique du groupement carbonyle  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de la fonction amide. Une bande de fréquence 1612-1618 cm<sup>-1</sup> correspondant à la présence de la liaison C=N du noyau pyrazoline et une bande large vers 3200 cm<sup>-1</sup> attribué à la vibration  $\nu$  NH.

► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : L'analyse des spectres RMN<sup>1</sup>H montrent sans ambiguïté les signaux attendus. Un signal singulet d'intégration 3H attribué aux protons du méthyle en  $\alpha$  du CO qui résonne à champ fort à 2.25 ppm. Les protons H-4' du noyau pyrazoline apparaissent dans l'intervalle 3.87-3.13 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage géminale  $J_{\text{gem}}$  de l'ordre de 17 Hz, et vicinale variable  $J_{\text{vic.}} = [12.3-5.8]$  Hz. Le proton H-5 vicinale, donne un signal à champ moyen vers 5.28 ppm, sous forme de doublet dédoublé avec les mêmes constantes de couplage. Dans la même zone (5.00-4.92 ppm) on observe un singulet large attribué au proton porté par l'azote. Les déplacements chimiques des protons aromatiques apparaissent à champ faible entre 7.70 et 7.00 ppm sous forme d'un multiplet pour la plupart. Les protons du groupement méthoxyle résonnent, comme attendu, à 3.85 ppm, ceux des groupements méthyles liés à l'azote à 2.96 ppm, et les protons des autres méthyles résonnent dans l'intervalle [2.38-2.23] ppm, sous forme de singulet d'intégration 3H.

► **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de ces composés présentent à champ fort et moyen des signaux entre 40.1 et 17.7 ppm correspondant aux carbones des groupements méthyle primaires et secondaires hybridés  $\text{sp}^3$ . Le carbone tertiaire hybridé  $\text{sp}^3$  du cycle pyrazoline résonne à 52.4 ppm. Les autres carbones secondaires et tertiaires hybridés  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}$  des noyaux aromatiques et de la pyrazoline apparaissent dans la zone habituelle entre 154.5 et 105.0 ppm. Les carbones de la fonction amide (N-CO) résonnent dans la zone de champ faible entre 172.4 et 168.2 ppm.

### III.2 Préparation des dérivés de 3-quinoléinyl-2-pyrazoline

La même réaction appliquée aux dérivés de (*E*)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phényl prop-2-énone **13a** et **13b**, mais au reflux de l'acide propanoïque, conduit aux pyrazolines N-acylées correspondantes **18a** et **18b** avec des rendements satisfaisants. (Schéma 3.11)

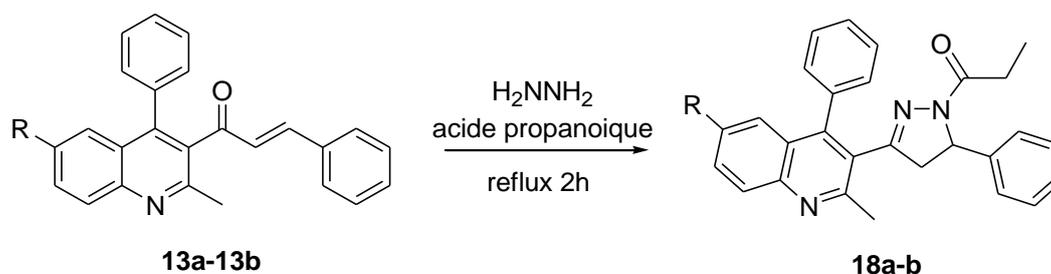


Schéma 3.11

**Tableau 3.2 : Dérivés de pyrazolines 18a-b préparés.**

Pyrazolines	R	Rdt%*	T.fus
<b>18a</b>	H	72	210-212°C
<b>18b</b>	Cl	68	-

\* Rendement en produit pur

Les deux composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN $^1\text{H}$  et RMN $^{13}\text{C}$ ) et leurs structures sont conformes à celles attendues.

► **Spectroscopie IR** : Les deux composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande intense et fine à  $1666.8\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement carbonyle  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de la fonction amide et une bande d'absorption à  $1618\text{ cm}^{-1}$  attribuée à la présence de la liaison  $\text{C}=\text{N}$  du noyau pyrazoline.

► **Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$**  : Les spectres RMN $^1\text{H}$  présentent les signaux suivant : à champ fort un triplet avec une constante de couplage de l'ordre de 7.6 Hz d'intégration 3H à 1.18 pour **18a** et 1.14 ppm pour **18b**, couplés à un quadruplet d'intégration 2H qui résonne à 2.73 (2.60 pour **18b**) ppm et attribués respectivement aux protons du méthyle et du méthylène adjacent de la chaîne propyle.

Un singulet d'intégration 3H apparaît, respectivement pour les composés **18a** et **18b**, à 2.82 ppm et 2.60 ppm qui est attribué au méthyle lié au noyau quinoléine. Les protons du noyau pyrazoline résonnent dans la zone attendue, les protons H-4' et H-4 apparaissent dans l'intervalle à respectivement 3.44 et 3.87 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage  $J_{\text{gem}} \approx 18$  Hz, et un  $J$  vicinal de l'ordre de 5.1 et 5.8 Hz pour H-4' et 12.0 et 11.6 Hz pour H-4. Le proton porté par le carbone adjacent H-5 sort à 5.35 ppm pour **18a** et à 5.28 ppm pour **18b**, sous forme de doublet dédoublé avec les mêmes constantes  $J=12$  (11.8) Hz et  $J=5.1$  (5.8) Hz.

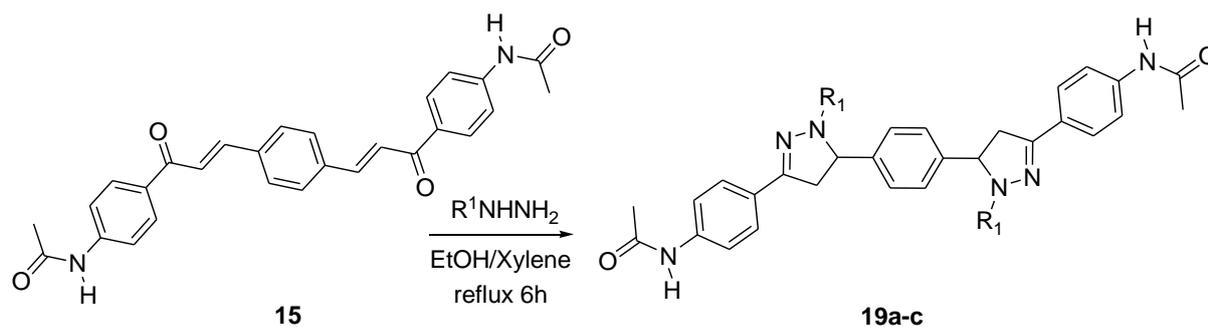
Les déplacements chimiques des protons quinoléiques et des groupements phényles résonnent dans la zone attendue entre 8.80 et 6.84 ppm sous forme de multiplets. On signalera que le proton H-8 du noyau quinolyle résonne à champ faible vers 8.15 ppm l'intervalle sous forme d'un signal doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 8 Hz.

► **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **18a** et **18b** montrent dans la zone à champ fort, les signaux attribués aux carbones hybridés  $\text{sp}^3$  entre 34.1 et 9.2 ppm. Les carbones de l'hétérocycle pyrazoline sortent à [46.5-40.1] ppm et [59.6-52.4] ppm pour C-4 et C-5 respectivement et vers 156 ppm pour C-3.

Les autres carbones secondaires et tertiaires des carbones hybridés  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}$  apparaissent dans la zone attendue entre 153 et 124 ppm, le carbone du carbonyle (CO) résonne vers 172 ppm.

### III.3 Préparation des dérivés de bis-2-pyrazoline fonctionnalisés

La bis-chalcone **15**, préparée précédemment (chapitre 2), réagit avec les dérivés d'hydrazine au reflux d'un mélange éthanol/xylène pendant 6 heures, pour conduire à la formation des bis-pyrazolines **19a-c**, avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (Schéma 3.12), et les résultats résumés dans le tableau ci-dessous.



**Tableau 3.3 : Dérivés de bis-pyrazolines 3. 3 a-c préparés.**

Bis-chalcone	R <sup>1</sup>	Rdt%*	T.fus °C
<b>19a</b>	H	87	>260°C
<b>19b</b>	Ph	81	>260°C
<b>19c</b>	2,4-dinitrophényle	76	>260°C

\* Rendement en produit pur

Les structures des composés préparés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C) et sont conformes à celles proposées.

► **Spectroscopie IR** : Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande intense et fine dans l'intervalle 1668-1666 cm<sup>-1</sup> caractéristique du groupement carbonyle  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de la fonction amide et une autre bande de fréquence vers 3200-3300 cm<sup>-1</sup> correspondant à la présence de liaison N-H.

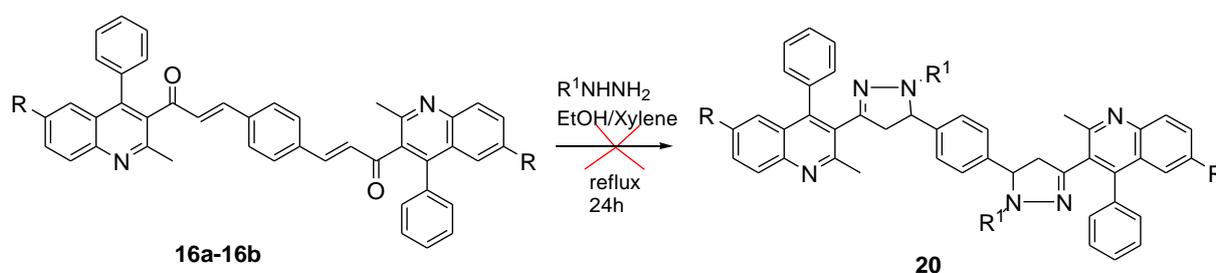
► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : Les spectres RMN<sup>1</sup>H montrent un signal singulet d'intégration 3H à 2.25 ppm attribué au méthyle de l'acétamide, les protons H-4' et H-4 du cycle pyrazoline apparaissent à 3.14 et 3.80 ppm respectivement sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage  $J_{\text{gem}}=17$  Hz,  $J_{\text{vic}}$  de l'ordre de 12.3 et 7.2 Hz. Le proton du carbone adjacent H-5 sort 5.30 ppm avec les mêmes constantes  $J= 12.3$  et 7.2 Hz. Le proton porté par l'azote de la fonction amide résonne à 5.00 ppm sous forme d'un singulet large d'intégration 2H. Les déplacements chimiques des protons aromatiques apparaissent à champ faible entre 7.80 et 7.20 ppm sous forme de multiplets et le proton de l'azote de la pyrazoline du composé **19a** sort à 8.90 ppm sous forme d'un singulet large. On notera que l'intégration se trouve dédoublée du fait de la symétrie de la molécule.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : En RMN du carbone-13, on observe sur les spectres, les signaux suivant: à champ fort un signal à 17.8 ppm correspondant au carbone du méthyle de

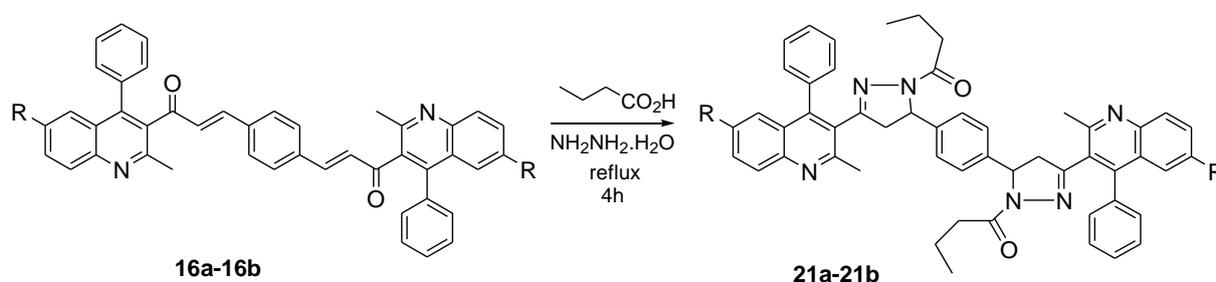
l'acétamide, le carbone secondaire de l'hétérocycle donne un signal à 40.1 ppm et le carbone tertiaire sort à 52.4 ppm. Les autres carbones secondaires et tertiaires hybridés  $sp^2$  des phényles apparaissent dans la zone habituelle entre 134 et 110 ppm, le carbone hybridé  $sp^2$  de l'hétérocycle résonne à 152.8 ppm alors que le carbone de la fonction amide donne un signal à 168.2 ppm.

### III.4 Préparation des dérivés de bis-2-pyrazoline quinoléiques **21**

Tous nos essais de condensation des dérivés de bis-chalcone quinoléique **16a-16b** avec les dérivés d'hydrazine au reflux du mélange binaire éthanol/xylène, pour obtenir des Bis-pyrazolines quinoléique **20**, quelque soit le temps de réaction (4, 8, 12 et 24 heures), ont malheureusement échoué. On ne constate aucune évolution de la réaction et on récupère les produits de départ essentiellement. (Schéma 3.13)



Dans le même objectif, nous avons alors fait réagir les bis-chalcones **16a-16b** avec deux équivalents d'hydrazine hydrate mais au reflux de l'acide butanoïque pendant quatre heures. Les bis-pyrazoline quinoléique **21a-21b** sont obtenues avec un rendement en produit pur respectif de 78 et 66%. La réaction est exposée dans le schéma ci-dessous. (Schéma 3.14)



► **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H**: L'analyse des spectres en RMN du proton des deux composés montre beaucoup de similitudes pour les déplacements chimiques et les constantes de couplage. On notera également un dédoublement des intégrations du fait de la symétrie observée dans chacune des deux molécules. Le spectre du composé **21a** montre pour la chaîne alkyle : un signal triplet à 1.52 ppm avec une constante de couplage  $J=7.5$  Hz attribué aux protons du méthyle terminal, associé à un multiplet dans l'intervalle [3.33-3.16] ppm attribué aux protons du CH<sub>2</sub> central, et à 2,22 ppm un triplet dédoublé avec  $J\approx 7.5$  Hz, attribué aux protons du groupement méthylène en  $\alpha$  du carbonyle. Les protons du groupement méthyle en position 2 du noyau quinolyle sort à 3.36 ppm sous forme d'un singulet. Les protons du cycle pyrazoline résonnent dans la zone attendue, H-4' apparaît à 3.64 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage  $J_{gem.} = 18.4$  Hz,  $J_{vic.} = 12.0$  Hz, et H-4 à 2.98 ppm sous forme de doublet dédoublé avec des constants de couplage  $J_{gem} = 18.4$  Hz et  $J_{vic.} = 5.0$  Hz. Le proton H-5 vicinal sort à 5.86 ppm sous forme de doublet dédoublé avec les constantes de couplage  $J = 12.0$  et  $J = 5.0$  Hz.

Les déplacements chimiques des protons aromatiques (quinolyle et phényle) sortent sous forme de multiplets dans l'intervalle [8.07-7.79] ppm, avec une notation particulière pour le proton H-8 du noyau quinoléique qui sort sous forme de doublet à 8.66 ppm avec  $J=8.4$  Hz et ceux du proton H-7 qui sortent sous forme d'un triplet dédoublé à 8.28 ppm ( $J=8.3$  et 1.7). Les protons du phénylène sortent à 7.21 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 4H.

► **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C** : Les spectres RMN <sup>13</sup>C des **21a** et **21b** sont pratiquement similaires. Ils présentent à champ fort des signaux attribués aux carbones primaires et secondaires hybridés sp<sup>3</sup> dans l'intervalle [36.4-11.2], un signal à 46.3 et 40.1 ppm attribué au carbone du groupement méthylène de la pyrazoline de chacun des deux composés, et un autre signal pour le carbone tertiaire du même cycle dans l'intervalle [59.2-52.4] ppm. Les autres carbones secondaires et tertiaires hybridés sp<sup>2</sup> et sp du noyau quinoléique et du phénylène apparaissent dans la zone habituelle entre 155 et 105 ppm. Le carbone C-3 (sp<sup>2</sup>) de la pyrazoline sort à à champ faible vers 156 ppm alors que le carbone du carbonyle (CO) résonne vers 172 ppm.

## IV. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant l'intérêt des dérivés de pyrazoline et dont notamment quelques 2-pyrazolines quinoléiques utilisés dans le domaine médical et thérapeutique, ainsi que les méthodes de synthèse les plus significatives, rapportées dans la littérature.

Des dérivés de la 2-pyrazoline ont été préparés par une réaction d'addition-cyclisation de dérivés de l'hydrazine à des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés (chalcones). En effet nous avons préparé quelques composés dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline porteur d'un groupement acétamide sur le noyau aromatique (quatre (04) composés (**17a-d**), ou par introduction de groupement acyle sur l'azote de la pyrazoline (**18a** et **18b**) par addition concomitante d'acide propanoïque avec l'hydrazine, et trois (03) composés de bis-2-pyrazolines analogues (**19a-c**). L'addition de dérivés de l'hydrazine aux bis-chalcones **16** s'est révélé infructueuse (pas d'évolution de la réaction), en revanche, l'addition d'hydrazine hydrate en présence d'acide butanoïque à ces mêmes bis-chalcones **16**, conduit à la formation des bis-2-pyrazolines correspondantes (**21a** et **21b**).

Les rendements sont bons et les structures de tous les composés préparés ont été confirmées par les méthodes d'analyse spectroscopiques usuelles (**IR**,  **$^1\text{H}$  RMN**, **RMN  $^{13}\text{C}$** ).

## *Partie expérimentale*

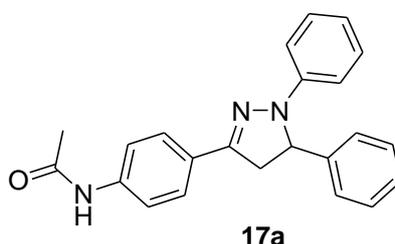
## V. Partie expérimentale

### V.1. Préparation des dérivés de 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines 17

#### Procédure générale :

Dans un bicol de 100 mL, on place 0.2 g (1.0 mmol) de dérivé du (*E*)-1-(4-acétamidophényl)-3-phényl prop-2-énone dans 20 mL d'éthanol, puis on ajoute 1.2 eq de phénylhydrazine. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 6 heures (suivi par CCM). Le produit solide formé est ensuite filtré, séché puis recristallisé dans l'éthanol.

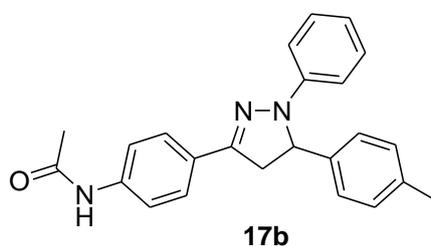
#### 1, 5-Diphenyl-3-(4-acétamidophényl)-2-pyrazoline 17a



Rdt = 68%. T.fus = 142°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3294 (NH), 1666 (CO, amide), 1618 (N=C); **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (d,  $J=8.1$ , 2H, H-Ar), 7.65 (d,  $J=8.0$ , 2H, H-Ar), 7.40-7.00 (m, 10H, H-Ar), 5.30 (dd,  $J=12.3$ , 7.3, 1H, H-5 pyrazoline), 5.00 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 3.85 (dd,  $J=17.0$ , 12.3, 1H, H-4 pyrazoline), 3.15 (dd,  $J=17.4$ , 8.0, 1H, H-4' pyrazoline), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.2 (CO), 152.8 (CH, C<sub>4</sub> pyrazoline), 130.0-105.0 (C<sub>aromatiques</sub>, 18C), 52.4 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>).

#### 1-phenyl-5-(4-méthylphényl)-3-(4-acétamidophényl)-2-pyrazoline 17b

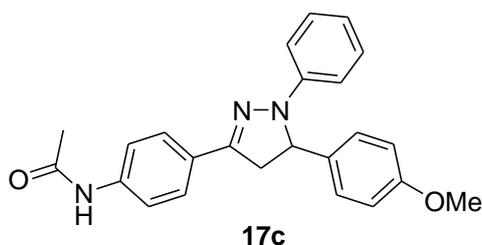


Rdt = 63%. T.fus = 186°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3291.6 (NH), 1668.4 (CO, amide), 1618.0 (N=C); **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (d,  $J=8.1$ , 2H, H-Ar), 7.65 (d,  $J=8.0$ , 2H, H-Ar), 7.40-7.00 (m, 9H, H-

Ar), 5.28 (dd,  $J=11.5, 5.8$ , 1H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 4.92 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 3.87 (dd,  $J=17.2, 11.6$ , 1H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.13 (dd,  $J=17.2, 5.8$ , 1H, H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  172.4 (CO), 155.3 (CH, C<sub>4</sub><sub>pyrazoline</sub>), 130.0-105.0 (C<sub>aromatiques</sub>, 18C), 52.4 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

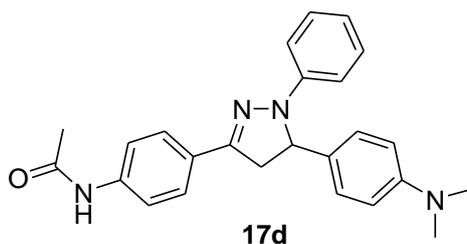
***1-phenyl-5-(4-méthoxyphényl)-3-(4-acétamidophényl)-2-pyrazoline 17c***



Rdt = 74%. T.fus = 204°C.

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 3281.2 (NH), 1668.4 (C=O, amide), 1612.7 (N=C); **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.70 (d,  $J=8.1$ , 2H, H-Ar), 7.65 (d,  $J=8.0$ , 2H, H-Ar), 7.40-7.00 (m, 9H, H-Ar), 5.28 (dd,  $J=11.5, 5.8$ , 1H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 4.92 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 3.87 (dd,  $J=17.2, 11.6$ , 1H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.13 (dd,  $J=17.2, 5.8$ , 1H, H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  172.4 (CO), 152.9 (CH, C<sub>4</sub><sub>pyrazoline</sub>), 130.0-105.0 (C<sub>aromatiques</sub>, 18C), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>).

***1-phenyl-5-(4-diméthylaminolphényl)-3-(4-acétamidophényl)-2-pyrazoline 17d***



Rdt = 65%. T.fus = 151°C.

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 3281.2 (NH), 1668.4 (CO, amide), 1614.2 (N=C); **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.70 (d,  $J=8.1$ , 2H, H-Ar), 7.65 (d,  $J=8.0$ , 2H, H-Ar), 7.40-7.00 (m, 9H, H-Ar), 5.28 (dd,  $J=11.5, 5.8$ , 1H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 4.92 (s<sub>L</sub>, 1H), 3.87 (dd,  $J=17.2, 11.6$ , 1H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.13 (dd,  $J=17.2, 5.8$ , 1H, H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.96 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

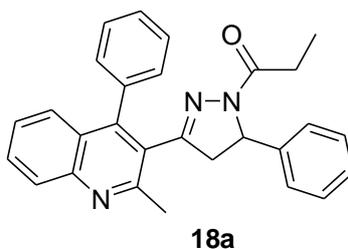
**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172.4 (CO), 154.5 (C, C<sub>3</sub> pyrazoline), 130.0-105.0 (C<sub>aromatiques</sub>, 18C), 52.4 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (2CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>).

## V.2. Préparation des dérivés de 1-acyl-3-(quinoléin-3-yl)-2-pyrazoline 18

### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on place 500 mg (2.0 mmol) de la chalcone dérivée de (*E*)-1-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one, dans 20 mL d'acide propanoïque, puis on ajoute 1.0 eq d'hydrazine hydrate. On chauffe à reflux pendant 4 heures, puis le mélange réactionnel est versé dans un mélange de glace/eau (50 mL). Le précipité formé est filtré, séché puis recristallisé dans un mélange d'éthanol/éther de pétrole (1/1).

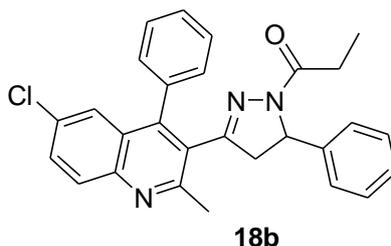
### *1-[3-(2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-5-phényl-4,5-dihydropyrazol-1-yl]-propan-1-one* **18a**



Rdt = 72%. T.fus = 210-210°C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1666.8 (CO, cétone), 1618 (N=C); **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.13 (d, *J*= 8.3, 1H, H-8), 7.75 (td, *J*= 8.3, 1.8, 1H, H-7), 7.53-7.25 (m, 10H, H-Ar), 6.90-6.84 (m, 2H, H-Ar), 5.35 (dd, *J*=11.9, 5.1, 1H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 3.44 (dd, *J*=18.6, 12.0, 1H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 2.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 (q, *J*=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 (dd, *J*=18.5, 5.1, H-4'<sub>pyrazoline</sub>, 1H), 1.18 (t, *J*=7.5, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172.5 (CO), 156.5 (C, C<sub>3</sub> pyrazoline), 153.8-124.7 (C, CH<sub>aromatiques</sub>, 21C), 59.6 (CH, C<sub>5</sub> pyrazoline), 46.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> pyrazoline), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>).

### *1-[3-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-5-phényl-4,5-dihydropyrazol-1-yl]-propan-1-one* **18b**



Rdt = 68%.

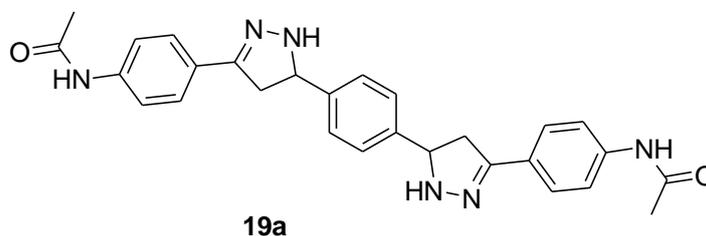
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1666.8 (CO, cétone), 1618 (N=C); **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.1$ , 1H, H-8), 7.80-7.10 (m, 12H, H-Ar), 5.28 (dd,  $J=11.5$ , 5.8, 1H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 3.87 (dd,  $J=17.2$ , 11.6, 1H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.13 (dd,  $J=17.2$ , 5.8, H-4'<sub>pyrazoline</sub>, 1H), 2.60 (q,  $J=7.8$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (t,  $J=7.8$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.4 (CO), 155.3 (C,  $\text{C}_3$  pyrazoline), 153.0-124.0 (C,  $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ , 21C), 52.4 (CH,  $\text{C}_5$  pyrazoline), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  pyrazoline), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ).

### V.3. Préparation des dérivés de 1, 4-phénylène-bis-2-pyrazolines 19

#### Procédure générale :

Dans un balon de 100 mL, on place 0.4 g (2.0 mmol) de (2*E*,2'*E*)-1,1'-Bis(4-acétamidophényl)-3,3'-(1,4-phénylène) diprop-2-én-1-one dans 20 mL d'éthanol, on ajoute 1.2 eq du dérivé d'hydrazine, puis on chauffe à reflux pendant 6 heures. On filtre le précipité formé qui est recristallisé dans un mélange d'éthanol / DMF (1/1).

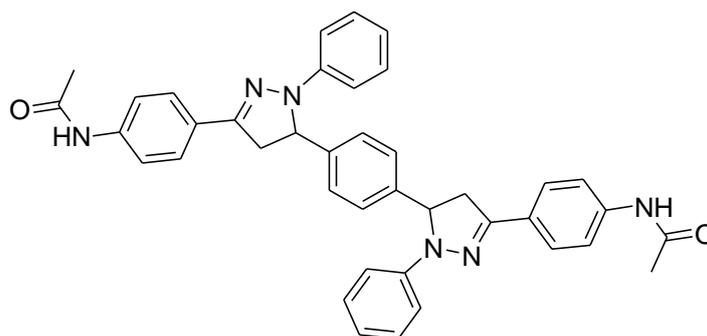
#### 5,5'-(1,4)-phénylène bis (3-(4-acétamidophényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol) 19a



Rdt = 87%. T.fus > 260°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3294 (NH amide); 3215.3 (NH pyrazoline), 1666 (CO, cétone), 1618 (C=N); **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (s<sub>L</sub>, 2H,  $\text{NH}_{\text{pyrazoline}}$ ), 8.10 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{phénylène}}$ ), 7.70-7.40 (m, 8H, H-Ar), 5.30 (dd,  $J=12.3$ , 7.3, 2H, H-5<sub>pyrazoline</sub>), 5.00 (s<sub>L</sub>, 2H, NH), 3.80 (dd,  $J=17.0$ , 12.3, 2H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.14 (dd,  $J=17.8$ , 7.3, 2H, H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.25 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.2 (CO), 152.8 (C,  $\text{C}_3$  pyrazoline), 130.0-105.0 (C, CH), 52.4 (CH,  $\text{C}_5$  pyrazoline), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  pyrazoline), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 5,5'-(1,4)-phénylène bis (3-(4-acétamidophényl)-1-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol) 19b

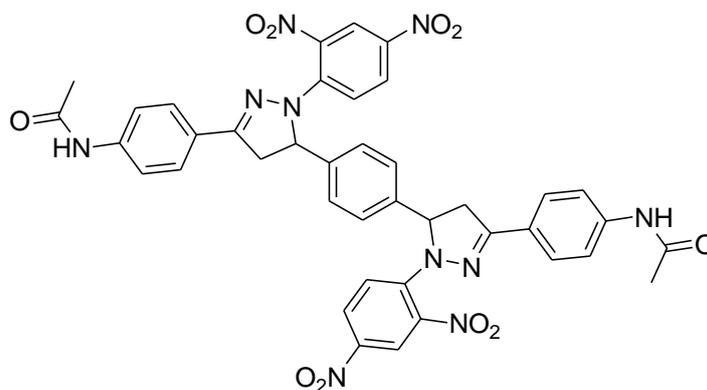


**19b**

Rdt = 81%. T.fus > 260°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1668 (CO, cétone), 3286 (NH amide), 1621 (C=N) ; **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{phénylene}}$ ), 7.80-7.20 (m, 18H, H-Ar), 5.30 (dd,  $J=12.2, 7.0$ , 2H, H-5 pyrazoline), 5.00 ( $s_L$ , 2H, NH), 3,80 (dd,  $J=17.0, 12.2$ , 2H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.14 (dd,  $J=17.8, 7.3$ , 2H, H-4' pyrazoline), 2.25 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 168.2 (CO), 152.8 (C<sub>3</sub> pyrazoline), 134.0-110.0 (C, CH), 52.4 (CH, C<sub>5</sub> pyrazoline), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> pyrazoline), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

**5,5'-(1,4)-phenylene-bis-(3-(4-acétamidophényl)-1-(2,-dinitrophényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol) 19c**



**19c**

Rdt = 76%. T.fus > 260°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1668 (CO, cétone), 3286 (NH amide), 1621 (C=N) ; **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{phénylene}}$ ), 7.80-7.20 (m, 14H, H-Ar), 5.30 (dd,  $J=12.2, 7.0$ , 2H, H-5 pyrazoline), 5.00 ( $s_L$ , 2H, NH), 3,80 (dd,  $J=17.0, 12.2$ , 2H, H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.14 (dd,  $J=17.8, 7.3$ , 2H, H-4' pyrazoline), 2.25 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.2 (CO),

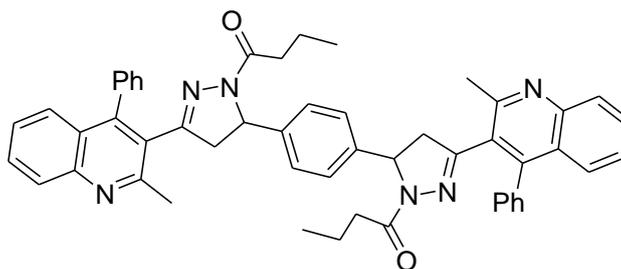
152.8 (C, C<sub>3</sub> pyrazoline), 134.0-110.0 (C, CH), 52.4 (CH, C<sub>5</sub> pyrazoline), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> pyrazoline), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

#### V.4. Préparation des dérivés de 1, 4-phénélène bis-2-pyrazolines quinoléïques

##### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL, on place 500 mg (0.8 mmol) de la chalcone dérivée de (2*E*, 2'*E*)-1,1'-Bis(2-méthyl-4-phénylquinoléïn-3-yl)-3,3'-(1,4-phénylène) diprop-2-én-1-one, dans 20 mL d'acide butanoïque, on ajoute 2.0 eq d'hydrazine hydrate, puis on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange de glace / eau (50 mL), le solide formé est filtré, séché puis recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle/chloroforme (1/1).

##### 5, 5'-(1,4-phénylène) bis [1-[3-(2-méthyl-4-phénylquinoléïn-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-propan-1-one] 21a

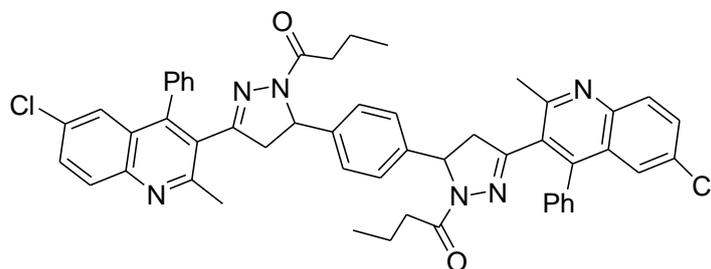


21a

Rdt = 78%. T.fus > 260°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1666.8 (CO, cétone), 1618 (N=C); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.66 (d, *J*=8.4, 2H, H-8), 8.28 (td, *J*= 8.4, 1.7, 2H, H-7), 8.07-7.91 (m, 10H, H-Ar), 7.87-7.79 (m, 4H, H-Ar), 7.21 (s, 4H, H<sub>phénylène</sub>), 5.86 (dd, *J*=12.0, 5.0, 2H, 2H-5<sub>pyrazoline</sub>), 3.64 (dd, *J*=18.4, 12.0, 2H, 2H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.36 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.33-3.16 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.98 (dd, *J*=18.4, 5.0, 2H, 2H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.22 (td, *J*=7.5, 7.3, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.52 (t, *J*=7.5, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.8 (CO), 156.5 (C<sub>3</sub> pyrazoline), 154.0-124.6 (C, CH<sub>aromatiques</sub>), 59.2 (CH, C<sub>5</sub> pyrazoline), 46.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> pyrazoline), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**5,5'-(1,4-phénylène) bis [1-[3-(6-chloro-2-méthyl-4-phénylquinoléin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-propan-1-one] 21b**



**21b**

Rdt = 66%. T.fus > 260°C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1666.8 (CO, cétone), 1618 (N=C); **RMN**  $^1\text{H}$  (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.1$ , 2H, H-8), 8.10 (s, 4H, H<sub>phénylène</sub>), 7.80-7.10 (m, 14H, H-Ar), 5.28 (dd,  $J=11.5$ , 5.82, 2H, 2H-5<sub>pyrazoline</sub>), 3.87 (dd,  $J=17.2$ , 11.6, 2H, 2H-4<sub>pyrazoline</sub>), 3.13 (dd,  $J=17.2$ , 5.8, 2H, 2H-4'<sub>pyrazoline</sub>), 2.50 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.60 (t,  $J=7.8$ , 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.68-1.50 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.14 (t,  $J=7.8$ , 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  172.4 (CO), 155.3 (C<sub>3</sub> pyrazoline), 130.0-105.0 (C, CH<sub>aromatiques</sub>), 52.4 (CH, C<sub>5</sub> pyrazoline), 40.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> pyrazoline), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>).

## *Conclusion générale*

**M**otivés par l'activité biologique avérée des quinoléines, nous avons consacré le présent travail à la synthèse de quelques dérivés de la quinoléine selon une stratégie simple et efficace. Trois parties ont été développées dans le cadre de cette thèse.

La première partie traite de la préparation des dérivés nouveaux de la quinoléine diversement fonctionnalisés à partir de matériau connus. Les dérivés 2-chloro-3-formylquinoléine sont aisément obtenus par une réaction de cyclisation d'acétanilides correspondants en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/ $\text{POCl}_3$ ), suivant la méthode de Meth-Cohn. Les dérivés 3-acétylquinoléine sont préparés par une réaction de condensation des dérivés de 2-aminobenzophénone avec des dérivés de 1,3-diones (acyclique et cyclique) et de  $\beta$ -cétoester quinoléique selon la réaction de Friedlander. De même une réaction à trois composants utilisant une amine aromatique, le téréphtaldéhyde et un composé à méthylène activé (malononitrile et cyanoacétate d'éthyle) a été explorée.

Dans la seconde partie, nous avons préparé, à l'aide de méthodes de synthèse simples et efficaces, quelques dérivés de chalcone quinoléinique originaux (16 composés) et deux dérivés de la bis-chalcone quinoléinique nouveaux, avec des bons rendements. Ces produits ont été synthétisés par les réactions de condensation de type Knoevenagel et Claisen-Schmidt. La première réaction traite la condensation des  $\beta$ -cétoesters avec des aldéhydes aromatiques en milieu pipéridine. La deuxième est une réaction de condensation de l'aldéhyde téréphtalique avec des méthylcétone aromatiques en milieu éthanolique et en présence de NaOH 10%, pour former des polycycles reliés entre eux par un système  $\alpha,\beta$ -insaturé (bis-chalcones).

Dans la troisième et dernière partie de ce travail, l'addition d'hydrazine aux composés préparés antérieurement, nous a permis de préparer des séries de dérivés de 2-pyrazolines nouvelles (1,3,5-triaryl-2-pyrazolines, 3-(quinoléin-3-yl)-5-phenyl-2-pyrazolines et autres bis-2-pyrazolines fonctionnalisées). Les composés appartenant à chacune de ces séries ont été obtenus, en une seule étape, par une réaction d'addition-cyclisation des chalcones correspondants avec les dérivés d'hydrazines au reflux du solvant. Les rendements obtenus sont satisfaisants.

Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ), et par l'utilisation de techniques et autres méthodes d'analyse complémentaires tel que : GC-MS, analyse élémentaire et la diffraction

des Rayons X, quand celles ci s'avèrent nécessaires pour la détermination de la structure intrinsèque des composés préparés.

Les résultats obtenus ouvrent de larges perspectives dans la préparation d'autres analogues de produits naturels de structures diversifiées (pyranones, benzodiazépines, pyrazoles...). De même, l'extension de ce travail à la préparation de nouvelles classes de composés à visée thérapeutique potentielle contenant le motif quinolyne et l'étude de leur propriétés biologiques (anti-bactériens, antioxydant, antifongique.....et autre cytotoxicité), ainsi que la détermination de la relation structure-activité en collaboration avec les laboratoires spécialisés, peuvent représenter un nouveau challenge et une motivation certaine pour le développement de la chimie des hétérocycles.

## Références bibliographiques

1. (a) S. Raw, C. Wilfred, R. Taylor, *J. K. Org, Biomol. Chem*, **2004**, 2, 788. (b) G. Cheeseman, R. Cookson, in: A. Weissberger, E.C. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35, John Wiley and Sons, New York, **1979**, 1. (c) A. Porter, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry 3", eds. A. Katritzky, C. Rees, Pergamon Press, New York, **1984**, 195. (d) P. Allain, "Les médicaments", 3rd Edition, CdM Editions, **2000**.
2. A. Dell, D. William, H. Morris, G. Smith, J. Feeney, G. Roberts, *J. Am. Chem. Soc*, **1975**, 97, 2497
3. C. Bailly, S. Echebare, F Gago, M. Waring, *J. Anti- Cancer Drug Des*, **1999**, 15, 291.
4. (a) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed.Eng.* **2003**, 42, 858. (b) D. V. Kravchenko, V. M. Kysil, S. E. Tkachenko, S. Maliarchouk, M. L. Okun Ilya, A. V. Ivachtchenko, *Euro. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1377. (c) K. Witherup, R. W. Ranson, A. C. Graham, A. M. Barnard, M. J. Salvatore, W. C. Limma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682.
5. R. S. Alexander, «Name Réactions in Organic Chemistry», 2ème Ed.; eds. Academic Press, N. York, **1961**, p. 147. (b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, «Chimie Organique Avancée», 3ème Ed.; eds Boeck Université, **1997**, p. 83
6. (a) G. A. Hill, G. Bramann, *Org. Synth.* **1941**, I, 81. b) S. C. Bunce, H. J. Dorsman, and F. D. Popp, *J. Chem. Soc.* **1963**, 303. (c) A. M. Islam, M. T. Zenaity, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6023. (e) D. Meuche, H. Strauss, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, **1958**, 41, 2220.
7. (a) M. Balsubramanian, J. G. Keay, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* ». A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 245. (b) V. V. Kournetsov, L. Y. V. Mendez, C. M. M. Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141. (c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605. (d) C. W. Wright, J. Addac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187. (e) N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687.
8. K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41A, 255.
9. R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, , N. J. Lawrence *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111.

10. (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1981**, 1520.  
 (b) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1981**, 1957. (c) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.
11. (a) M. Yao, H. Shibuy, T. Kato, H. Inoue, N. Yoshioka, *Polyhedron*, **2005**, 24, 2828-2834. (b) X. Chen, D. Qiu, L. Ma, Y. Cheng, Y. Geng, Z. Xie, L Wang, *Transition Met. Chem.* **2006**, 31, 639-644. (c) G. -W. Wang, C. -S. Jia, Y. -W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063.
12. (a) W. Solomon, «*The Chemistry Of Alkaloids*», Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, 301. (b) A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, «*Essentials Of Medicinal Chemistry* », Ed. Wiley Intescience Pub. New York, **1983**, 404. (c) H. Horolhovas, «*Seeds of Change*». Ed. Harper and Row, NewYork, **1985**.
13. M. Wall, M. Wani, C. Cook, K. Palmer, A. Phail, G. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.
14. O. Meth. Cohn, *Hetérocycles*, **1993**, 35, 539.
15. A. Jackson, O. Meth-Cohn, *J. C. S. Chem. Comm*, **1995**, 1319.
16. F. Dorvault, «*L'officine*», XXIe Eddition, **1982**, p. 1331-1336.
17. J. J. Wade, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 941.
18. F. Dorvault, "*L'Officine*", XXIe edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1799.
19. K. P. C. Vollhart, N. E. Schore, «*Traité de Chimie Organique*», 2eme Ed.; eds. De Boeck-Université, **1995**, p. 1007.
20. N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens, «*Chimie Organique*», Edscience/ Mc Graw-Hill, **1975**, p. 774.
21. P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.
22. D. Barton , D. Ollis, «*Comprehensive Organic Chemistry* », 1<sup>st</sup> ed, 1979, Vol 4, pp. 160 et 190.
23. S. Matar. X. Frank. R. Hocquemiller. B. Figadere, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1881-1884.
24. K. Groche, H. Heitzer, S. Leibigs; *Ann. Chem*; **1987**, 29.
25. C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2003**, 3, 439-450.
26. C. Spinorin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
27. (a) Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocycles*, **1997**, 46, 514.
28. (a) S. Massari, D. Daelemans, G. Manfroni, S. Sabatini, O. Tabarrini, C. Pannecouque, V. Cecchetti *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 667-674.

29. S. Madapa, Z. Tusi, A. Mishra, K. Srivastava, S.K. Pandey, R. Tripathi, S.K. Puri, S. Batra *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 203-221.
30. J. P. Boukou-Paba, M. Farnier, R. Guillard, *Can. J. Chem.*; **1981**, *59*, 2962.
31. K. Takatori, M. Lee, M. Kajiwara; *Current Radiopharmaceuticals*, **2008**, *1*, 122-124
32. D. Prajapati, K. J. Borah; *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 43.
33. V. Srivastava, A. Singh-Negi, J. K. Kumar, M.M. Gupta, *Steroids*, **2006**, *71*, 632-638
34. V. J. Majo, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6523.
35. S. Selvi, P. T. Perumal, *Synthetic Comm.* **2001**, *31*, 2199.
36. R. Nagarajan, P. T. Perumal, *Synthesis*, **2004**, *12*, 69.
37. R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3837. b) R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14327.
38. E. Elizbarashvili, T. Matitaishvili, K. Topuria; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1254-1258.
39. M. K. Sener, D. Sanchez-Garcia, M. Akkurt, S. O. Yildirim, H-K. Fun, J. L. Sessler; *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 243-251.
40. (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tartnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tartnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3211.
41. P. Stya, M. Gupta, *Synlett.* **2000**, *8*, 1115.
42. J. R. Calvin, G. F. Hillstrom, J. Holland, P. E. Krieger, R. Murugan, E. F.V. Scriven, J. Yang, *Arkivoc*, **2002**, *Vi*, 257
43. P. Friedlander, *Ber.* **1882**, *15*, 2572.
44. R Milcent, « Chimie organique hétérocyclique », EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 420.
45. M. Yao, H. Shibuy, T. Kato, H. Inoue, N. Yoshioka, *Polyhedron*, **2005**, *24*, 2828-2834.
46. X. Chen, D. Qiu, L. Ma, Y. Cheng, Y. Geng, Z. Xie, L. Wang, *Trans. Met. Chem.* **2006**, *31*, 639-644.
47. H. Choi, H. Lee, Y. Kang, E. Kim, S. O. Kang, J. Ko, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8291-8297.
48. (a) S. Ghassamipour, A. R. Sardarian ; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 514–519. (b) G. W. Wang, C. S. Jia, Y. W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059-1063. (c) A. S. Palimkar; S. A. Siddiqui; T. Daniel; R. J. Lahoti; K. V. Srinivasan ; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.
49. (a) J. Wu, L. Zhang, T. Diao, *Synlett.* **2005**, 2653-2657. (b) S. Kumar, A. Saini, J. S. Sandhu, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4071-4078.

50. R. Akue-Gedu, P. Gautret, J. P. Lelieur, B. Rigo, *Synthesis*, **2007**, 3319-3322.
51. D. S. Bose, R. K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 813-816.
52. S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, A. S. Plaskon, V. S. Naumchik, *Synthesis*, **2007**, 1214-1224.
53. A. H. Li, E. Ahmed, X. Chen, M. Cox, A. P. Crew, H. Q. Dong, M. Jin, L. Ma, B. Panicker, K. W. Siu, A. G. Steinig, K. M. Stolz, P. A. R. Tavares, B. Volk, Q. Weng, D. Werner, M. J. Mulvihill, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61-64.
54. Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7654-7658.
55. X. Bu, J. Chen, L. W. Deady, C. L. Smith, B. C. Baguley, D. Greenhalgh, S. Yang, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3657-3665.
56. G. Chelucci, I. Manca, G. Pinna, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 767-770.
57. Z. D. M. Skraup, *Ber.* **1880**, *13*, 2086.
58. A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *49*, 89.
59. M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, *20*, 944. *Ibid.* **1891**, *24*, 2990.
60. R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.
61. R. Milcent « Chimie organique hétérocyclique ». EDP Sciences, Paris, **2003**, p 416.
62. R. Milcent « Chimie organique hétérocyclique » EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 421.
63. G. Helier, *Ber.* **1919**, *52*, 741.
64. R. Seschadri, M. Sardessai, S. Betrabet, *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 662.
65. K. Ashok, G. Srideir, Y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.
66. Burla, M. C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; de Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *38*, 381-388.
67. Sheldick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.
68. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
69. Brandenburg, K.; Berndt, M. "Diamond, Crystal Impact", Bonn, Germany, **2001**
70. G. Soddadié, N. Gehrold, J. Maignan; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2739-2747.
71. Tu, S.; Jia, R.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Jiang, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 735-738.
72. B. Delavaux-Nicot, J. Maynadie, D. Lavabre, S. Fery-Forgues, *J. Orgmet. Chem.* **2007**, *692*, 874-886.
73. (a) B. K. Sarojini, B. Narayana, B. V. Ashalatha, J. Indira, K. G. Lobo, *J. Cryst. Growth*, **2006**, *295*, 54-59. (b) S. Shettigar, G. Umesh, K. Chandrasekharan, B. K. Sarojini, B. Narayana, *Opt. Mater.* **2008**, *30*, 1297-1303.

74. (a) Z. A. Nowakowska, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125-137. (b) Y. K. Rao, S. H. Fang, Y. M. Tzeng, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 2679-2686. (c) B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel, G. N. Qazi, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177-3180. (d) N. J. Lawrence, D. Rennison, A. T. McGown, S. Ducki, L. A. Gul, J. A. Hadfield, N. Khan, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
75. (a) D. Kumar, N. M. Kumar, K. Akamatsu, E. Kusada, H. Harada, T. Ito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3916-3919. (b) M. T. Konieczny, W. Konieczny, M. Sabisz, A. Skladanowski, R. Wakiec, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 729-733. (c) H K. Hsieh, L T. Tsao, J. P. Wang, *J. Pharmacol.* **2000**, *52*, 163. (d) S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang, C. N. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 103-112.
76. (a) M. Liu, P. Wilairat, L M. Go, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4443. (b) C. X. Xue, S. Y. Cui, M. C. Liu, Z. D. Hu, B. T. Fan, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 745-753.
77. (a) C. L. Miranda, G. L. M. Aponso, J. F. Stevens, M. L. Deinzer, D. R. Buhler, *J Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3876. (b) N. Yayli, O. Ucuncu, A. Yasar, M. Kucuk, N. Yayli, E. Akyuz, S. Alpay-Karaoglu, *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 505-514. (c) Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 461-466. (d) Z. Ngaini, S. M. Haris-Fadzillah, H. Hussain, K. Kamaruddin, *World J. Chem.* **2009**, *4*, 9-14,.
78. (a) Y. S. Lee, S. S. Lim, k. H. Shim, Y. S. Kim, K. Ohuchi, S. H. Jung, *Bio. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1028-1031. (b) C.Echeverria, J. F. Santibañez, O. Donoso-Tauda, C. A. Escobar, R. Ramirez-Tagle, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 221-231.
79. N. J. Lawrence, A. T. McGown, S. Ducki, J. A. Hadfield, *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 135.
80. J. N. Dominguez, J. E.Charris, G. Lobo, N. G. Dominguez, M. M. Moreno, F. Riggione, E. Sanchez, J. Olson, P. J. Rosenthal, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 555-560.
81. M. Azad, M. A. Munawar , H. L. Siddiqui, *J. Appl. Sci.* **2007**, *7*, 2485-2489.
- 82 (a) F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, I. Guillèna, J. N. Dominguezb, J. E. Charrisb, G. M. Lobob, M. J. Alcaraza, *FEBS Lett.* **1999**, *453*, 129-134. (b) K. Yuen, Z. Cheng, C. C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *86*.
83. (a) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.* **1995**, *151*, 60-66, (b) S. C. Hargrove-Leak, M. Amiridis, *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 557-563. (c) S. Saravanmurugan, M. Palanichamy, B. Arabindoo, V. Murugesan, *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 399-403. (d) X. Wang, Y. H. Tseng, J. C. C. Chan, S. Cheng, *J. Catal.* **2005**, *233*, 266-275.

84. (a) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225-233. (b) S. A. Al-Issa, N. Al Andis, *J. Saudi. Chem. Soc.* **2005**, *9*, 687-692. (c) R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *Int. J. Chem.Tech. Res.* **2009**, *1*, 27-34.
85. S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9157-9160.
86. (a) J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2215-2226. (b) J-T. Li, X.-F. Liu, Y. Yin, C. Du, *Org. Commun.* **2009**, *2*, 1-6.
87. (a) R. Milcent, “*Chimie Organique*”, Ed. EDP Sciences, **2007**, p. 573-575. (b) G. Jones, *Org. React.* **1967**, *15*, 204-299. (c) D. Shi, Y. Wang, Z. Lu, G. Dai, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 713-726.
- 88 (a) J. P. Guthrie, J. Cossar, K. F. Taylor, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1958.(b) A. Guida, M. H. Lhouty, D Tichit, F. Figueras, P. Geneste, *Appl. Cat.* **1997**, *65*, 1165-1171.
89. (a) T. Graening, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230. (b) N. H. Ham, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697.
90. S. Tamostu, S. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4461-4462.
91. F. Dorvault, «*L'Officine*», XXIe Edition, **1982**, p.965.
92. J. Boik, “*Cancer and Natural Medicine: A Textbook of Basic Science and Clinical Research.*” Princeton, MIN: Oregon Medical Press, **1995**, p.155.
93. Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 461-466.
94. F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, M. J. Alcaraza, *FEBS Letters*, **1999**, *453*, 129-134.
95. M. Azad, M. A. Munawar, H. L. Siddiqui, *J. Applied. Sci.* **2007**, *7*, 2485-2489.
96. D. E. Levy, « *The Chemistry of C-Glycoside* », *Tetrahedron Organic Chemistry Serie*, Pergamon, **1995**, *13*, 8.
97. F. A. Carey, R. J. Sundberg, « *Chimie Organique avancée* », 3ème Ed. De Boeck université, Bruxelles, **1997**, Tome 2, p.5.
98. (a) M. S. Cheng, R. S. Li, G. Kenyon, *Chinese Chem. Lett.* **2000**, *11*, 851-854, **2000**. (b) V. Calvino, M. Picallo, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, C.J. Durán-Valle, *Appl.Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6071–6074. (c) Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 461-466.
99. J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2215.
100. P. L. Cheng, P. Fournari, J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2248.

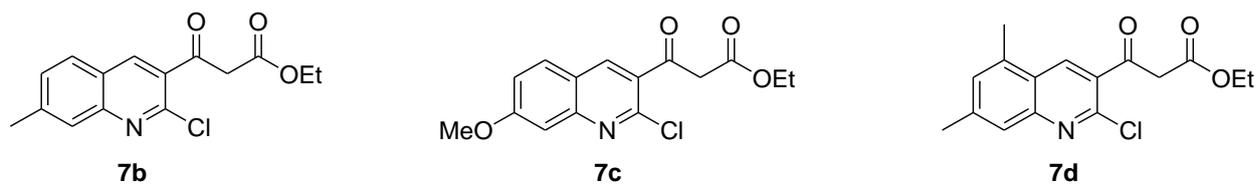
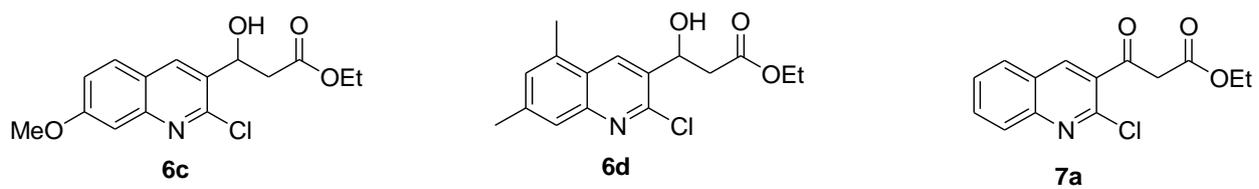
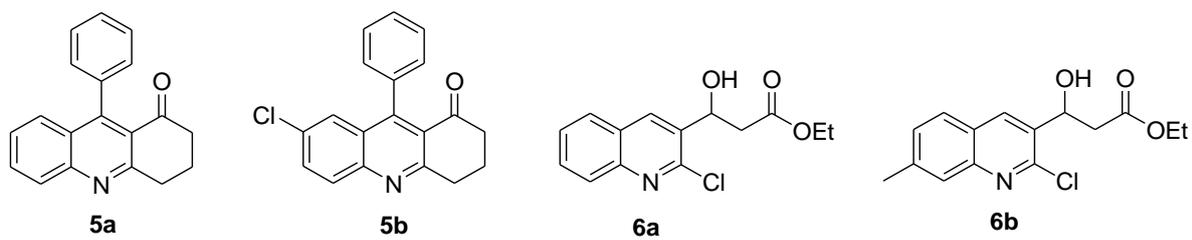
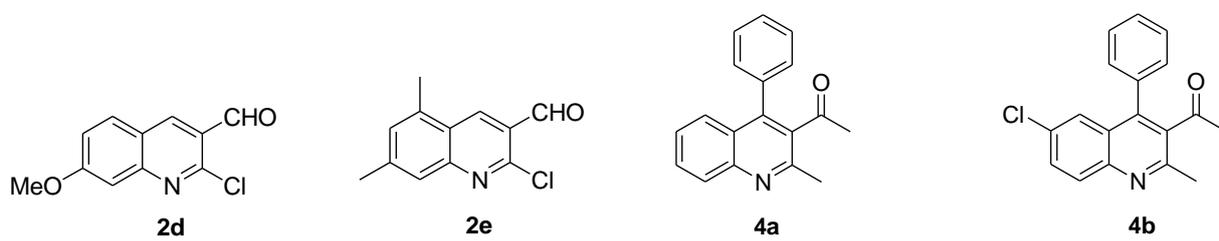
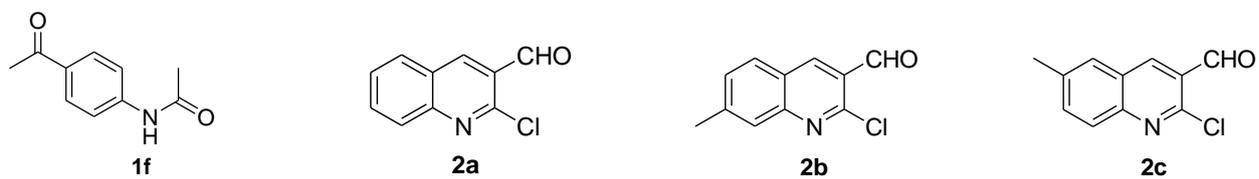
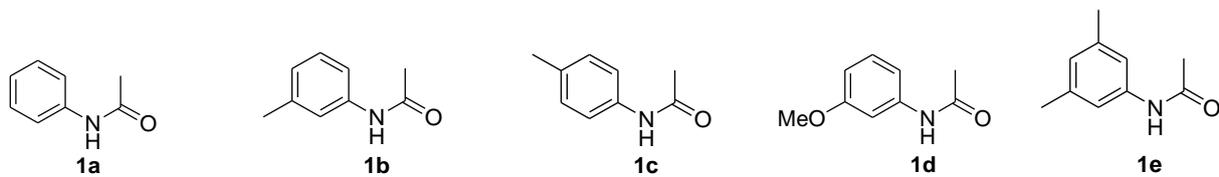
101. S. B. Yadhav, R. A. Shastri, K. V. Gaikwad, S. V. Gaikwad, *E-J. Chem.* **2009**, *6*, S183-S188.
102. (a) F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, *12*, 71-78. (b) M. Azad, M. Ali and H. L. Siddiqui, *J. Appl. Sci.* **2007**, *7*, 2485-2489.
103. (a) E. Knoevenagel; "*Ber. Deut. Chem. Ges*", **1896**, *29*, 172. (b) *Ibid.* **1898**, *31*, 730.
104. (a) D. A. Torres, J. P. Ferraris, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7589-7582. (b) A. C. Cope, C.M. Hoffman C. Wyckoff, E. Hardenbergh, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3452.
105. D. Q. Shi, X. S. Wang, C. S. Yao, L. Mu, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, *32*, 344-345.
106. Z. Ramli, R. Saleh, *Proceedings of ICORAFSS*; **2009**.
107. L. M. Minea, A. P. Dicks, *Chem. Educ.* **2009**, *14*, 105-107.
108. M. M. Ismail, E. S. Othman, H. M. Mohamed, *Chem. Pap.* **2005**, *59*, 117-126.
109. (a) J. March, "*Reactions Mechanisms and Structures.*" 4 th Ed., Willey & Sons, New-York, **1992**, p.959. (b) G. Wittig; *C. A.* **1959**, *53*, 2279.
110. A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A Belfaitah , *J. Heterocyclic Chem.*,**2008**, *45*, 329 .
111. J. March, "*Reactions, Mechanisms and Structures*", 4 th Ed., Wiley & Sons, New-York, **1992**, pp. 953-954.
112. A. I. Meyers, K. Tomioka, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3788.
113. C. Pouget, F. Lauthier, A. Simon, C. Fagnere, J.P. Basly, C. Delage, A. J. Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3095.
114. Y. Wang, W. Tan, W. Z. Li, Y. Li *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 196.
115. R. M. Moriarty, S. Grubjesic, B. C. Surve, S. N. Chandrasekera, O. Prakash, R. Naithani, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 263.
116. A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-379
117. M. Chelghoum, M. Bahnous, A. Bouraiou, S. Bouacida, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*,4059–4061.
118. (a) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384. (b) R. N. Butler, D. M. Farrell, *J. Chem. Res.(S)*. **1998**, *2*, 82. (c) J. W. Lown, In "*1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry*", Padwa, A.; Ed. Wiley, New York, **1984**, Vol. *1*, p. 653. (d) G. Galley, J. Liebsher, M Pätzelt., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005. (e) R. Grigg, J. Montgomery, M. Somasunderam, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 10431. (f) C. S. Pak, M.Nyerges, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 633.

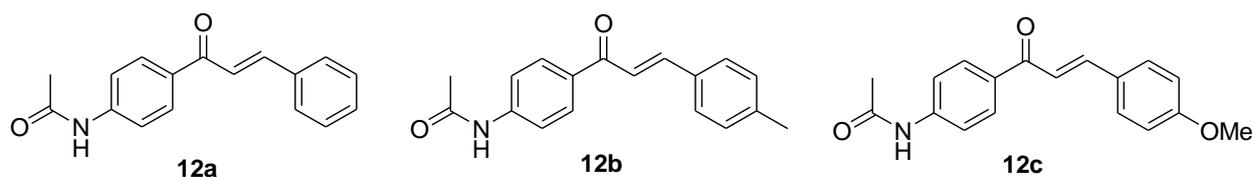
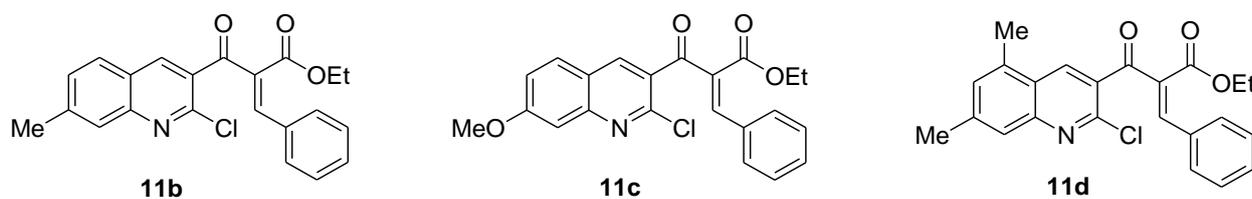
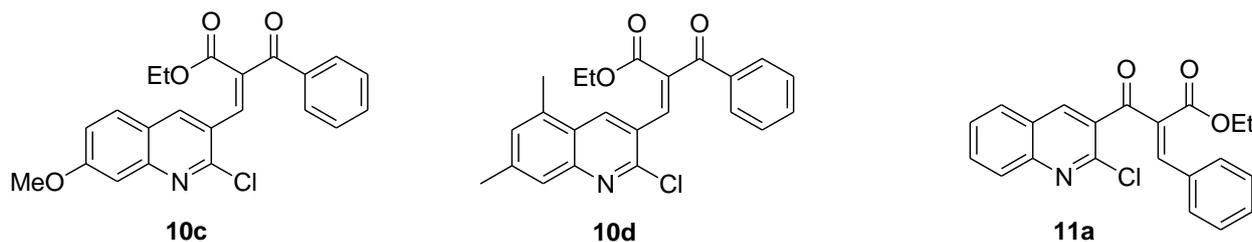
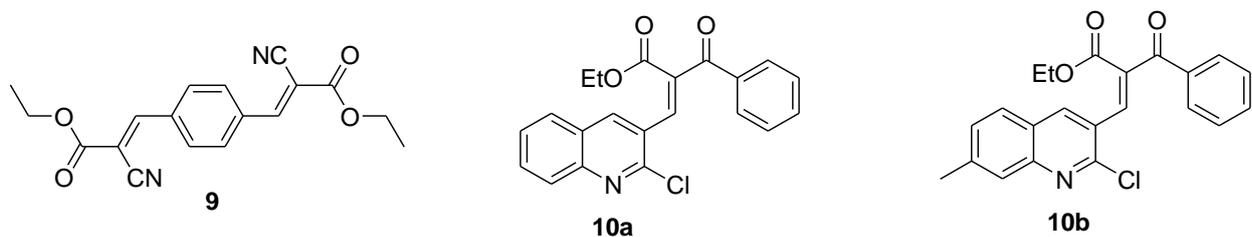
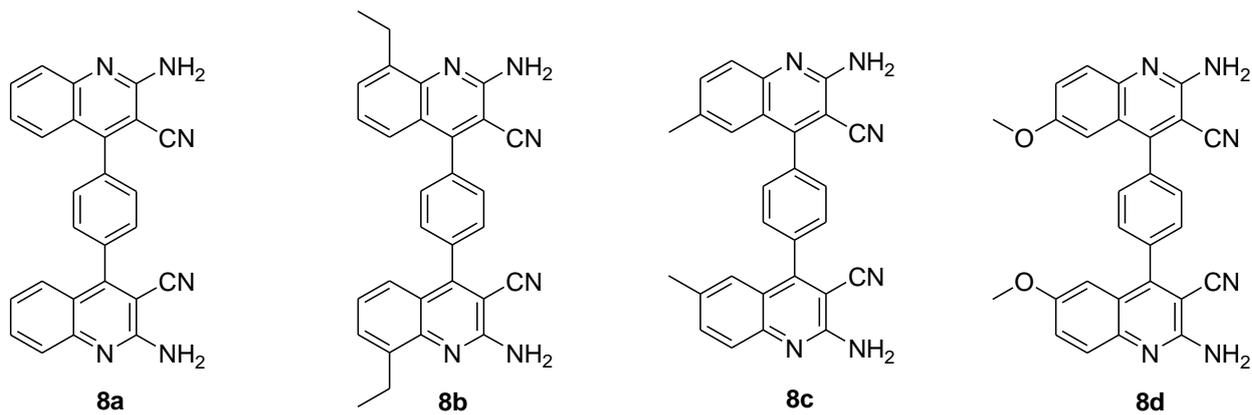
119. (a) Z. Qing Yuan, H. Ishikawa, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, 7, 741. (b) R. Grigg, E. Millington, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2605.
120. (a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (b) S. Karlsson, H. E. Hôgberg, *Org. Prep. Proceed. Int.* **2001**, 33, 103. (c) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.
121. A. Padwa, “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*“. Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.
122. I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
123. (a) A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969. (b) M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 125, 579. (c) O. Tsuge, J. Mortier, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 45, 231.
124. (a) R. Grigg, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180. (b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4953.
125. (a) H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 2779. (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, 18(1), 71.
126. O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384.
127. A. Bouraiou<sup>1</sup>, A. Debache<sup>1</sup>, S. Rhouati<sup>1</sup>, N. Benali-Cherif, B. Carboni, A. Belfaitah, *Op. Org. Chem. J.*, **2010**, 4, 1-7
128. R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2009**, 1, 27-34.
129. (a) E. Wollenweber, “*The Flavonoids: Advances in Research since 1986*”. Harbome, J. B., Ed.; Chapman and Hall, New York, **1994**, p. 259. (b) A. M. Sobottka, W. Werner, G. Blaschke, W. Kiefer, U. Nowe, G. Dannhardt, E. E. S. Schapoval, E. P. Schenkel, G. K. E. Scriba, *Arch. Pharm.* **2000**, 333, 205. (c) C. J. Bennett, S. T. Caldwell, D. B. McPhail, P. C. Morrice, G. G. Duthie, R. C. Hartley, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2079.
130. (a) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747. (b) B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Quzi, *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 1135.
131. (a) T. S. Jeong, K. S. Kim, J. R. Kim, K. H. Cho, S. Lee, W. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2719. (b) O. S. Moustafa, R. A. Ahmad, *Phosphorus Sulfur Silicon*, **2003**, 178,475. (c) F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A.

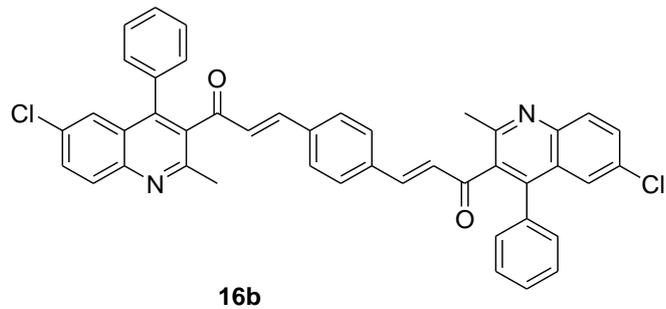
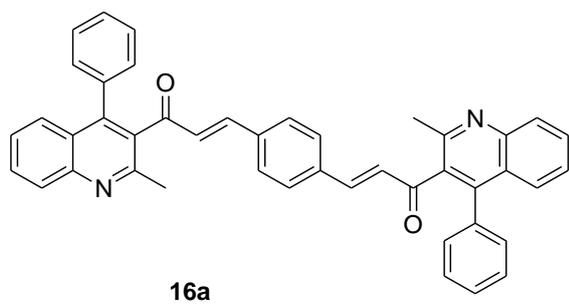
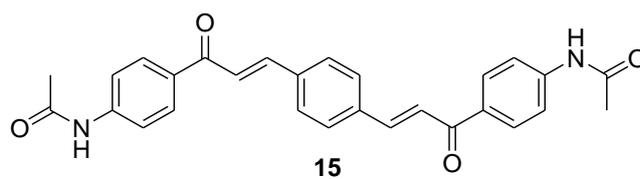
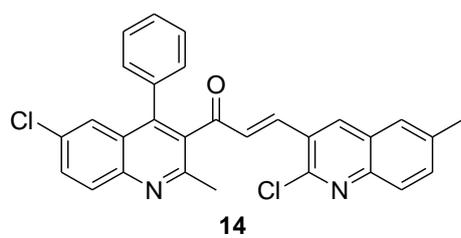
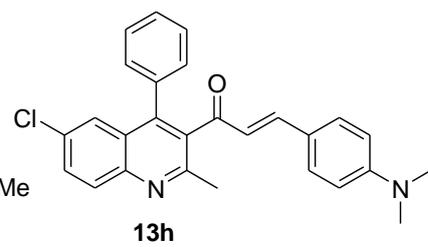
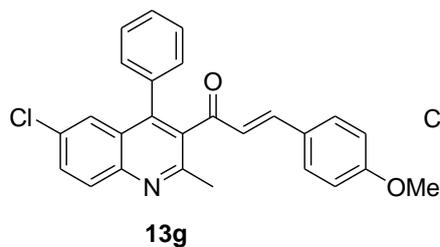
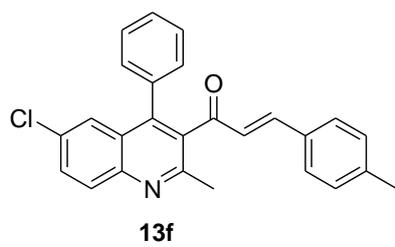
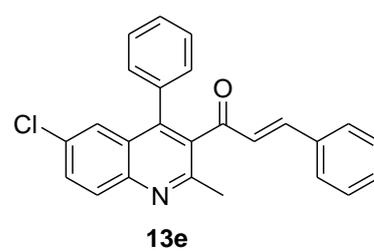
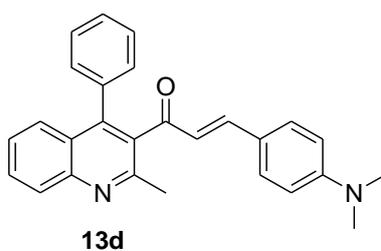
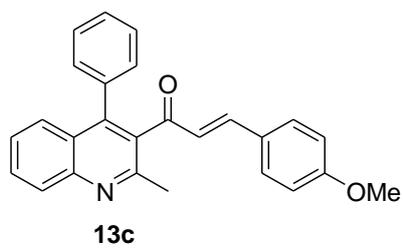
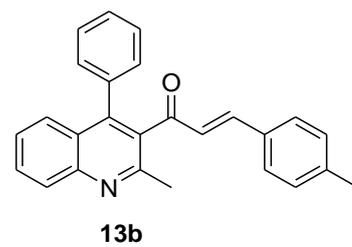
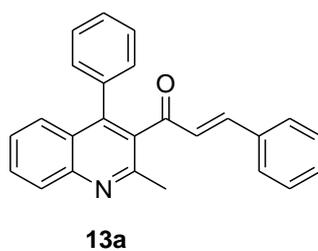
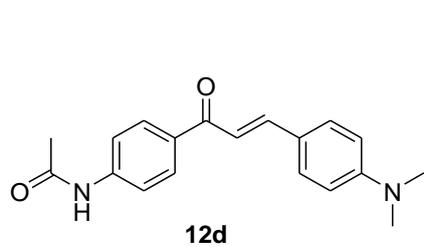
- Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603. c) C. D. Cox, M. J. Breslin, B. J. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489-1493.
132. B. L. Flynn, E. Hamel, M. K. Jung, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670
133. J. Xu, L. Ma, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2004**, 1616
134. (a) T. Rosen, "Comprehensive Organic Synthesis". Ed. Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, p. 409-439. (b) R. LeBlanc, J. Dickson, T. Brown, M. Stewart, H. N. Pati, D. van Derveer, H. Arman, J. Harris, W. Pennington, H. L. Jr. Holt, M. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025
135. (a) D. Simoni, G. Grisoli, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F-P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. Di Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723. (b) C. Selvam, S. M. Jachak, R. Thilagavathi, A. K. Chakraborti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793.
136. M. Kidwai, P. Misra, *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 3237
137. T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications" Wiley-VCH, 2nd edition; **2003**, p.19
138. (a) A. M. Asiri, S. A. Khan, *Molecules*, **2011**, *16*, 523-531. (b) M. E. Shiman, M. Abdelaziz, I. M. Aly, H. H. Farag, M. A. Morsi, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3068. (c) Z. Ozdemir, H. B. Kandilet, B. Gumusxel, U. Calix, A. A. Bilgin, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *43*, 373-379. d) S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar, H. Gupta; *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, **2009**, *4*, 154-163.
139. F. Chimenti, B. Bizzarri, F. Manna, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 603-607.
140. M. A. Rahman, A. A. Siddiqui; *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, *2*, 165-175.
141. C. D. Cox, M. J. Breslin, B. J. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489-1493.
142. K. S. Nimavat, K. H. Popat, H. S. KH, Joshi, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 225-228.
143. D. Azarifar, M. Shaebanzadeh, *Molecules*, **2002**, *7*, 885-895.
144. B. S. Holla, B. Veerendra, M. K. Shivananda, K. P. Latha and V. P. Vaidya, *Indian. J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 385-386.

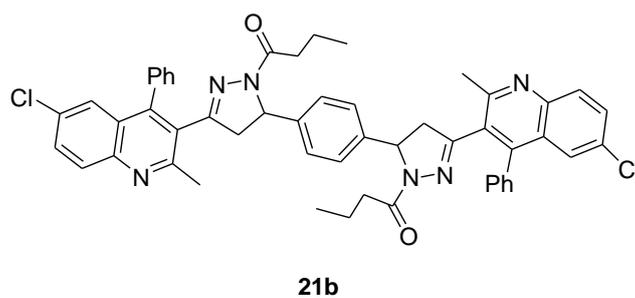
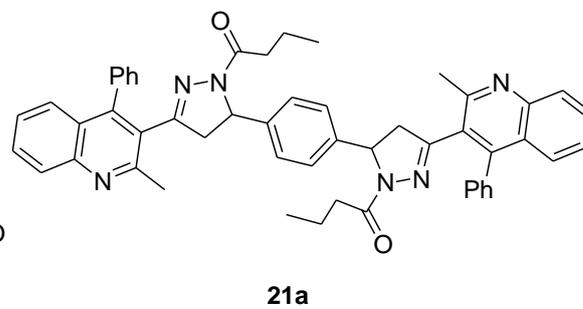
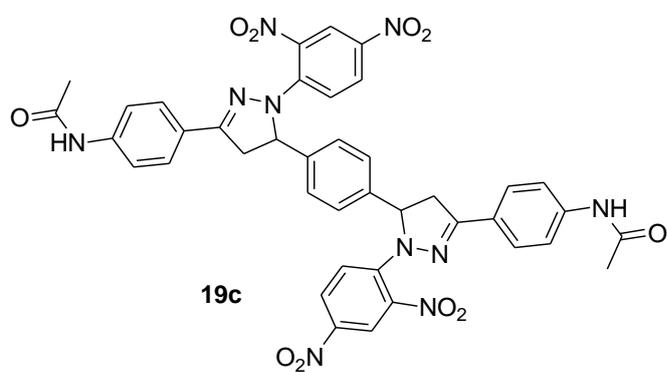
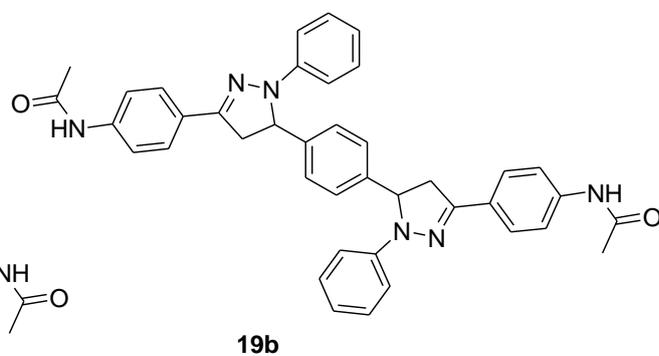
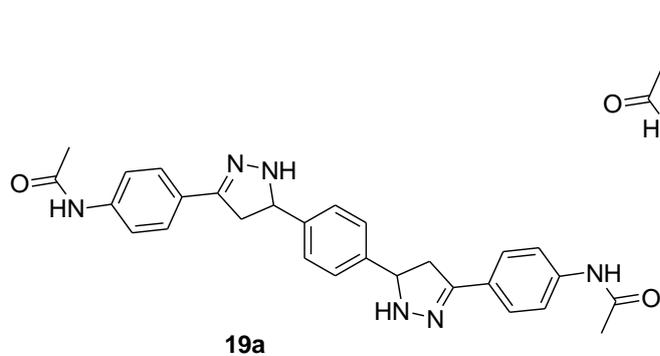
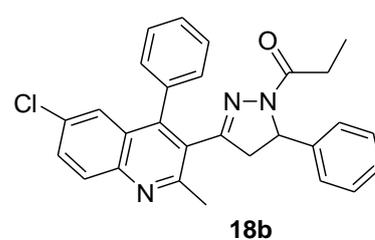
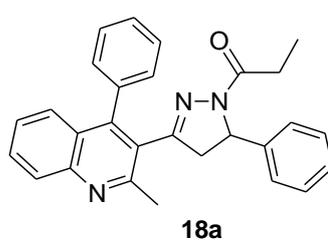
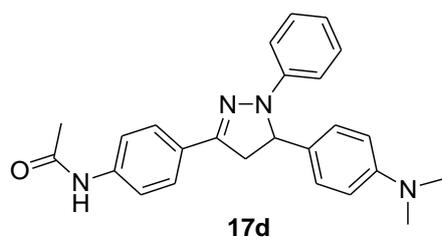
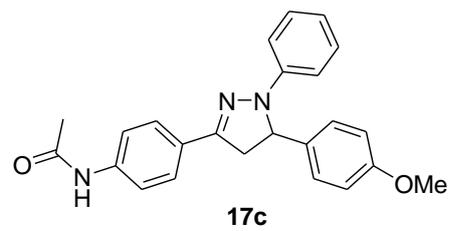
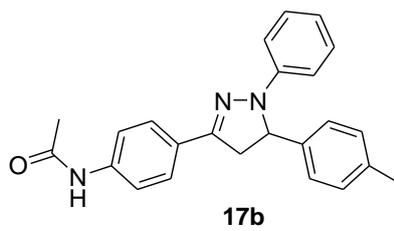
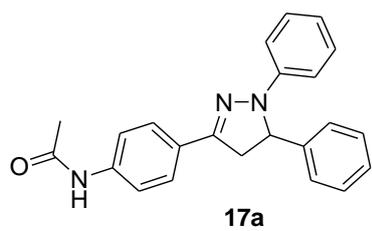
145. M. D. Ankhiwala, M. V. Hathi. *Indian J. Heterocycl. Chem* **1996**, *5*, 229-230. b) M. D. Ankhiwala, H. B. Naik, *J. Inst. Chemists*, **1989**, *61*, 176-178. c) M. D. Ankhiwala, H. B. Naik, *J. Inst. Chemists*, **1988**, *60*, 235-236.
146. A. Bosum-Dybus, H. Neh, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 823.
147. T. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und is Charakterisierung von Arzneistoffen*, Ed.Thieme, Stuttgart, **1986**, p 137.
148. F. Bharmal, D. Kaner iya, H. Parekh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *12*, 21-24.
149. (a) V. M. Patel, K. R. Desai, *ARKIVOC*, **2004**, 123-129. (b) Z. Y. Lu, W. G. Zhu, Q. Jiang, M. G. Xie, *Chinese Chem. Lett.* **1999**, *10*, 679-682.
150. J. F. Brière, S. Oudeyer, V. Levacher, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3648.
151. J. F. Brière, S. Oudeyer, V. Levacher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 7072-7075.
152. N. Srinath, Y. R. Prasad, K. Mukkanti, *Int. J. Current Pharm. Res.* **2011**, *3*, 1.
153. B. Jayashankara, K. M. Lokanathrarai, *E-J. Chem.* **2008**, *5*, 309-315.
154. N. M. Abunada, H. M. Hassaneen , N. G. Kandile, O. A. Miqdad, *Molecules*, **2008**, *13*, 1011-1024.
155. S. K. Chaitanya, K. B. Ishwar, S. Revanna, D. Satyanarayana, B. Kalluraya, *J. Indian Council Chem.* **2009**, *26*, 37-40.
156. S. S. Mokle, A. Y. Vibhute, S. V. Khansole, S. B. Zangade, Y. B. Vibhute; *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. (RJPBCS)*, **2010**, *1*, 631.

## **Formulaire des produits préparés**

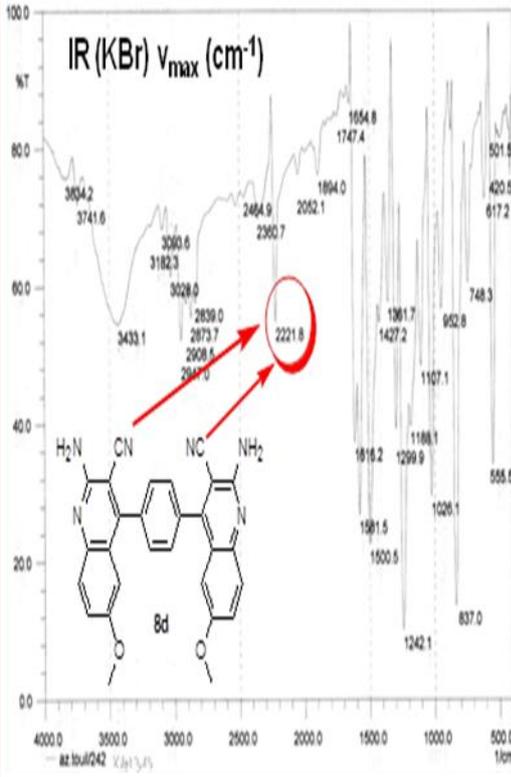






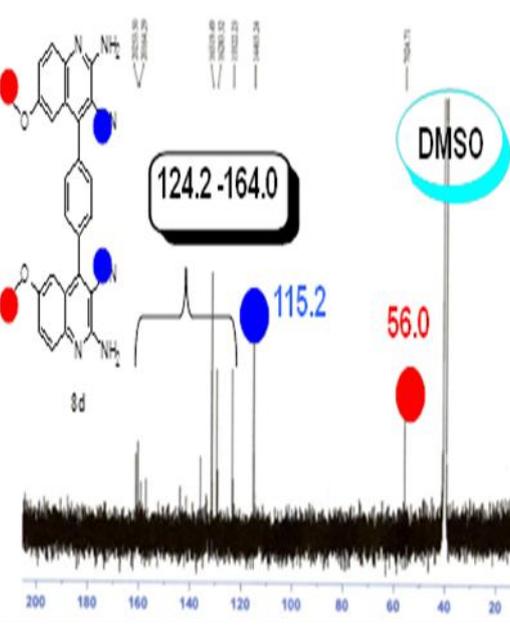


*Annexe : spectres et articles*



PDF Complete  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, DMSO):



BRUKER

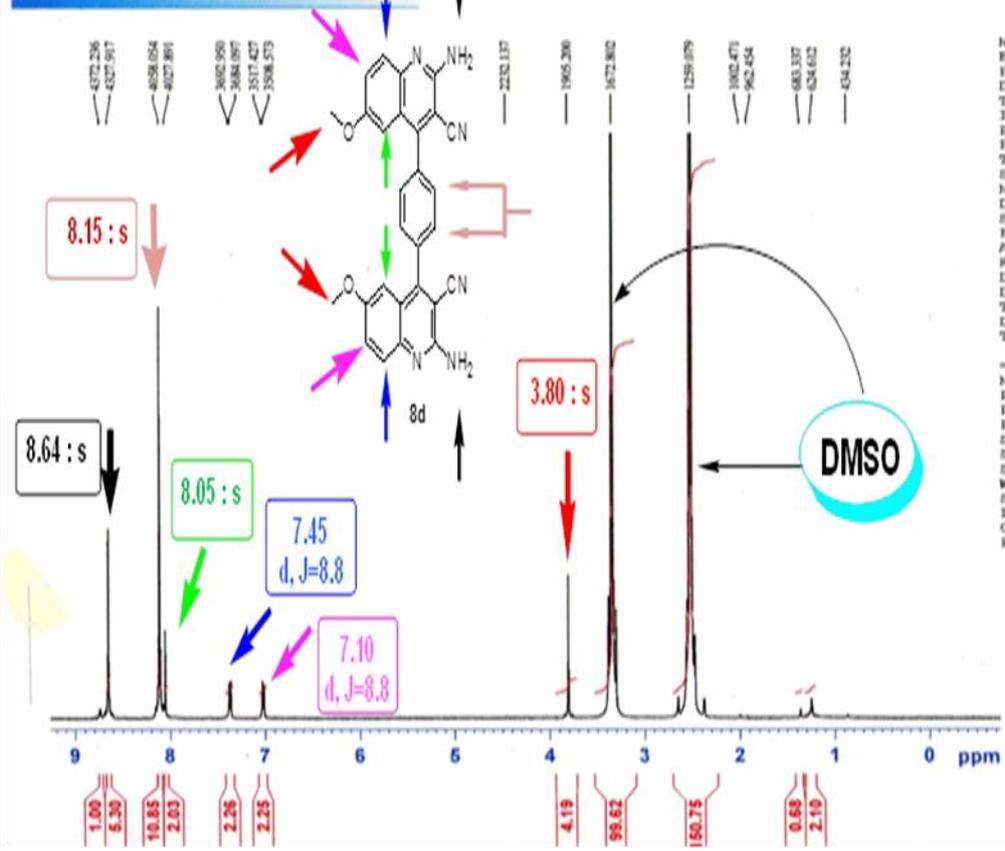
NAME	1621-10
EXPNO	1
PROCNO	1
Date_	20121108
Time	12.08
INSTRUM	aspect
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NS	16
DS	2
SWH	10330.578 Hz
FIDRES	0.157632 Hz
AQ	3.1719923 sec
RG	203
DW	48.400 usec
DE	6.50 usec
TE	295.9 K
D1	1.0000000 sec
TDO	1

==== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 12.00 usec  
 PL1 -1.00 dB  
 PL1W 19.60612106 W  
 SFO1 125.7704823 MHz

==== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P2 100.00 usec  
 PL2 -1.00 dB  
 PL2W 19.00 usec  
 TD 19.0000000 W  
 PL1W 19.60612106 W  
 PL2W 0.19606121 W  
 SFO1 500.130890 MHz  
 SFO2 500.130890 MHz  
 SF 52768  
 SF 125.7779050 MHz  
 SW 4000  
 DE 0  
 GB 1.00 Hz  
 PC 1.40

PDF Complete  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

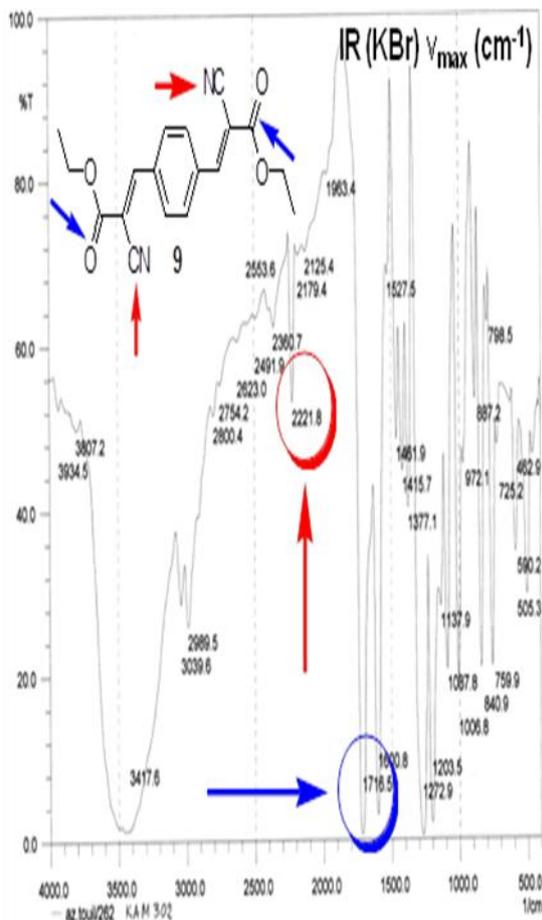
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO):



BRUKER

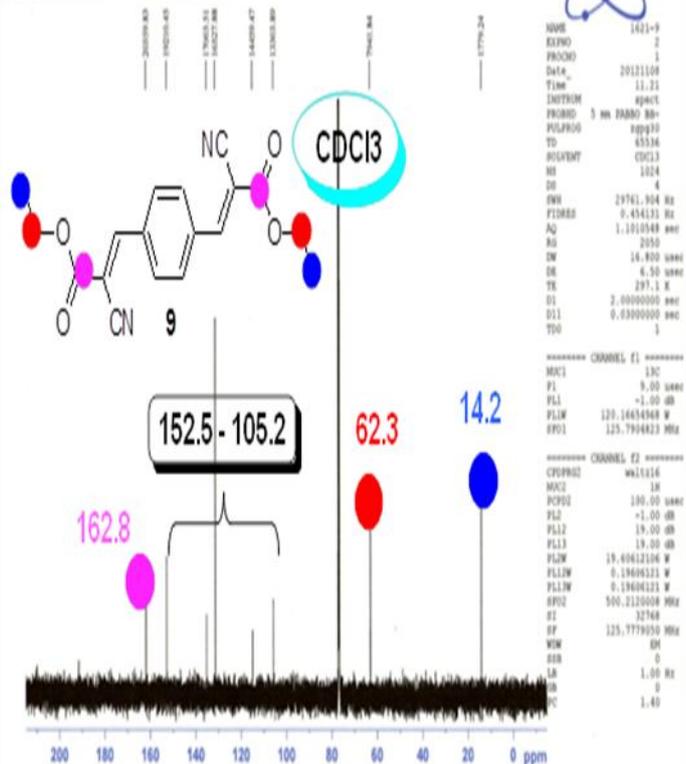
NAME	1621-10
EXPNO	1
PROCNO	1
Date_	20121108
Time	12.08
INSTRUM	aspect
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NS	16
DS	2
SWH	10330.578 Hz
FIDRES	0.157632 Hz
AQ	3.1719923 sec
RG	203
DW	48.400 usec
DE	6.50 usec
TE	295.9 K
D1	1.0000000 sec
TDO	1

==== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.00 usec  
 PL1 -1.00 dB  
 PL1W 19.60612106 W  
 SFO1 500.130890 MHz  
 SI 32768  
 SF 500.130890 MHz  
 SW 4000  
 DE 0  
 GB 0.30 Hz  
 PC 1.00



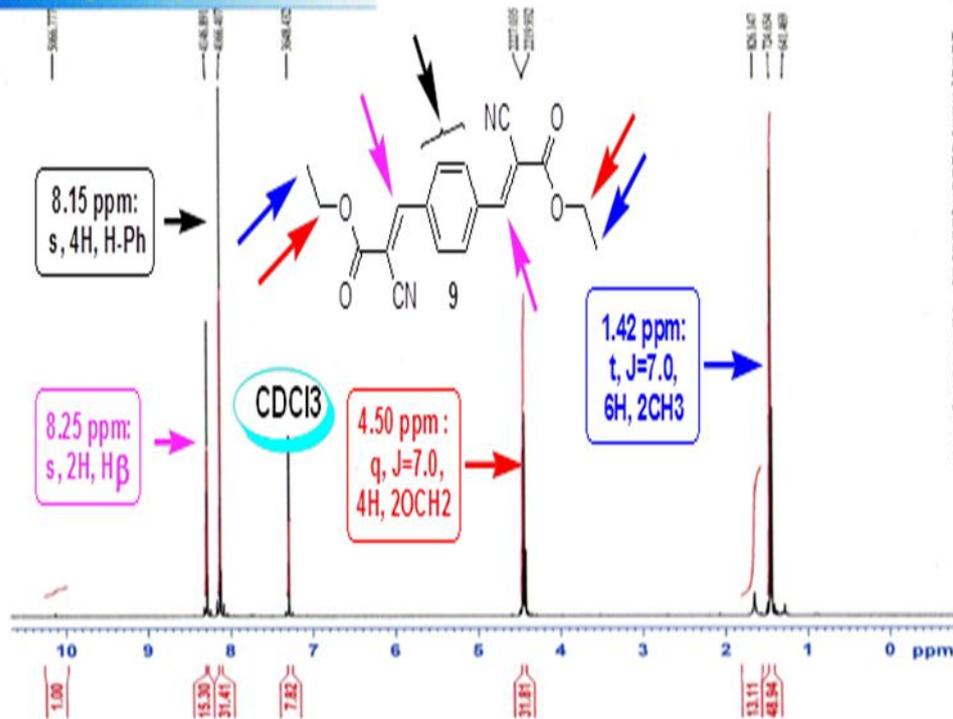
PDF Complete  
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

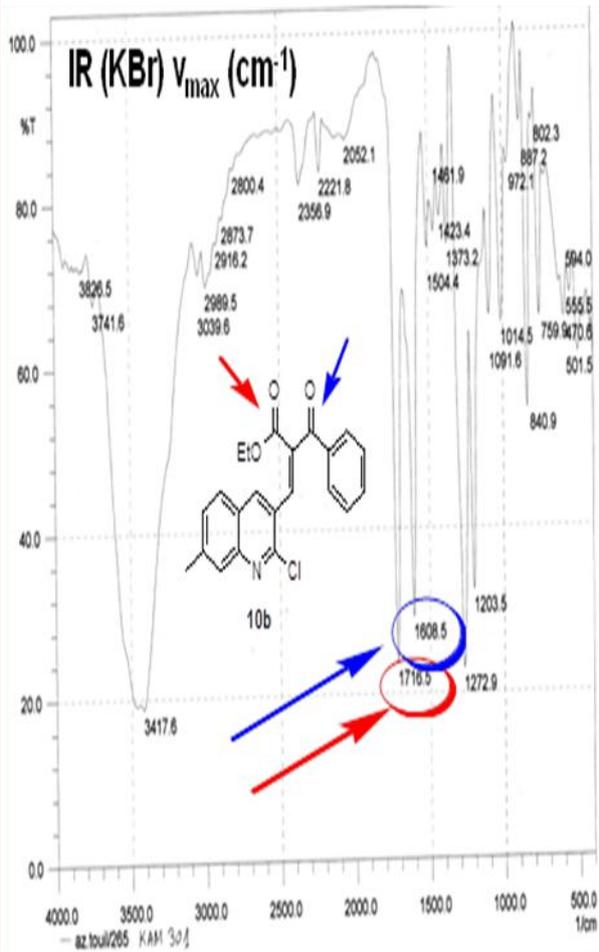
RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



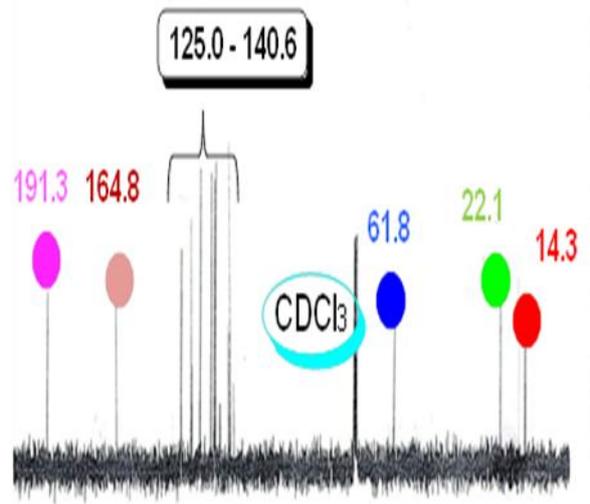
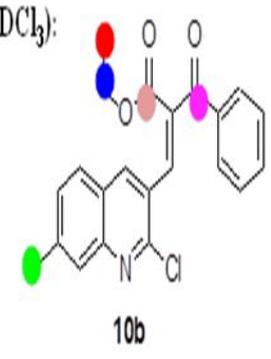
PDF Complete  
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

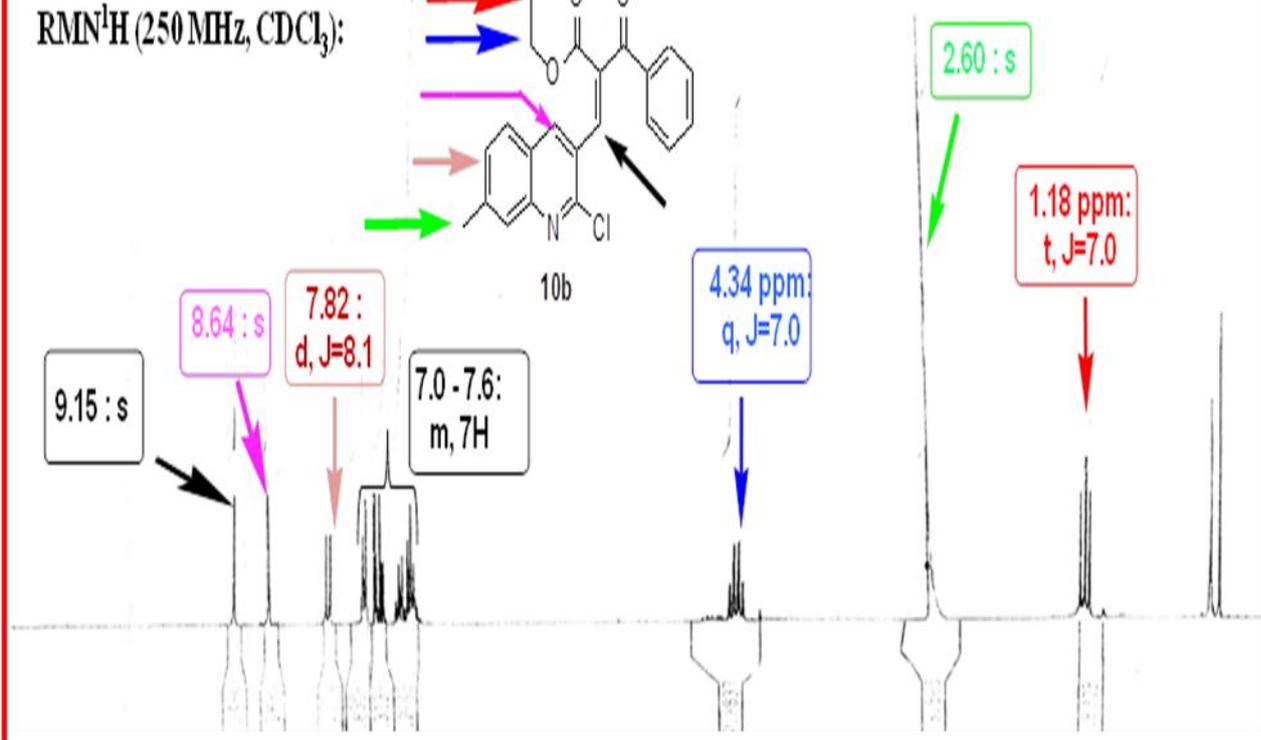
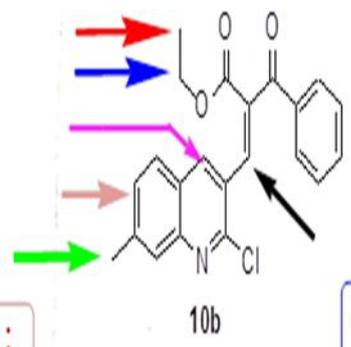




**RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

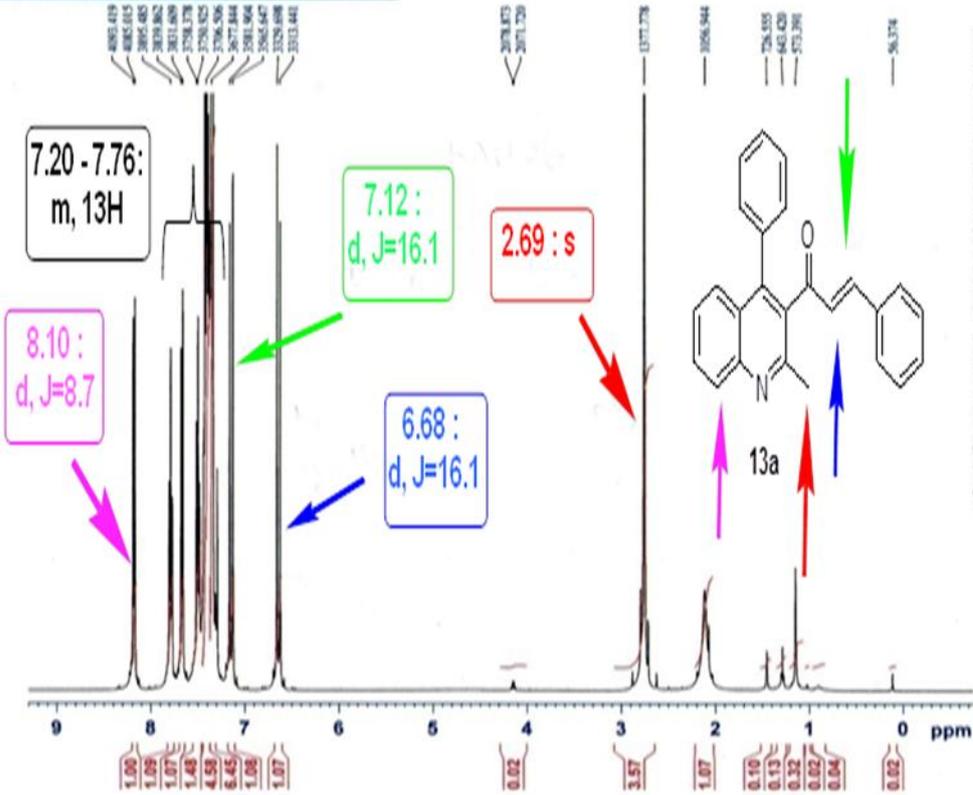


**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**



**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended.  
 Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

**RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**



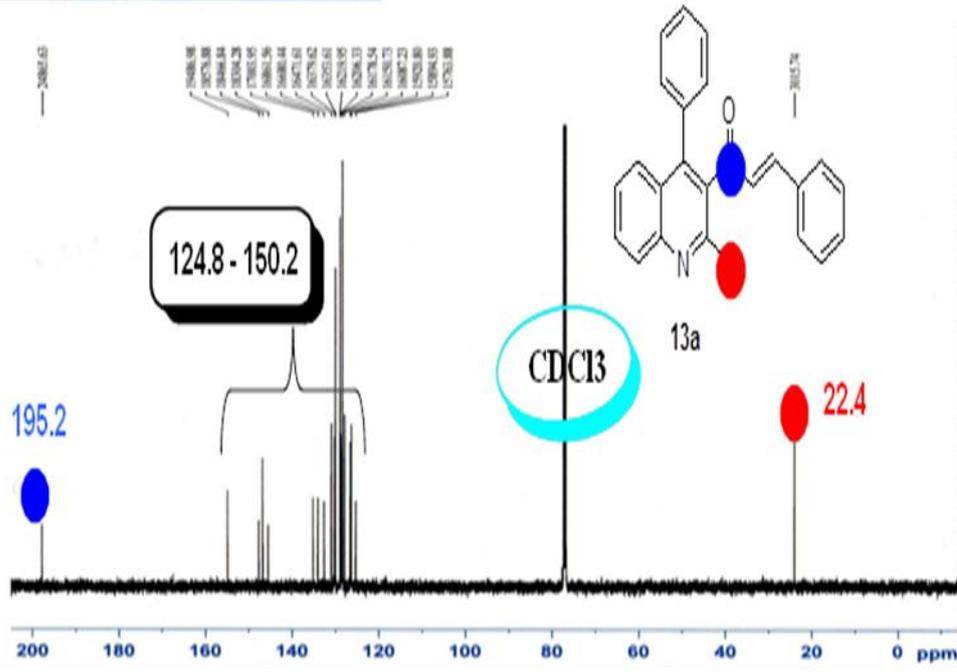
```

NAME 1621-6
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20121105
Time 10.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FAPBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 57
DW 48.400 usec
DE 6.50 usec
TE 294.5 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 19.60612106 W
SFO1 500.2130890 MHz
SI 32768
SF 500.2100000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```

**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended.  
 Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

**RMN<sup>13</sup>C (δ ppm):**

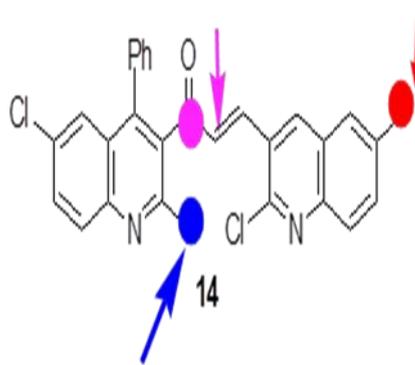


```

NAME 1621-6
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20121105
Time 11.35
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FAPBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 29761.904 Hz
FIDRES 0.454131 Hz
AQ 1.1010548 sec
RG 2050
DW 16.800 usec
DE 6.50 usec
TE 296.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

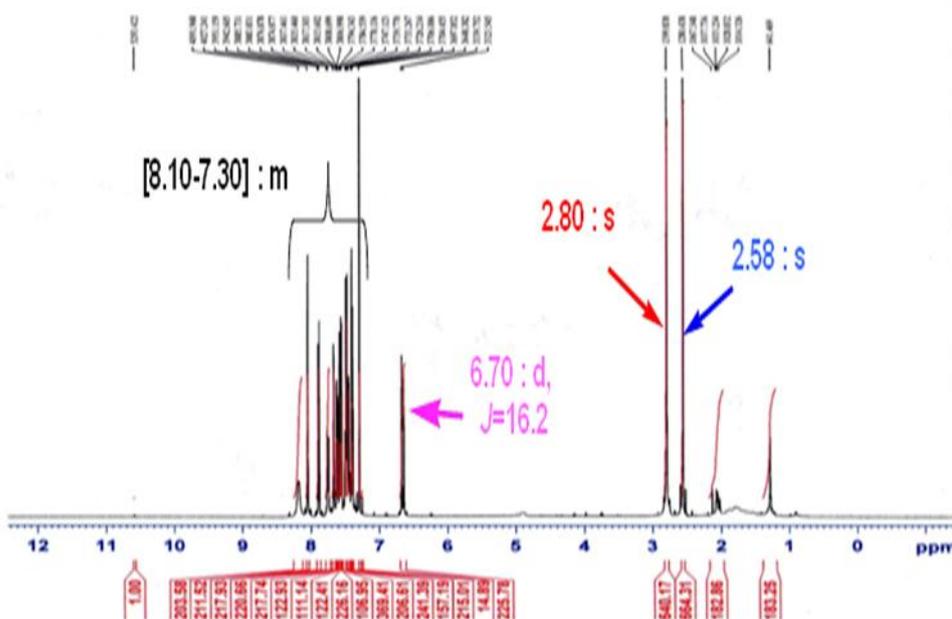
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 120.16654968 W
SFO1 125.7904823 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -1.00 dB
PL12 19.00 dB
PL13 19.00 dB
PL1W 19.60612106 W
PL2W 0.19606121 W
PL13W 0.19606121 W
SFO2 500.2120008 MHz
SI 32768
SF 125.7779050 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
  
```



**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

**RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**



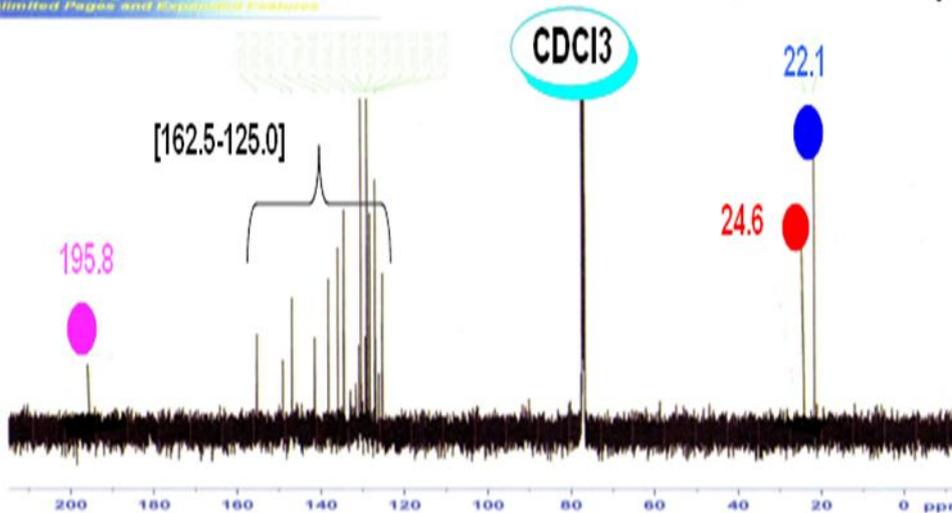
```

NAME 1621-1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20121024
Time 18.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm F4001 BH
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 10330.578 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1719923 sec
RG 203
DW 40.400 usec
DE 6.50 usec
TE 297.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 19.60612106 W
SFO1 500.2130890 MHz
SI 32768
SF 500.2100000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```

**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
 Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

**RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

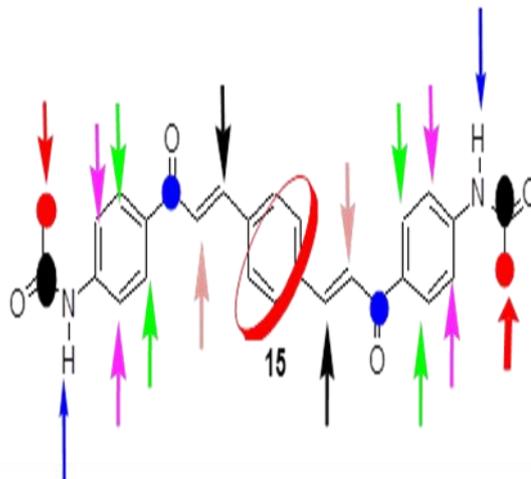


```

NAME 1621-1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20121024
Time 17.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm F4001 BH
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 20761.904 Hz
FIDRES 0.484433 Hz
AQ 1.1010580 sec
RG 2050
DW 16.000 usec
DE 6.50 usec
TE 297.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

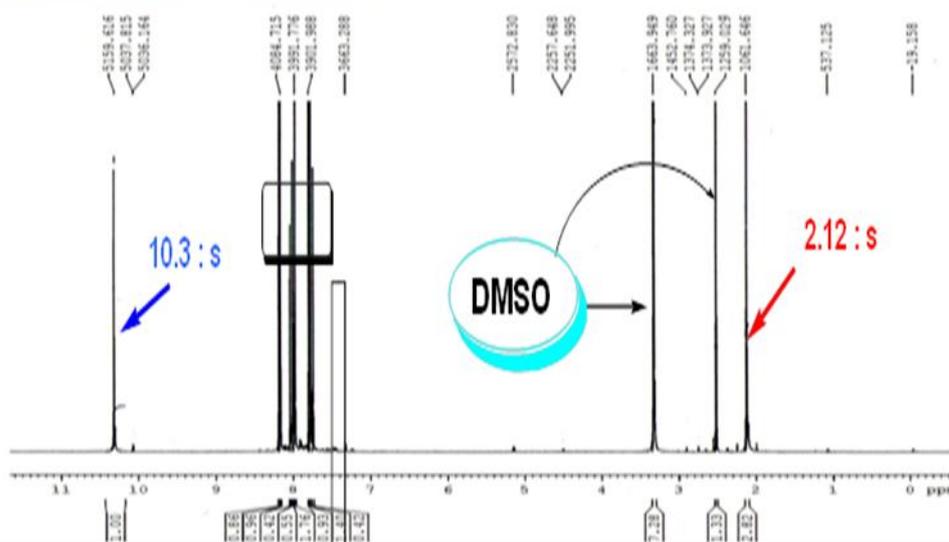
===== CHANNEL F1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 120.16654808 W
SFO1 125.7700000 MHz

===== CHANNEL F2 =====
NAME 1621-1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20121024
Time 17.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm F4001 BH
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 125.7779050 MHz
FIDRES 0.484433 Hz
AQ 1.1010580 sec
RG 2050
DW 16.000 usec
DE 6.50 usec
TE 297.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1
  
```



RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO):

**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



```

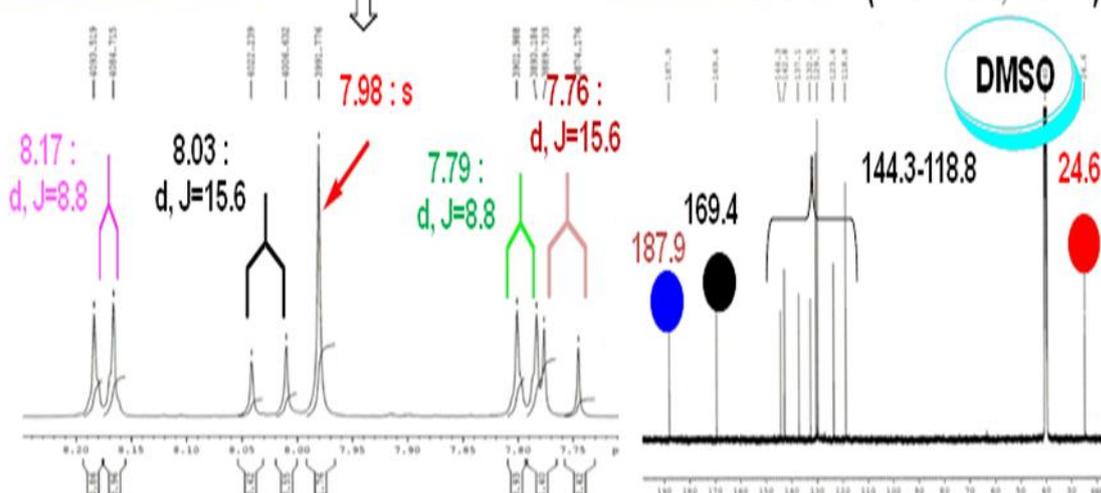
NAME      246-1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20130301
Time     17.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        4
SWH       10330.578 Hz
F2       0.157632 Hz
AQ        3.1719923 sec
RG        50.0
SQ        48.400 uS
DE        6.50 uS
TE        303.2 K
D1        1.00000000 sec
TDO       1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        12.00 uS
PL1       -1.00 dB
PL12      19.60612100 W
SFO1      500.1310000 MHz
SI        32768
SF        500.1310000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Extension

**PDF Complete**  
 Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

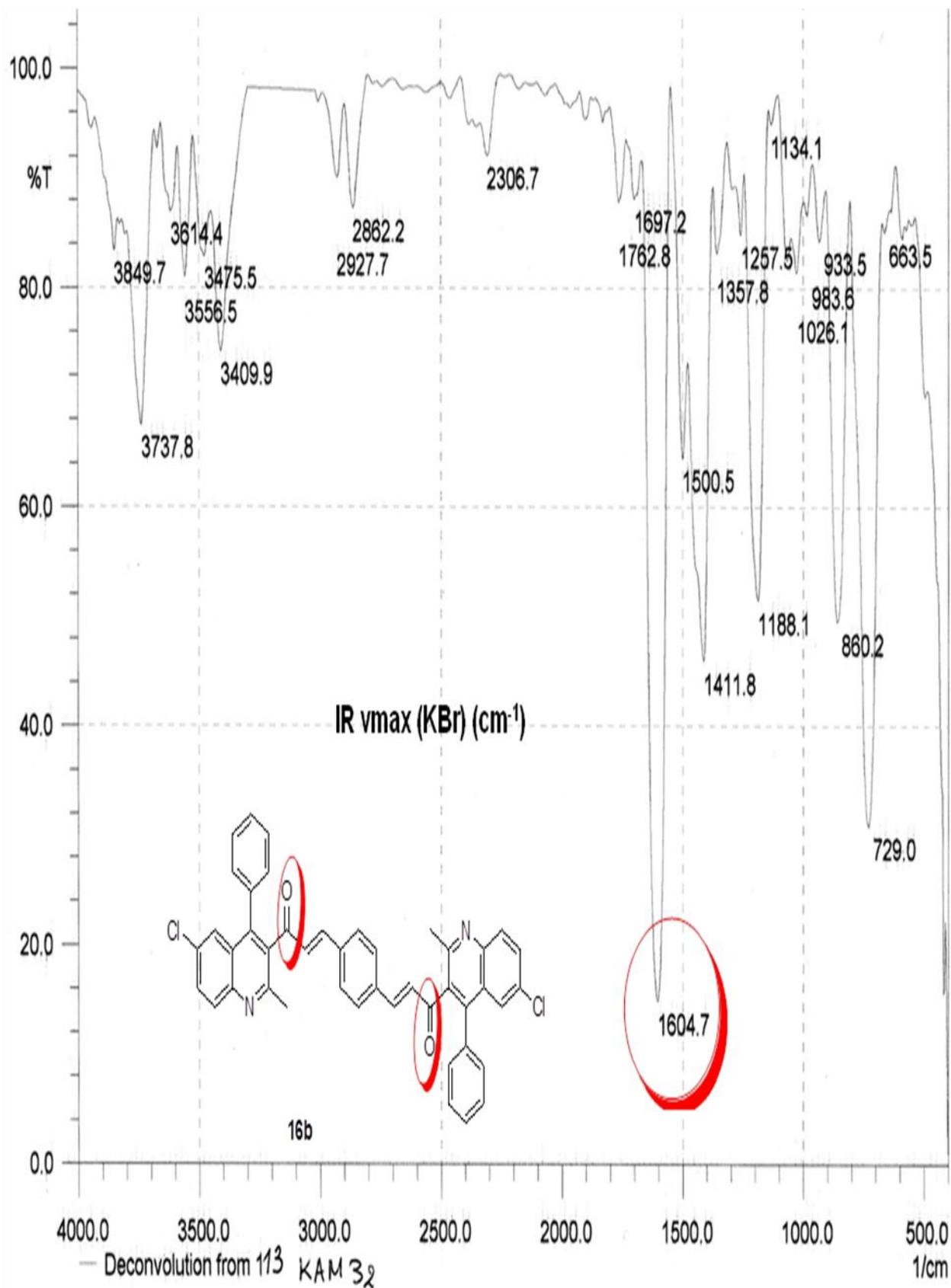
RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, DMSO):



**DMSO**

```

NAME      246-1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20130301
Time     17.24
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        4
SWH       25761.904 Hz
F2       0.154131 Hz
AQ        3.1719923 sec
RG        50.0
SQ        48.400 uS
DE        6.50 uS
TE        303.2 K
D1        1.00000000 sec
TDO       1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        12.00 uS
PL1       -1.00 dB
PL12      19.60612100 W
SFO1      125.7604500 MHz
SI        125.7604500 MHz
SF        125.7604500 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
===== CHANNEL f2 =====
CHRGD    0
NUC2      1H
P2        12.00 uS
PL2       -1.00 dB
PL12      19.60612100 W
SFO2      500.1310000 MHz
SI        32768
SF        500.1310000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

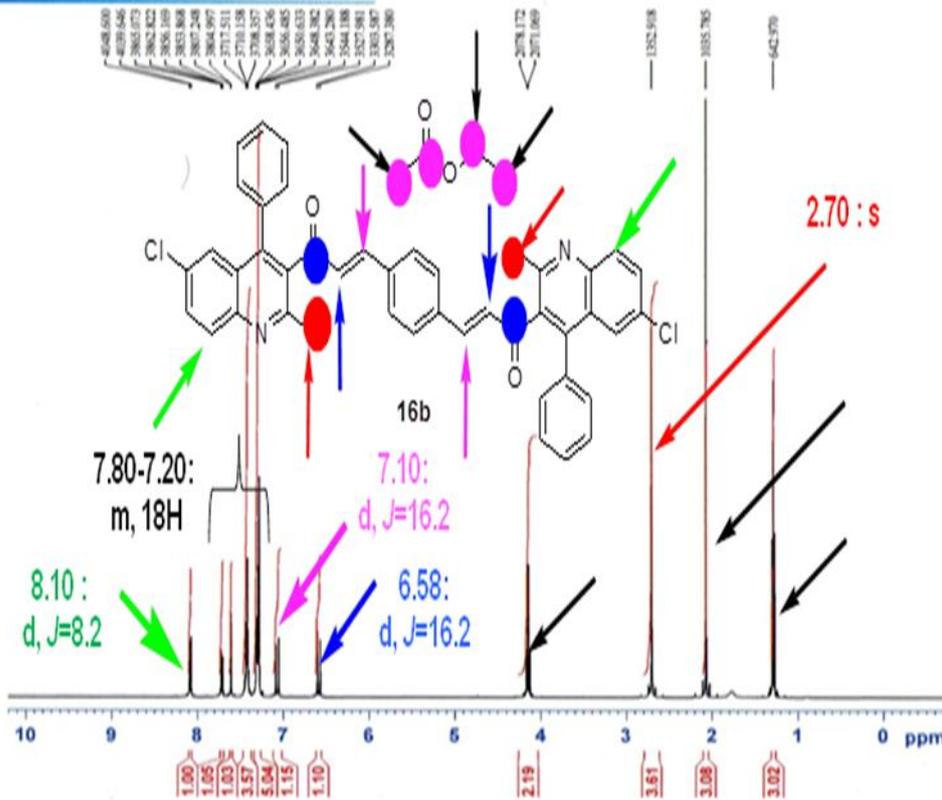




Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

### RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



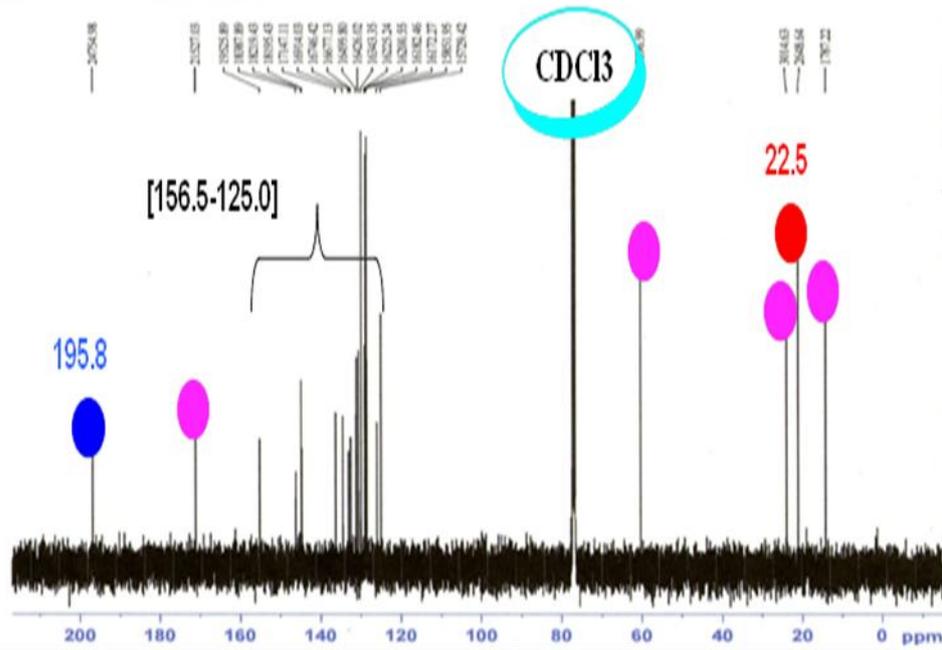
NAME	1621-4
EXPNO	1
PROCNO	1
Date_	20121101
Time	14.56
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm F400 BB-
PULPROG	sg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	2
SWH	10330.578 Hz
FIDRES	0.157632 Hz
AQ	3.1719923 sec
RG	80.6
DW	48.400 usec
DE	6.50 usec
TE	297.1 K
D1	1.00000000 sec
TDO	1
===== CHANNEL F1 =====	
NUC1	1H
P1	12.00 usec
PL1	-1.00 dB
PL1W	19.60612106 W
SFO1	500.2130890 MHz
SI	32768
SF	500.2100000 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00



Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

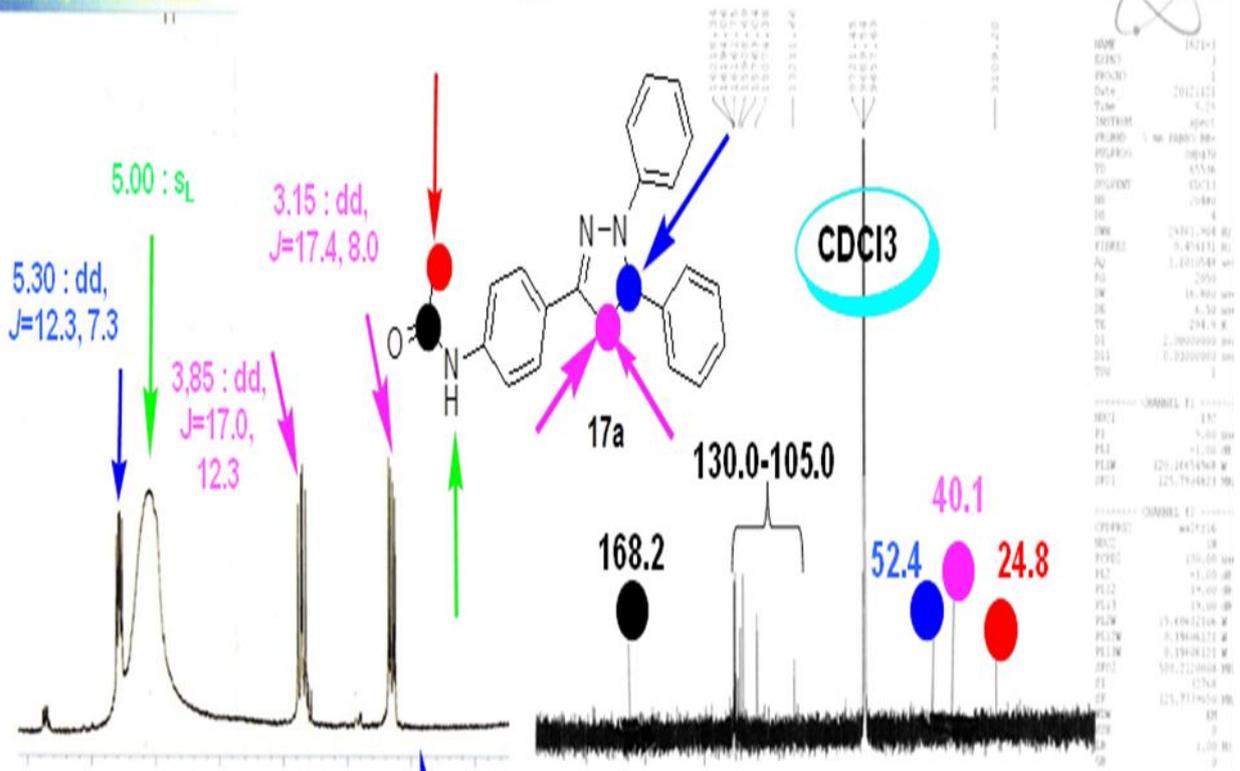
### RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



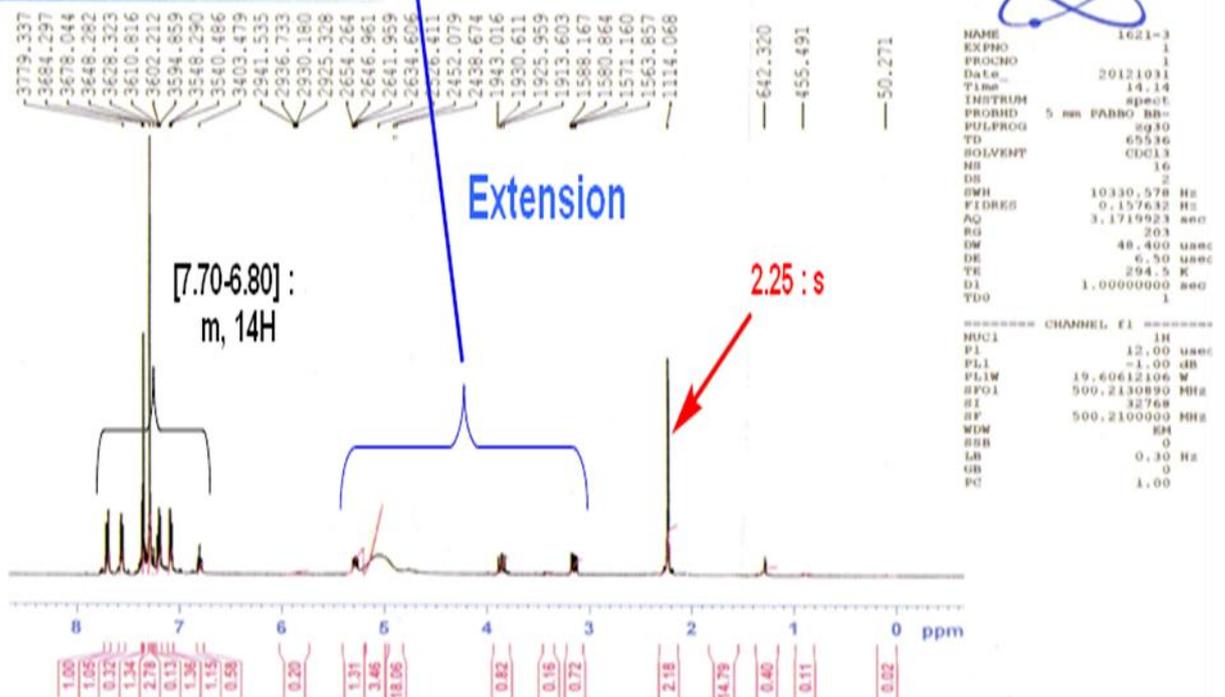
NAME	1621-4
EXPNO	2
PROCNO	1
Date_	20121101
Time	15.38
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm F400 BB-
PULPROG	sg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	1024
DS	4
SWH	29761.904 Hz
FIDRES	0.454131 Hz
AQ	1.1010548 sec
RG	2050
DW	16.800 usec
DE	-6.50 usec
TE	297.6 K
D1	2.00000000 sec
D11	0.03000000 sec
TDO	1
===== CHANNEL F1 =====	
NUC1	13C
P1	9.00 usec
PL1	-1.00 dB
PL1W	120.16654968 W
SFO1	125.7904823 MHz
===== CHANNEL F2 =====	
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	100.00 usec
PL2	-1.00 dB
PL12	19.00 dB
PL13	19.00 dB
PL2W	19.60612106 W
PL12W	0.19606121 W
PL13W	0.19606121 W
SFO2	500.2120008 MHz
SI	32768
SF	125.7779050 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):

RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

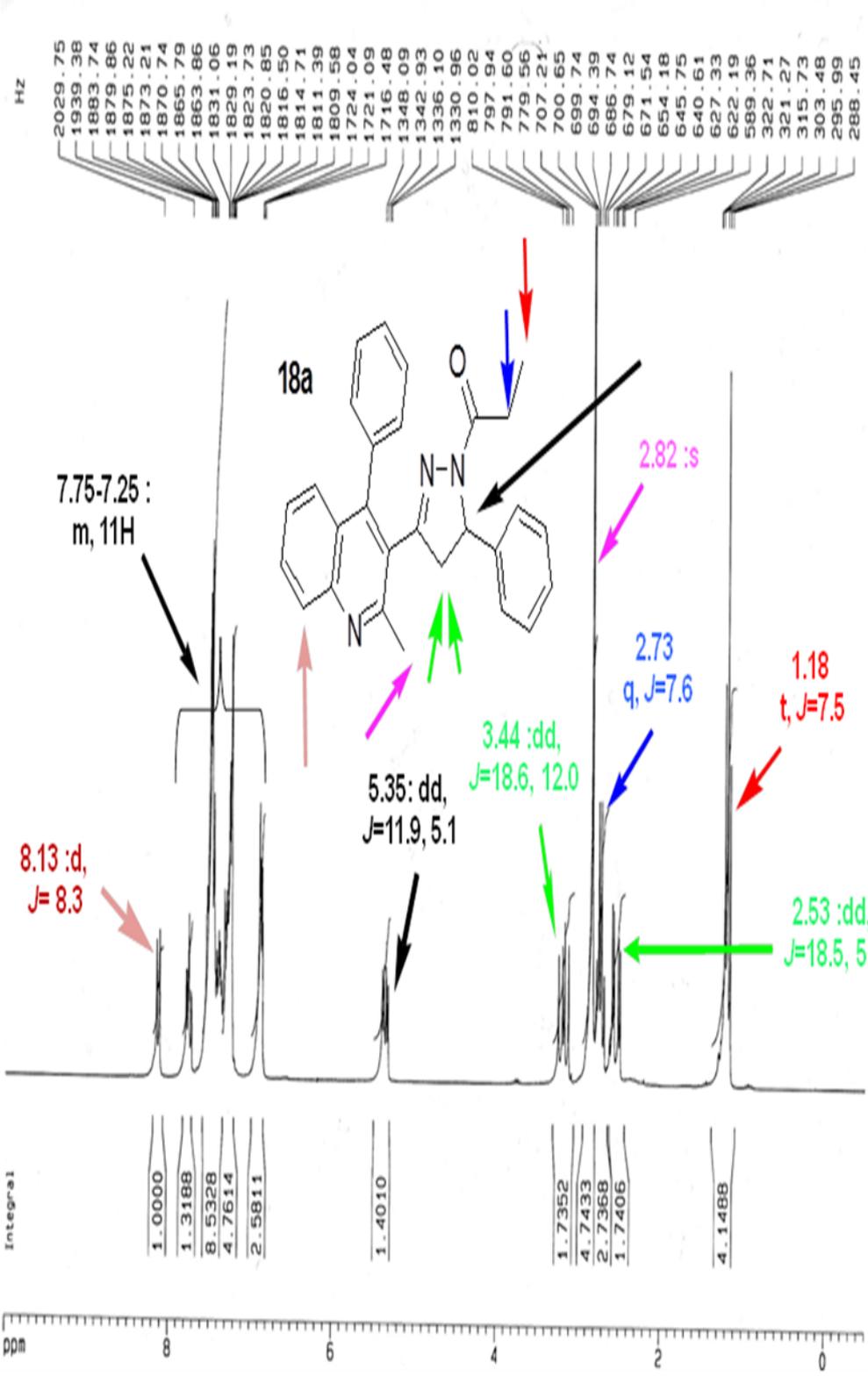


RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



kam401 1H

# RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



Current Data Parameters  
 NAME kam401  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130514  
 Time 9.40  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 77  
 DS 0  
 SMH 12531.328 Hz  
 FIDRES 0.382426 Hz  
 AQ 1.3074932 sec  
 RG 128  
 DW 39.900 usec  
 DE 7.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

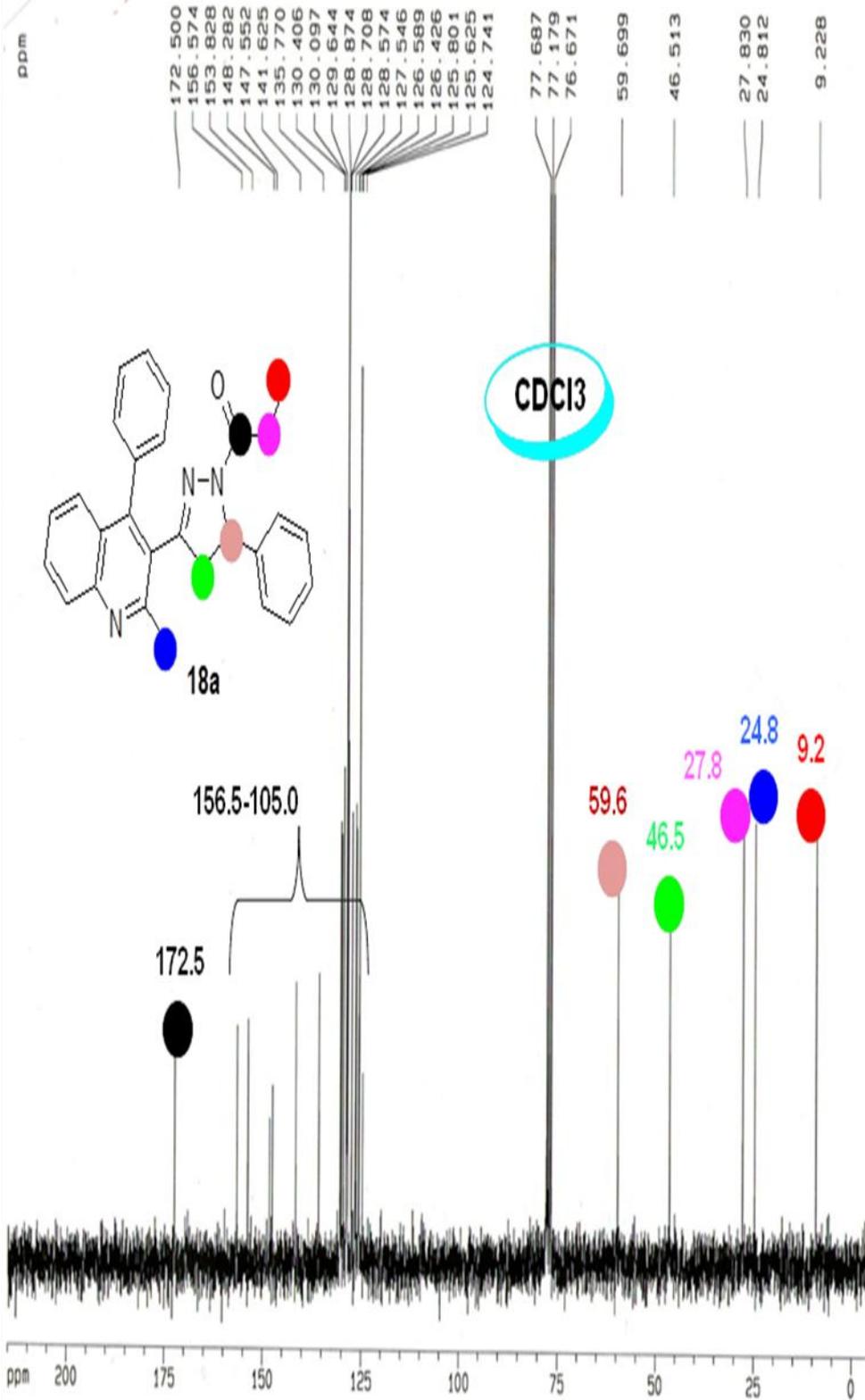
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 35.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1300000 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 10.000 ppm  
 F1 2501.30 Hz  
 F2P -0.500 ppm  
 F2 -125.07 Hz  
 PPMCM 0.52500 ppm/cm  
 HZCM 131.31825 Hz/cm

KAM401 13C

# RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



## Current Data Parameters

NAME kam401  
EXPNO 2  
PROCNO 1

## F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20130514  
Time 10.08  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 288  
DS 4  
SMH 22075.055 Hz  
FIDRES 0.336839 Hz  
AQ 1.484404 sec  
RG 8192  
DM 22.650 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 2.0000000 sec  
d11 0.0300000 sec  
d12 0.0002000 sec

## \*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*

NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 62.9021320 MHz

## \*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*

CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -6.00 dB  
PL12 16.00 dB  
PL13 16.00 dB  
SFO2 250.1310005 MHz

## F2 - Processing parameters

SI 32768  
SF 62.8952330 MHz  
WDM EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

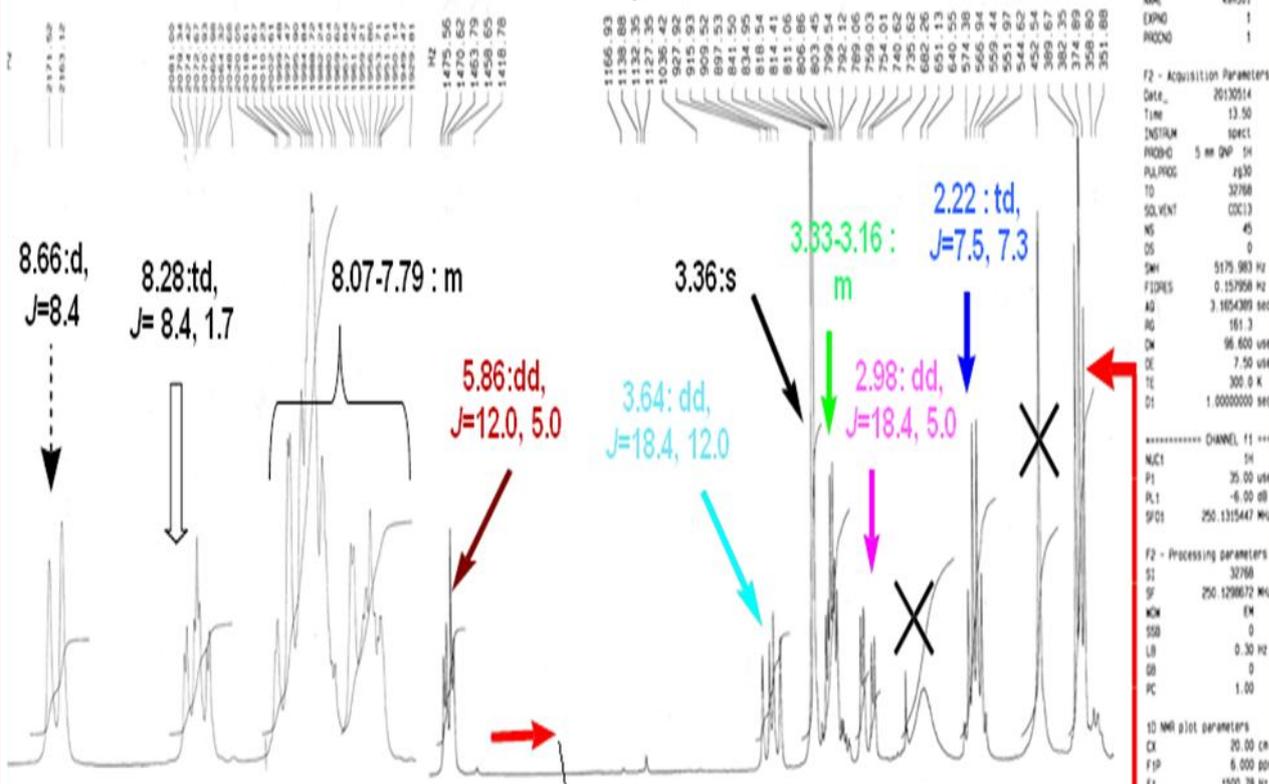
## 1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm  
F1P 215.000 ppm  
F1 13522.48 Hz  
F2P -5.000 ppm  
F2 -314.48 Hz  
PPM 11.00000 ppm/cm  
HZCM 691.84753 Hz/cm

Spectre proton : KM501

Spectre proton : KM501

# RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



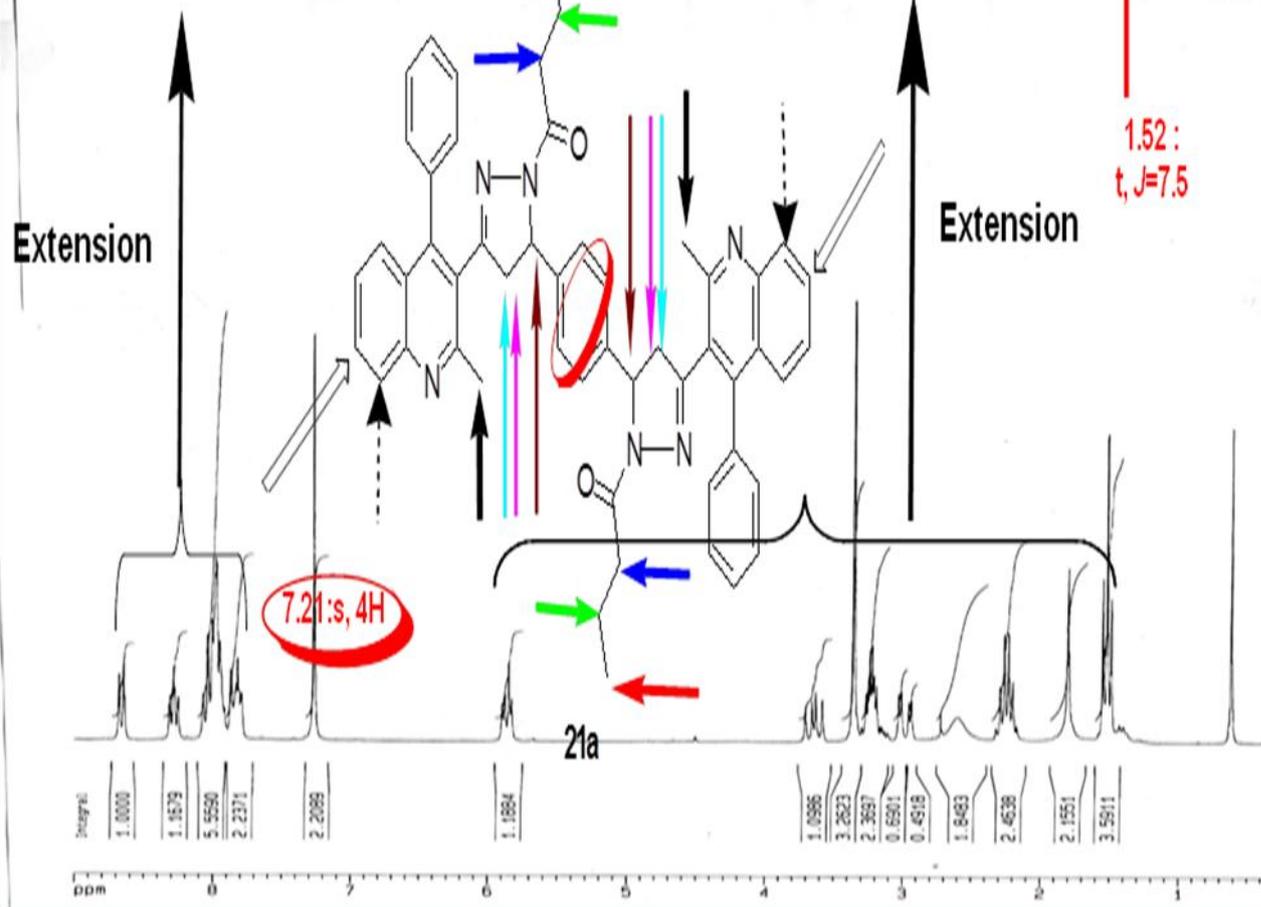
Current Data Parameters  
 NAME KM501  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130514  
 Time 13:50  
 INSTRUM spect  
 PROCNO 5 nm QNP 5H  
 PULPROG zg30  
 TO 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 45  
 DS 0  
 SWH 5175.983 Hz  
 FIDRES 0.157958 Hz  
 AQ 3.1854389 sec  
 RG 161.3  
 DW 96.600 usec  
 DE 7.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 35.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 250.1315447 MHz

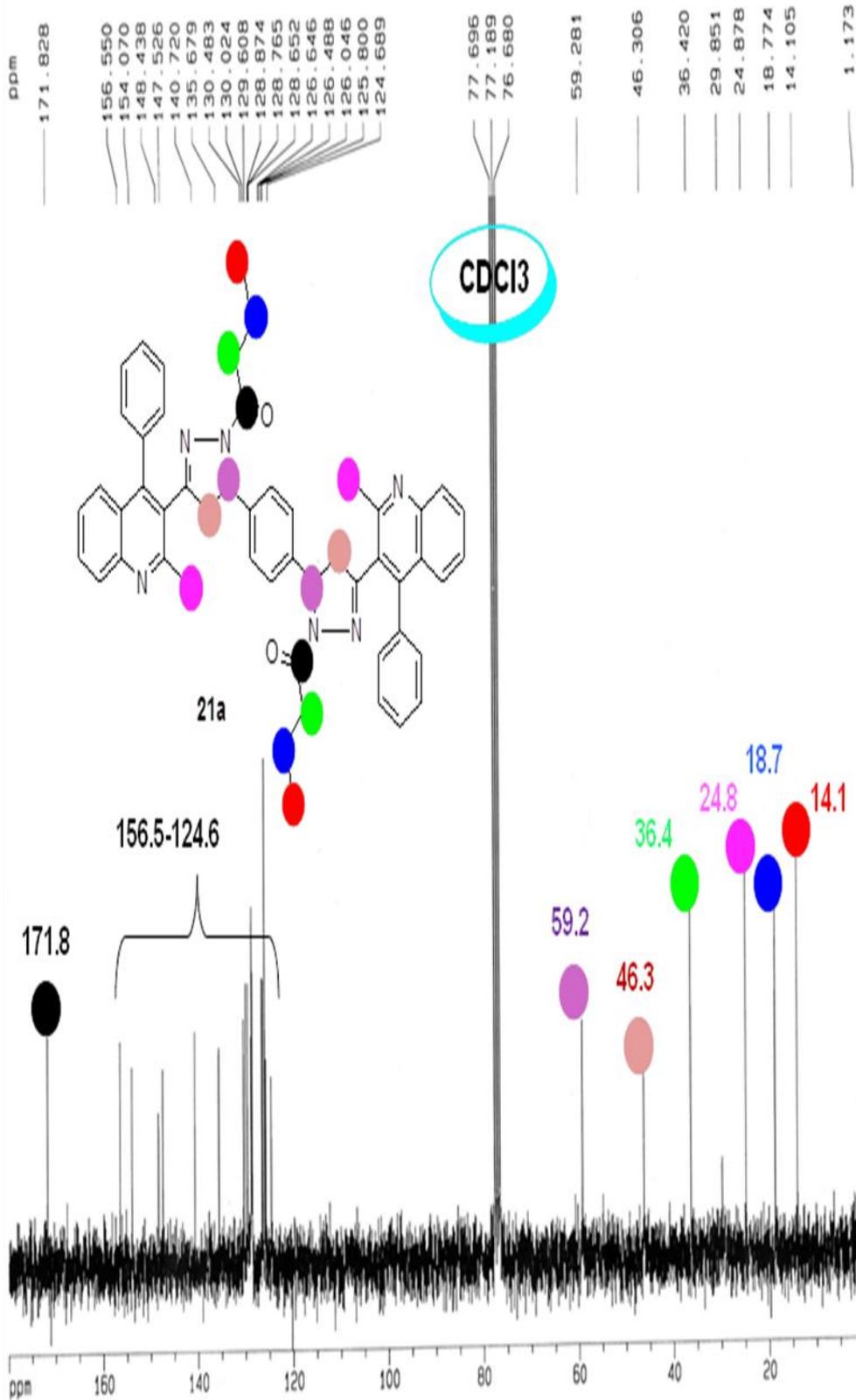
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1309872 MHz  
 NH 4096  
 SH 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

F1 - NMR plot parameters  
 CH 20.00 cm  
 FIP 6.000 usec  
 F1 1500.78 Hz



Spectre carbone : KAM501

### RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



#### Current Data Parameters

NAME kam501  
EXPNO 2  
PROCNO 1

#### F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20130514  
Time 13.59  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 218  
DS 4  
SWH 15723.271 Hz  
FIDRES 0.239918 Hz  
AQ 2.0840948 sec  
RG 8192  
DM 31.800 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 2.0000000 sec  
d11 0.0300000 sec  
d12 0.0002000 sec

#### \*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*

NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SF01 62.9021320 MHz

#### \*\*\*\*\* CHANNEL f2 \*\*\*\*\*

CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -6.00 dB  
PL12 16.00 dB  
PL13 16.00 dB  
SF02 250.1310005 MHz

#### F2 - Processing parameters

SI 32768  
SF 62.8952306 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

#### 1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm  
F1P 180.000 ppm  
F1 11321.14 Hz  
F2P 0.000 ppm  
F2 0.00 Hz  
PPMCM 9.00000 ppm/cm  
HZCM 566.05701 Hz/cm

## Synthesis of some new chalcone derivatives via a Knoevenagel reaction

A. KEDJADJA<sup>1</sup>, A. MOKHTARI<sup>1</sup>, A. BELFAITAH<sup>2</sup>, R. MERDES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de chimie Appliquée. Faculté des sciences, Université de Guelma 24000. ALGERIE

<sup>2</sup>Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique. Faculté des Sciences Exactes, Campus de Chaabat Ersas, Université Mentouri-Constantine. 25000. ALGERIE

(Reçu le 24/10/11, accepté le 30/04/12)

### الملخص:

تم تبني طريقة بسيطة لتحضير مشتقات الشالكون الجديدة المحتوية على نواة الكينولين وذلك بتفاعل مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين مع برومو اسيتات ايثيل ثم أكسدة الكحول الناتج إلى سيتون. تكاثف المركبات الناتجة مع البنزaldehid تحت شروط تفاعل لطيفة حسب طريقة كنوفنجال أدت إلى الحصول على المركبات الشالكون الموافقة بمرود جيد.

### ABSTRACT:

Some new chalcone derivatives containing a quinolyl moiety and an ester group at the  $\alpha$  position of the carbonyl (at C-2) have been prepared in good yields using Knoevenagel reaction of aromatic aldehyde derivatives with aromatic  $\beta$ -ketoesters in the presence of a large excess of piperidine.

**Key words** : chalcones, Vilsmeier reagent, quinoline, Reformatsky reaction, Knoevenagel reaction.

### RESUME :

De nouveaux dérivés arylquinolylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturés (chalcones) porteurs d'un groupement ester en position 2 ont été préparés avec de bons rendements selon une réaction de type Knoevenagel, par condensation d'aldéhydes aromatiques avec des  $\beta$ -cétosters en présence d'un large excès de pipéridine.

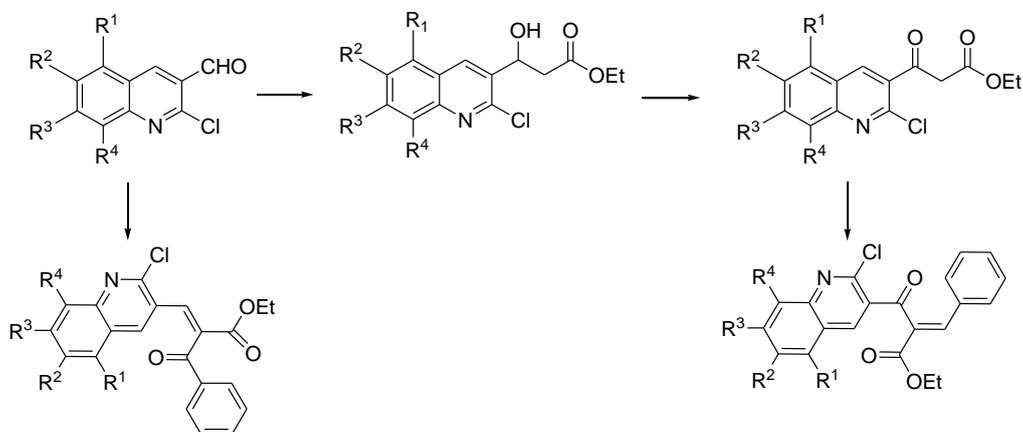
## INTRODUCTION

Chalcones constitute a large class of natural products isolated from various sources and particularly from plants.<sup>1</sup> Their structures could be as simple as Metochalcone<sup>2</sup> or Echinatin<sup>3</sup> and as complex.<sup>4</sup> Chalcones themselves exhibit useful biological activities like antimicrobial,<sup>5</sup> anti-malarial,<sup>6</sup> anti-inflammatory,<sup>7</sup> anti-oxidant<sup>8</sup> and anti-cancer properties.<sup>9</sup>

Furthermore, heterocyclic chalcone analogs, act as intermediate products in the synthesis of a large variety of important classes of compound such as flavonoïds,<sup>10</sup> pyrazolines,<sup>11</sup> pyrrolidines,<sup>12</sup> pyrroles,<sup>13</sup> aziridines<sup>14</sup> and others.

To improve the pharmacological profile of these important families of bioactive molecules, a number of investigations have been carried out which involves replacement of the aryl substituent by various heterocycles. The introduction of quinoline nucleus as biostere of aryl group has already been used successfully in a number of pharmacomodulations. Quinolylaryl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones have shown a high capacity to absorb oxygen radicals that which confers them an antioxidant potential and radical-scavenging properties.<sup>15</sup> Other benefits have since been identified as anti-malarial,<sup>16</sup> anti-microbial,<sup>17</sup> anti-inflammatory,<sup>18</sup> and anti-tumoral<sup>19</sup> activities.

It is well known that the aldol condensation of aromatic aldehydes and acetophenone derivatives in basic medium is a classic and an efficient synthetic method to prepare chalcones.<sup>20</sup> Using this procedure, the synthesis of some arylquinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones have been also reported previously.<sup>21</sup> Herein we wish to report our preliminary results concerning the synthesis of new chalcone derivatives containing a quinolyl moiety and an ester group at C-2, using Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes with  $\beta$ -ketoesters in the presence of piperidine as catalyst. The general synthetic scheme is shown below:



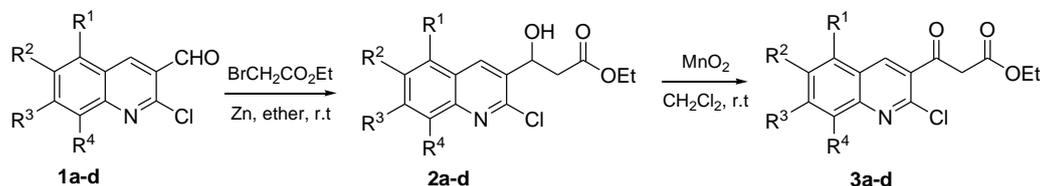
Scheme 1

## RESULTS AND DISCUSSION

Starting materials 2-chloro-3-quinolinecarbaldehydes **1a-d** ( $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^1=R^3=CH_3$ ,  $R^3=OCH_3$ ) were prepared in single step by treatment of the corresponding acetanilide with the Vilsmeier reagent ( $POCl_3/DMF$  in a 7/3 ratio) as previously reported.<sup>22</sup>

The Reformatsky reaction of halogenomethyl ketones with carbonyl compounds mediated by zinc is one of the well-known synthetic methodologies to obtain the corresponding carbon-carbon coupling products.<sup>23</sup> According to this method  $\beta$ -hydroxyesters **2a-d** were obtained,

in moderate yields, by addition of 1.0 eq. of substituted 2-chloroquinolin-3-carbaldehydes to ethyl bromoacetate in the presence of Zn. This reaction was conducted in dry Et<sub>2</sub>O at room temperature.<sup>24</sup> Conversion of 1,3-hydroxyesters **2a-d** to the corresponding  $\beta$ -ketoesters **3a-d** under mild conditions, using an excess of Manganese dioxide in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as a solvent. The 1,3-ketoesters **3** were obtained in good yields (scheme 2).



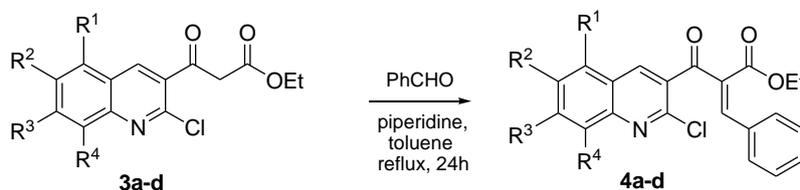
Scheme 2

**Table 1** : Yields of products **2** and **3** Esters prepared

Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Yield (%)	Compound	*Yield (%)
<b>2a</b>	H	H	H	H	62	<b>3a</b>	91
<b>2b</b>	H	H	Me	H	55	<b>3b</b>	88
<b>2c</b>	Me	H	Me	H	57	<b>3c</b>	85
<b>2d</b>	H	H	OMe	H	68	<b>3d</b>	93

\* Isolated yields of pure product.

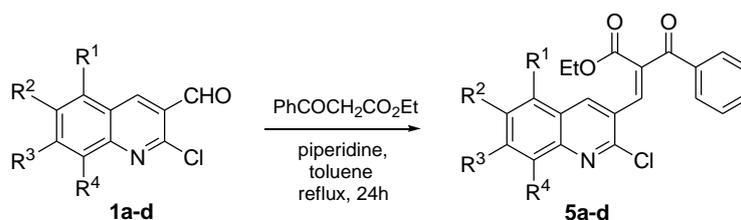
Quinolylaryl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones **4** have been synthesized following a classic Knoevenagel reaction, by condensation of the substituted  $\beta$ -ketoester derivatives **3** with benzaldehyde in the presence of a large excess of piperidine (Scheme 3).



Scheme 3

The structure of compounds **4** were assigned on the basis of their <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. The <sup>1</sup>H NMR spectra showed characteristic signals; a typical quinolyl proton pattern corresponding to H-4 always appears at lower field as a singlet, and at lowest field (9.15-8.80 ppm) a singlet corresponding to the new olefinic proton while the protons of the methylene group have disappeared. The effect of the carbonyl group, at the same side of olefinic proton, causes a high deshielding of this latter. In agreement with this, in the <sup>13</sup>C NMR spectrum it was clear that the methylene group was absent and the two significant peaks corresponding to carbonyl groups were always present.

Having in hand the starting materials **1**, we turned our attention to the synthesis of chalcones **5**. The addition of ethyl benzoylacetate to 2-chloro-3-formylquinolines, in the same conditions described above, furnish the Knoevenagel products in good yields (Scheme 4).



Scheme 4

**Table 2** : Yields of Chalcones **4** and **5**

Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Yield(%)	Compound	*Yield (%)
<b>4a</b>	H	H	H	H	87	<b>5a</b>	88
<b>4b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	84	<b>5b</b>	83
<b>4c</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	73	<b>5c</b>	79
<b>4d</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	77	<b>5d</b>	86

\* Isolated yields of pure product.

As outlined in table 2, the Knoevenagel reaction proceeded readily with good yields for all chalcones synthesized. The prepared derivatives exhibited satisfactory spectral data and corroborated the proposed structures.

In summary, we have prepared some new chalcones derivatives containing a quinolyl nucleus and an ester group at C-2, by addition of aromatic aldehydes to aromatic  $\beta$ -ketoesters (Knoevenagel reaction) in good yields. Further efforts are in progress to exploit the presence of versatile functionalities which should result in wide range of synthetic utilities.

#### ACKNOWLEDGMENTS

MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) is gratefully acknowledged for financial support.

#### EXPERIMENTAL

All I.R spectra were performed on Shimadzu FT IR-8201 PC spectrophotometer and only significant absorption band frequencies are cited. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on a Bruker Avance DPX250. Chemical shifts are given in ppm and *J* values in Hertz (Hz). Flash column chromatography was performed on Merck silica gel (60, particle size (0.063-0.2 mm). Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel aluminum sheets 60 F<sub>254</sub>. Melting points were determined on an Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200 and are uncorrected. Solvent were freshly distilled before use. Et<sub>2</sub>O and toluene were freshly distilled from sodium / benzophenone, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and POCl<sub>3</sub> from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, DMF was kept for few hours over CaCl<sub>2</sub> and distilled from CaO. Commercial grade reagents were used as supplied.

2-chloro-3-formylquinoline derivatives **1** have been synthesized according to literature procedures.<sup>22</sup> Physical properties and spectroscopic results (IR, <sup>1</sup>H NMR) are in full agreement with literature reports.<sup>22</sup>

#### General procedure for the preparation of $\beta$ -hydroxyesters **2**

1.0 eq of ethyl bromoacetate dissolved in dry Et<sub>2</sub>O (e.g. 3 mmol in 20 mL of Et<sub>2</sub>O) was added dropwise, under nitrogen atmosphere at room temperature, to an adequate quantity of Zn (1.22 eq). The mixture was allowed to stand under magnetic stirring at room temperature for half an hour and then cooled into ice bath. To this mixture, 1.0 eq of quinoline derivative dissolved in Et<sub>2</sub>O (e.g. 1mmol/10mL of solvent) was added dropwise over a period of 1 hour. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour and the contents were poured into cold-ice water then neutralized with a solution of HCl 2N. The aqueous solution was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (3x20 mL), and the organic layer was washed with brine (2x 5 mL). The solvent was evaporated in vacuo and the residue was then purified by column chromatography over silica gel using cyclohexane/EtOAc (7/3) as eluent to afford the pure product **2**.

***Ethyl 2-hydroxy-3-(2-chloroquinolin-3-yl) propanoate 2a***

Following the procedure describing above, 0.54g of pure product **3a** were obtained in 62% of yield, from 0.6 g (3.13 mmol) of 2-chloro-3-formylquinoline and 0.52g (3.13 mmol, 1.0 eq.) of ethyl bromoacetate, R<sub>f</sub>=0.68, mp=146-148°C. IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>)=1711 (CO ester). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.75 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.2, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 1.4, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2, 1H), 4.50 (t, J = 8.8, 1H), 4.00 (q, J = 7.1, 2H), 3.30 (s<sub>L</sub>, 1H), 2.45 (d, J = 8.8, 2H), 1.25 (t, J = 7.1, 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.5 (CO), 140.0-122.4 (C, CH arom.), 63.1 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

***Ethyl 2-hydroxy-3-(2-chloro-7-methylquinolin-3-yl) propanoate 2b***

From 0.6g (2.92 mmol) of 2-chloro-7-methyl-3-formylquinoline and 0.48g (2.92 mmol, 1.0 eq.) of ethyl bromoacétate, we get 0.47g of the title product in 55% of yield, R<sub>f</sub> =0.71, mp=142-143°C, IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) =1716.1 (CO ester). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.40 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.2, 1H), 7.25 (d, J = 1.2, 1H), 4.70 (t, J = 8.9, 1H), 4.12 (q, J = 7.0, 2H), 3.26 (br, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (d, J = 8.9, 2H), 1.30 (t, J = 7.1, 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.1 (CO), 140.2-123.0 (C, CH arom.), 62.5 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

***Ethyl 2-hydroxy-3-(2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-yl) propanoate 2c***

0.6g (2.73 mmol) of 2-chloro-5,7-dimethyl-3-formylquinoline and 2.73 mmol (0.45 g, 1.0 eq.) of ethyl bromoacétate, gave 0.48g of the pure product **2c** in 57% of yield, R<sub>f</sub> =0.63, mp=134-136°C, IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) =1720.4 (CO ester). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.30 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.50 (br, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (d, J = 8.8, 2H), 1.12 (t, J = 7.1, 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.5 (C), 138.7-122.3 (C, CH arom.), 64.1 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 14.5(CH<sub>3</sub>).

***Ethyl 2-hydroxy-3-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl) propanoate 2d***

0.57g (68%) of this product, was gotten from 0.6g (2.7 mmol) of 2-chloro-7-methoxy-3-formylquinoline and 0.45g (2.7 mmol, 1.0 eq.) of ethyl bromoacetate. R<sub>f</sub> = 0.77, mp=149-151°C. IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) =1712.0 (CO ester). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.9, 1H), 7.38 (d, J=2.4, 1H), 7.26 (dd, J=8.9, 2.4, 1H), 4.96 (t, J=8.8, 2H), ), 4.45 (q, J=7.1, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (s<sub>L</sub>, 1H), 2.56 (d, J=8.8, 2H), 1.30 (t, J = 7.1, 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.8 (C), 138.7-122.3 (C, CH arom.), 64.6 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

**General procedure for the preparation of  $\beta$ -ketoesters 3.**

To 1.5 mmol. (1.0 eq) of  $\beta$ -hydroxyester derivative **2** dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , was added 10.0 eq. (15 mmol) of  $\text{MnO}_2$  and the mixture was allowed to stand under stirring for 48h. The solid was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue obtained was then purified by column chromatography on silica gel using a mixture  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (4/1) as eluent to give a pure product.

***Ethyl 3-(2-chloroquinolin-3-yl) 3-oxo-ropanoate 3a***

0.4g (1.43 mmol) of *Ethyl 2-hydroxy-3-(2-chloroquinolin-3-yl) propanoate 2a* and 14.3 mmol (1.24 g, 10.0 eq.) of  $\text{MnO}_2$ , gave 0.36g of the pure product **3a** in 91% of yield as a yellow pate,  $R_f = 0.62$ , IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1712.3 (CO ester), 1685.2 (CO ketone).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.75 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.1$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.90 (t,  $J=7.0$ , 1H), 7.75 (t,  $J=7.0$ , 1H), 3.90 (q,  $J=7.0$ , 2H), 3.76 (s, 2H), 1.20 (t,  $J=7.0$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.6 (CO), 167.2 (CO), 135.8-123.8 (C, CH arom.), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

***Ethyl 3-(2-chloro-7-methylquinolin-3-yl) 3-oxo-propanoate 3b***

0.35g (88%) of the title product were obtained from 0.4g (1.36 mmol) of **2b** and 10 eq. of  $\text{MnO}_2$ .  $R_f = 0.67$ , IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1713 (CO ester), 1634 (CO ketone).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.47 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.9$ , 1H), 7.25 (s, 1H), 4.10 (q,  $J=7.1$ , 2H), 3.45 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.25 (t,  $J=7.0$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.2 (CO), 164.2 (CO), 140.2-126.1 (C, CH arom.), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

***Ethyl 3-(2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-yl) 3-oxo-propanoate 3c***

The treatment of 400 mg (1.30 mmol) of compound **2c** with 113 mg of  $\text{MnO}_2$ , led to the formation of 0.34g (85%) of **3c**.  $R_f = 0.71$ , mp= 163°C, IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1717.5 (CO ester), 1660.6 (CO ketone).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.25 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.30 (q,  $J=7.0$ , 2H), 3.75 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.20 (t,  $J=7.0$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189.8 (CO), 159.7 (CO), 137.3-122.1 (C, CH arom.), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

***Ethyl 3-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl) 3-oxo-propanoate 3d***

Using 400 mg (1.29 mmol) of **2d**, 112 mg (10.0 eq., 12.9 mmol) of  $\text{MnO}_2$ , we obtain 0.37g of the title product (93%).  $R_f = 0.56$ , mp=163°C. IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1724.8 (CO ester), 1665.2 (CO ketone).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.62 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.37 (d,  $J=2.4$ , 1H), 7.25 (dd,  $J=8.8$ , 2.4, 1H), 4.25 (q,  $J=7.1$ , 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.20 (t,  $J=7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.5 (CO), 168.6 (CO), 139.4-121.8 (C, CH arom.), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**General method for the preparation of chalcone derivatives 4.**

To aromatic aldehyde derivative dissolved in dry toluene (0.05 M), were added, at room temperature and under nitrogen atmosphere, 1.0 eq. of aromatic  $\beta$ -hydroxyester derivative and 5.0 eq. of piperidine. The reaction mixture was refluxed with removing by means of Dean Stark trap for 24 h (the progress of the reaction was monitoring by TLC). After cooling to r.t, the mixture was poured into a separating funnel, and the reaction flask was washed with water, aqueous solution of HCl 1N and finally saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was washed with brine (2x10mL), dried over magnesium sulfate and filtered

before removal of the solvent under reduced pressure. The resultant residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane-EtOAc (1:4) mixture as eluent to yield pure products.

#### **Ethyl 2-(2-chloroquinolin-3-carbonyl)-3-phenylacrylate 4a**

228mg (87%) of the title compound as a yellow solid, were obtained from 200mg (0.72 mmol) of compound **3a** and 0.073 mL (0.72 mmol, 1.0 eq) of benzaldehyde.  $R_f = 0.71$ , mp=171-173°C, IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1714.6 (CO ester), 1684.1 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00-7.50 (m, 9H), 4.20 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 1.25 (t,  $J = 7.0$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 193.3 (CO), 169.4 (CO), 139.4-117.5 (C, CH arom), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

#### **Ethyl 2-(2-chloro-7-methylquinolin-3-carbonyl)-3-phenylacrylate 4b**

From 200mg (0.686 mmol) of compound **3b** and 1.0 eq (0.07 mL) of benzaldehyde, we get 218mg of the title compound in 84% of yield as brown pastry,  $R_f = 0.71$ , mp= 207-209°C, IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1714 (CO ester), 1630 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90-7.00 (m, 8H), 4.25 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 2.60 (s, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.1$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.6 (CO), 163.8 (CO), 140.3-126.2 (C, CH arom), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

#### **Ethyl 2-(2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-carbonyl)-3-phenylacrylate 4c**

188mg (73%) of the title compound as a yellow solid, were obtained from 200mg (0.654 mmol) of compound **3c** and 0.066 mL (0.654 mmol, 1.0 eq) of benzaldehyde.  $R_f = 0.71$ , mp=177-179°C, IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1739.7 (CO ester), 1685.7 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70-7.25 (m, 7H), 4.30 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.1$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 195.3 (CO), 166.5 (CO), 146.3-113.0 (C, CH arom), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

#### **Ethyl 2-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-carbonyl)-3-phenylacrylate 4d**

From 200mg (0.65 mmol) of product **3d** and 1.0 eq (0.065 mL) of benzaldehyde, we obtain 197mg (77%) of the title compound as brown solid,  $R_f = 0.71$ , mp= 184-186°C, IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1712.8 (CO ester), 1682.4 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90-7.00 (m, 8H), 4.25 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 4.00 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.0$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.3 (CO), 164.9 (CO), 140.6-125.0 (C, CH arom), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

#### **Ethyl 2-benzoyl-3-(2-chloroquinolin-3-yl)acrylate 5a**

From 500mg (2.16 mmol) of 2-chloro-3-formylquinoline **1a** and 1.0 eq (2.16 mmol, 0.45 mL) of ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate, we get 839mg of the title product in 88% of yield as brown oil,  $R_f = 0.71$ , IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1711 (CO ester), 1620 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.50-7.00 (m, 9H), 4.25 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 1.20 (t,  $J = 7.0$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.2 (CO), 164.8 (CO), 141.2-120.1 (C, CH arom), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

#### **Ethyl 2-benzoyl-3-(2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)acrylate 5b**

The treatment of 500 mg (2.43 mmol) of compound **1b** with 0.42 mL (1.0eq) of the  $\beta$ -ketoester, led to the formation of 766mg (83%) of **4b**, as a yellow oil.  $R_f = 0.62$ , IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1711.6 (CO ester), 1681.5 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.15 (s, 1H),

8.64 (s, 1H), 7.55-7.10 (m, 8H), 4.34 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 2.60 (s, 3H), 1.18 (CH<sub>3</sub>, t,  $J = 7.0$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.3 (CO), 164.8 (CO), 140.6-125.0 (C, CH arom), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**Ethyl 2-benzoyl-3-(2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-yl)acrylate 5c**

708mg (79 %) of the title product as a yellow solid, were obtained from 0.5g (2.27 mmol) of 2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-carbaldehyde **1c** and 0.39 mL (2.27 mmol, 1.0 eq) of 3-oxo-3-phenylpropanoate.  $R_f = 0.66$ , mp=189-191°C, IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1711 (CO ester), 1656 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 7H), 4.30 (q,  $J = 7.0$ , 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.0$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.2 (CO), 164.1 (CO), 141.8-121.3 (C, CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

**Ethyl 2-benzoyl-3-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)acrylate 5d**

From 500mg (2.25 mmol) of 2-chloro-3-formyl-7-methylquinoline **1d** and 1.0 eq (2.25 mmol, 0.39 mL) of ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate, we get 767mg of the title compound in 86% of yield as yellow solid,  $R_f = 0.71$ , mp= 207-209°C, IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) =1718 (CO ester), 1656 (CO ketone). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.14 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.86-7.40 (m, 8H), 4.25 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 3.60 (s, 3H), 1.25 (CH<sub>3</sub>, t,  $J = 7.1$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.7 (CO), 164.1 (CO), 140.3-122.5 (C, CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**REFERENCES:**

1. a) D.R. Dhar, D. Barton, In "The Chemistry of Chalcones and Related Compounds", Ed. John Wiley & Sons, New-York, 1981, p. 285. b) D. E. Levy, In « The Chemistry of C-Glycosides », *Tetrahedron Org. Chem. Series*, 1995, 13, 8.
2. J. M. Claude, O. Dangles, *Phytochem.* 1992, 31(1), 149.
3. S. Tamotsu, S. Shogi, *Tetrahedron Lett.* 1975, 50, 4461.
4. H. Kimihiko, A. Matsamo, N. Taishi, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28(44), 5883. Y. Takahashi, K. Saito, M. Yanagiya, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2471.
5. a) Z. Ngaini, S. M. Haris-Fadzillah, H. Hussain, K. Kamaruddin, *World J. Chem.* 2009, 4(1), 9. b) Y. R. Prasad, A. L. Rao, R. Rambabu, *E-J. Chem.* 2008, 5(3), 461. c) N. Yayli, O. Ucuncu, A. Yasar, M. Kucuk, N. Yayli, E. Akyuz, S. Alpay-Karaoglu, *Tur. J. Chem.* 2006, 30, 505. b) S. S. Mokle, M. A. Sayeed, K. Chopde, *Int. J. Chem. Sci.* 2004, 2(1), 96. A. Corma, *Chem. Rev.* 1997, 97, 2373.
6. a) C. X. Xue, S. Y. Cui, M. C. Liu, Z. D. Hu, B. T. Fan, *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 745. b) M. Liu, P. Wilairat, L. M. Go, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4443.
7. a) S. Vogel, M. Barbic, G. Jürgenliemk, J. Heilmann, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(6), 2206. b) S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang, C. N. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 103. c) H. K. Hsieh, L. T. Tsao, J. P. Wang, *J. Pharm.* 2000, 52, 163.
8. a) S. Vogel, S. Ohmayer, G. Brunner, J. Heilmann, *Biorg Med. Chem.* 2008, 16(8), 4286. b) C. L. Miranda, G. L. M. Aponso, J. F. Stevens, M. L. Deinzer, D. R. Buhler, *J. Agric. Food Chem.* 2000, 48, 3876.
9. a) C. Echeverria, J. F. Santibañez, O. Donoso-Tauda, C. A. Escobar, R. Ramirez-Tagle, *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 221. b) E. Francesco, G. Salvatore, M. Luigi, C. Massimo, *Phytochem.* 2007, 68, 939. c) Y. S. Lee, S. S. Lim, K. H. Shim, Y. S. Kim, K. Ohuchi, S. H. Jung, *Bio. Pharm. Bull.* 2006, 29, 1028. d) B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel, G. N. Qazi, *Bio. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3177. e) Y. K. Rao, S. H. Fang, Y. M. Tzeng, *Bio. Med. Chem. Lett.* 2004, 12, 2679. f) Ducki, J. A. Hadfield, N.J. Lawrence; X. Zhang, *Planta Medica*, 1996, 62, 185.

10. a) S. Saravanmurugan, M. Palanichamy, B. Arabindoo, V. Murugesan, *Catal. Commun.* 2005, 6, 399. b) X. Wang, Y. H. Tseng, J. C. C. Chan, S. Cheng, *J. Catal.* 2005, 233, 266. c) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.* 1995, 151, 60. d) S. C. Hargrove-Leak, M. Amiridis, *Catal. Commun.* 2002, 3, 557.
11. a) R. Kalirajan, S.U. Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma, B. Suresh, *Int. J. Chem.Tech. Res.* 2009, 1(1), 27-34. b) S. A. Al-Issa, N. Al Andis, *J. Saudi. Chem. Soc.* 2005, 9(3), 687.
12. a) A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, N. Benali-Cherif, B. Carboni, *The Open Org. Chem. J.* 2010, 4, 1 and references cited therein. b) A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *J. Heterocyclic Chem.* 2008, 45, 329. c) S. P. Hollinhead, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37(51), 9157.
13. S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* 2008, 18(1), 71.
14. a) J-T. Li, X-F. Liu, Y. Yin, C. Du, *Org. Commun.* 2009, 2(1), 1. b) A. Bouraiou, H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* 2006, 16(2), 171. c) J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* 1970, 48, 2215.
15. K. Lalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* 2003, 41A, 255.
16. a) V. Tomar, G. Bhattachage, S ; Kamaluddin, S ; Rajakumar, K ; Srivastava, S. K. Puri, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(2), 745. b) J. N. Dominguez, J. E.Charris, G. Lobo, N. G. Dominguez, M. M. Moreno, F. Riggione, E. Sanchez, J. Olson, P. J. Rosenthal, *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 555.
17. M. Azad, M. A. Munawar, H. L. Siddiqui, *J. Applied Sci.* 2007, 7(17), 2485-2489.
18. a) K. Yuen, Z. Cheng, C. C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull.* 1973, 86. b) F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, I. Guillèna, J. N. Dominguezb, J. E. Charrisb, G. M. Lobob, M. J. Alcaraza, *FEBS Lett.* 1999, 453, 129-134.
19. a) Y. Ivanova, G. Morneko, O Petrov, M. Karaivanova, V. Kalcheva, *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42(12), 1382,1387. b) R. Rezig; M. Chebah; S. Rhouati; S. Ducki; N. J. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.* 2000, 10, 111.
20. a) L. L. Song, J. W. Kosmeder, S. K. Lee, C. Gerhäuser, D. Lantvit, R. C. Moon, R. B. Moriarty, J. M. Pezzuto, *Cancer Res.* 1999, 59, 578. b) S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang, C. N. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 103. c) Y. Xia, Z. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, K. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 699.
21. a) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* 2004, 14(2), 225. b) F. Moussaoui ; A. Belfaitah ; A. Debache ; S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* 2002, 12(1), 73.
22. a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* 1979, 33, 3211. b) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1981, 1520. c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowski, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*.1981, 1537. d) O. Meth-Cohn, *Heterocycles*, 1993, 35, 539. e) O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron*, 1995, 51, 12870.
23. a) R. Ocampo, W. J. Jr. Dolbier, *Tetrahedron*, 2004, 60, 9325. b) G. Solladié, N. Gehrold, J. Maignan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 2739-2747. c) M. J. Tozer, T. Herpin, *Tetrahedron*, 1996, 52, 8619.
24. J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron*, 1991, 47, 3207.

Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

# (2*E*,2'*E*)-1,1'-Bis(6-chloro-2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl)-3,3'-(1,4-phenylene)diprop-2-en-1-one ethyl acetate disolvate

 Allaoua Kedjadja,<sup>a</sup> Rachid Merdes,<sup>a</sup> Sofiane Bouacida,<sup>b\*‡</sup> Thierry Roisnel<sup>c</sup> and Ali Belfaitah<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie Appliquée, Faculté des Sciences, Université de Guelma 24000, Algeria, <sup>b</sup>Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, CHEMS, Université Mentouri-Constantine, 25000 Algeria, <sup>c</sup>Centre de Diffractométrie X, UMR 6226 CNRS Unité Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes I, 263 Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes, France, and <sup>d</sup>Laboratoire des Produits Naturels, d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, PHYSYNOR, Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria  
Correspondence e-mail: bouacida\_sofiane@yahoo.fr

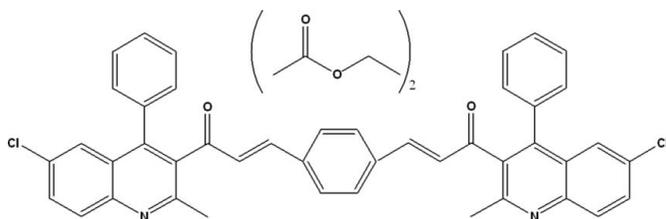
Received 28 November 2012; accepted 2 December 2012

 Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 150$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  $R$  factor = 0.048;  $wR$  factor = 0.140; data-to-parameter ratio = 17.2.

In the title solvate,  $\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ , the complete polycyclic molecule is generated by inversion symmetry. The dihedral angle between the quinolyl ring system ( $Q$ ; r.m.s. deviation = 0.020 Å) and the pendant phenyl ring is 78.80 (6)°; the dihedral angle between  $Q$  and the central benzene ring is 85.92 (7)°. In the crystal, the components are linked by  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$  and  $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$  interactions, generating (110) layers. Weak aromatic  $\pi-\pi$  stacking [centroid-centroid distances = 3.7025 (11) and 3.8124 (10) Å] is also observed.

## Related literature

For our previous studies in the area of potentially bioactive molecules, see: Menasra *et al.* (2005); Kedjadja *et al.* (2004). For further synthetic details, see: Wang *et al.* (2006).



‡ Département Sciences de la Matière, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Larbi Ben M'hidi, 04000 Oum El Bouaghi, Algeria.

## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$   
 $M_r = 865.81$   
 Triclinic,  $P\bar{1}$   
 $a = 9.9851$  (3) Å  
 $b = 10.0086$  (2) Å  
 $c = 11.3676$  (3) Å  
 $\alpha = 102.350$  (1)°  
 $\beta = 97.108$  (1)°  
 $\gamma = 95.290$  (2)°  
 $V = 1092.94$  (5) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 1$   
 Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.20$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 150$  K  
 $0.25 \times 0.15 \times 0.1$  mm

## Data collection

Bruker APEXII diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2002)  
 $T_{\min} = 0.884$ ,  $T_{\max} = 0.980$   
 18119 measured reflections  
 4866 independent reflections  
 4035 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.026$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.048$   
 $wR(F^2) = 0.140$   
 $S = 1.04$   
 4866 reflections  
 283 parameters  
 H-atom parameters constrained  
 $\Delta\rho_{\max} = 1.02$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.42$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 is the centroid of the C12–C17 ring.

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
C13–H13 $\cdots$ O19 <sup>i</sup>	0.95	2.54	3.218 (2)	128
C23–H23 $\cdots$ O53	0.95	2.57	3.468 (2)	157
C24–H24 $\cdots$ O56 <sup>ii</sup>	0.95	2.48	3.410 (3)	165
C51–H51B $\cdots$ Cg1 <sup>iii</sup>	0.98	2.76	3.627 (3)	147

Symmetry codes: (i)  $-x, -y, -z + 1$ ; (ii)  $-x + 1, -y + 1, -z$ ; (iii)  $-x + 1, -y + 1, -z + 1$ .

Data collection: APEX2 (Bruker, 2001); cell refinement: SAINT (Bruker, 2001); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SIR2002 (Burla *et al.*, 2005); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); molecular graphics: ORTEP-3 (Farrugia, 2012) and DIAMOND (Brandenburg & Berndt, 2001); software used to prepare material for publication: WinGX (Farrugia, 2012).

We are grateful to all personnel of the research squad "Synthèse de molécules à objectif thérapeutique" of the PHYSYNOR Laboratory, Université Mentouri-Constantine, Algeria, for their assistance. Thanks are also due to the MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique - Algérie) for financial support.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: HB7004).

## References

- Brandenburg, K. & Berndt, M. (2001). DIAMOND. Crystal Impact, Bonn, Germany.  
 Bruker (2001). APEX2, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.  
 Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* **38**, 381–388.  
 Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.

Kedjadja, A., Moussaoui, F., Debache, A., Rhouati, S. & Belfaitah, A. (2004). *J. Soc. Alger. Chim.* **14**, 225–233.  
Menasra, H., Kedjadja, A., Debache, A., Rhouati, S., Carboni, B. & Belfaitah, A. (2005). *Synth. Commun.* **35**, 2779–2788.

Sheldrick, G. M. (2002). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.  
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.  
Wang, G.-W., Jia, C.-C. & Dong, Y.-W. (2006). *Tetrahedron Lett.* **47**, 1059–1063.

## supplementary materials

*Acta Cryst.* (2013). E69, o37–o38 [doi:10.1107/S1600536812049422]

**(2*E*,2'*E*)-1,1'-Bis(6-chloro-2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl)-3,3'-(1,4-phenylene)diprop-2-en-1-one ethyl acetate disolvate**

Allaoua Kedjadja, Rachid Merdes, Sofiane Bouacida, Thierry Roisnel and Ali Belfaitah

**Comment**

In continuation of our interest related to the synthesis and structures of potentially bioactive products (Kedjadja *et al.* 2004; Menasra *et al.* 2005), we report herein the synthesis and the structure determination of the title compound, (I). The reactivity of this compound and its analogues toward nucleophiles is under investigation.

The molecular geometry and the atom-numbering scheme of (I) are shown in Fig. 1. The asymmetric unit of (I) consists of one-half of the molecule, with the other half generated by a crystallographic inversion centre. In the title molecule the centrosymmetric phenyl ring is attached to two prop-2-en-1-one linked to two 6-chloro-2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl and two molecules of ethyl acetate are co-crystallized with it. The two rings of quinolyl group are fused in axial fashion and form a dihedral angle of 1.72 (5)° and this quasi plane system forms a dihedral angle of 78.80 (6)° with the phenyl ring (C12—C17) attached to quinolyl moiety. The crystal packing can be described as layers in zigzag parallel to the (110) plane. (Fig. 2). It features C—H···O and C—H··· $\pi$  interactions (Table. 1) and strong  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between quinolyl rings with a centroid-centroid distance of 3.7025 (11) and 3.8124 (10) Å. These interactions link the molecules within the layers and also link the layers together, reinforcing the cohesion of the structure.

**Experimental**

A mixture of 2-aminobenzophenone (1.0 mmol), acetylacetone (1.2 mmol), water (1 ml) and 1.0 eq. of 1 N HCl, gave the corresponding 1-(2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl) ethanone as a white solid in 86% yield, according to the procedure reported by Wang *et al.* (2006). Next, the title compound was prepared in 75% of yield, by an aldol condensation reaction of the Friedländer product with 0.5 eq. of terephthalaldehyde in an ethanolic solution of NaOH at room temperature. Colourless prisms of (I) were obtained by crystallization from ethyl acetate/petroleum ether (1/1) solution.

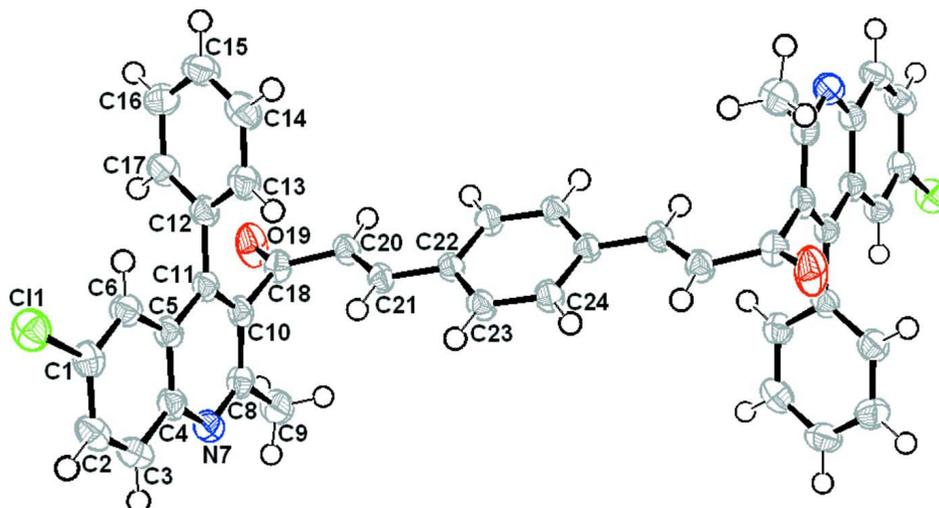
**Refinement**

Approximate positions for all the H atoms were first obtained from the difference electron density map. However, the H atoms were situated into idealized positions and the H-atoms have been refined within the riding atom approximation. The applied constraints were as follow:  $C_{\text{aryl}}-H_{\text{aryl}} = 0.95 \text{ \AA}$ ;  $C_{\text{methylene}}-H_{\text{methylene}} = 0.99 \text{ \AA}$  and  $C_{\text{methyl}}-H_{\text{methyl}} = 0.98 \text{ \AA}$  and; The idealized methyl group was allowed to rotate about the C—C bond during the refinement by application of the command AFIX 137 in *SHELXL97* (Sheldrick, 2008).  $U_{\text{iso}}(H_{\text{methyl}}) = 1.5U_{\text{eq}}(C_{\text{methyl}})$  or  $U_{\text{iso}}(H_{\text{aryl}} \text{ or } H_{\text{methylene}}) = 1.2 U_{\text{eq}}(C_{\text{aryl}} \text{ or } C_{\text{methylene}})$ .

**Computing details**

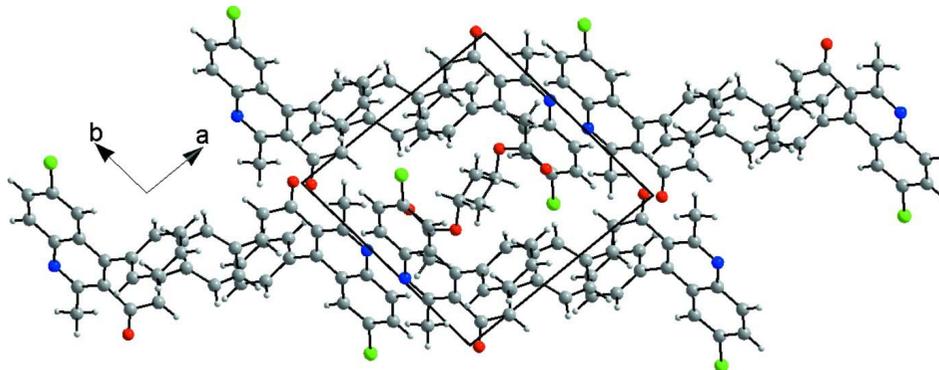
Data collection: *APEX2* (Bruker, 2001); cell refinement: *SAINTE* (Bruker, 2001); data reduction: *SAINTE* (Bruker, 2001); program(s) used to solve structure: *SIR2002* (Burla *et al.*, 2005); program(s) used to refine structure: *SHELXL97*

(Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 2012) and *DIAMOND* (Brandenburg & Berndt, 2001); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012).



**Figure 1**

The molecular geometry of (I) with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. Only the contents of the asymmetric unit are numbered. The two ethyl acetate co-crystallized molecules were omitted for clarity.



**Figure 2**

A diagram of the layered crystal packing of (I) viewed down the *c* axis.

**(2*E*,2'*E*)-1,1'-Bis(6-chloro-2-methyl-4-phenylquinolin-3-yl)-3,3'-(1,4-phenylene)diprop-2-en-1-one ethyl acetate disolvate**

*Crystal data*

$C_{44}H_{30}Cl_2N_2O_2 \cdot 2C_4H_8O_2$

$M_r = 865.81$

Triclinic,  $P\bar{1}$

Hall symbol:  $-P\ 1$

$a = 9.9851(3)\ \text{\AA}$

$b = 10.0086(2)\ \text{\AA}$

$c = 11.3676(3)\ \text{\AA}$

$\alpha = 102.350(1)^\circ$

$\beta = 97.108(1)^\circ$

$\gamma = 95.290(2)^\circ$

$V = 1092.94(5)\ \text{\AA}^3$

$Z = 1$

$F(000) = 454$

$D_x = 1.315\ \text{Mg m}^{-3}$

Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073\ \text{\AA}$

Cell parameters from 8289 reflections

$\theta = 2.5\text{--}27.5^\circ$

$\mu = 0.20\ \text{mm}^{-1}$

$T = 150\ \text{K}$

Prism, colourless

$0.25 \times 0.15 \times 0.1\ \text{mm}$

*Data collection*

Bruker APEXII diffractometer	4866 independent reflections 4035 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.026$
CCD rotation images, thin slices scans	$\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2002)	$h = -12 \rightarrow 12$ $k = -12 \rightarrow 12$ $l = -14 \rightarrow 14$
$T_{\text{min}} = 0.884$ , $T_{\text{max}} = 0.980$	
18119 measured reflections	

*Refinement*

Refinement on $F^2$	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.048$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.140$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0694P)^2 + 0.8188P]$
$S = 1.04$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
4866 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.011$
283 parameters	$\Delta\rho_{\text{max}} = 1.02 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.42 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	

*Special details*

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O53	0.31158 (16)	0.42524 (16)	0.11802 (16)	0.0417 (4)
Cl1	0.31876 (5)	0.75570 (5)	0.69990 (4)	0.02960 (15)
C1	0.23208 (18)	0.65060 (19)	0.56441 (16)	0.0234 (4)
C2	0.15254 (19)	0.70928 (19)	0.48229 (18)	0.0265 (4)
H2	0.1473	0.8057	0.4995	0.032*
C3	0.08296 (19)	0.6252 (2)	0.37739 (18)	0.0265 (4)
H3	0.0294	0.6642	0.3215	0.032*
C4	0.08921 (18)	0.48125 (18)	0.35046 (16)	0.0220 (4)
C5	0.17208 (17)	0.42485 (18)	0.43299 (16)	0.0209 (4)
C6	0.24378 (18)	0.51286 (18)	0.54149 (16)	0.0226 (4)
H6	0.2995	0.4763	0.5978	0.027*
N7	0.01376 (16)	0.40156 (16)	0.24584 (14)	0.0248 (3)
C8	0.01928 (18)	0.26750 (19)	0.22137 (16)	0.0232 (4)
C9	-0.0649 (2)	0.1817 (2)	0.10685 (18)	0.0309 (4)
H9A	-0.1169	0.2411	0.0654	0.046*
H9B	-0.1277	0.112	0.1274	0.046*
H9C	-0.0051	0.1361	0.0531	0.046*

C10	0.10213 (17)	0.20250 (18)	0.29886 (16)	0.0210 (4)
C11	0.17907 (17)	0.28022 (18)	0.40423 (16)	0.0206 (4)
C12	0.26671 (18)	0.21649 (18)	0.48762 (16)	0.0214 (4)
C13	0.20937 (19)	0.14663 (19)	0.56647 (18)	0.0262 (4)
H13	0.1138	0.1385	0.5664	0.031*
C14	0.2911 (2)	0.0889 (2)	0.64504 (18)	0.0300 (4)
H14	0.2515	0.0424	0.6993	0.036*
C15	0.4301 (2)	0.0989 (2)	0.64447 (18)	0.0305 (4)
H15	0.4858	0.0584	0.6976	0.037*
C16	0.4880 (2)	0.1681 (2)	0.56644 (19)	0.0303 (4)
H16	0.5834	0.1745	0.5658	0.036*
C17	0.40700 (19)	0.2279 (2)	0.48915 (17)	0.0265 (4)
H17	0.4474	0.2769	0.437	0.032*
C18	0.10551 (18)	0.04827 (18)	0.26507 (16)	0.0228 (4)
O19	0.02241 (15)	-0.02933 (15)	0.29611 (15)	0.0380 (4)
C20	0.21001 (18)	-0.00520 (18)	0.19329 (16)	0.0218 (4)
H20	0.2189	-0.1008	0.1793	0.026*
C21	0.29293 (17)	0.07597 (18)	0.14703 (15)	0.0202 (3)
H21	0.2831	0.1714	0.1651	0.024*
C22	0.39718 (17)	0.03406 (17)	0.07162 (15)	0.0191 (3)
C23	0.47009 (18)	0.13423 (18)	0.02708 (16)	0.0216 (4)
H23	0.4496	0.2266	0.0455	0.026*
C24	0.57142 (18)	0.10142 (18)	-0.04320 (16)	0.0218 (4)
H24	0.6197	0.1711	-0.0722	0.026*
C51	0.5390 (2)	0.5546 (3)	0.1748 (2)	0.0432 (5)
H51A	0.5797	0.4728	0.139	0.065*
H51B	0.6037	0.6128	0.2421	0.065*
H51C	0.5165	0.6066	0.1127	0.065*
C52	0.4113 (2)	0.5106 (2)	0.2220 (2)	0.0398 (5)
H52A	0.4331	0.4563	0.2836	0.048*
H52B	0.3716	0.5928	0.2611	0.048*
C54	0.2331 (2)	0.4949 (3)	0.0581 (2)	0.0412 (5)
C55	0.1442 (3)	0.3999 (3)	-0.0465 (2)	0.0465 (6)
H55A	0.0557	0.376	-0.0225	0.07*
H55B	0.1867	0.3159	-0.0712	0.07*
H55C	0.1314	0.4451	-0.1148	0.07*
O56	0.23575 (18)	0.61974 (16)	0.08844 (18)	0.0503 (5)

Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O53	0.0426 (9)	0.0300 (8)	0.0574 (10)	0.0100 (7)	0.0142 (8)	0.0142 (7)
C11	0.0318 (3)	0.0239 (2)	0.0291 (2)	0.00118 (18)	0.00172 (18)	-0.00038 (18)
C1	0.0207 (9)	0.0231 (9)	0.0252 (9)	0.0010 (7)	0.0050 (7)	0.0024 (7)
C2	0.0250 (9)	0.0198 (8)	0.0357 (10)	0.0050 (7)	0.0068 (8)	0.0062 (8)
C3	0.0255 (9)	0.0245 (9)	0.0312 (10)	0.0074 (7)	0.0035 (7)	0.0087 (8)
C4	0.0207 (9)	0.0222 (9)	0.0243 (9)	0.0045 (7)	0.0069 (7)	0.0054 (7)
C5	0.0192 (8)	0.0214 (8)	0.0233 (8)	0.0034 (7)	0.0068 (6)	0.0055 (7)
C6	0.0227 (9)	0.0218 (9)	0.0243 (9)	0.0035 (7)	0.0045 (7)	0.0061 (7)
N7	0.0240 (8)	0.0257 (8)	0.0248 (8)	0.0056 (6)	0.0037 (6)	0.0052 (6)

C8	0.0208 (9)	0.0266 (9)	0.0229 (9)	0.0030 (7)	0.0069 (7)	0.0048 (7)
C9	0.0328 (10)	0.0299 (10)	0.0268 (10)	0.0058 (8)	-0.0002 (8)	0.0012 (8)
C10	0.0190 (8)	0.0221 (8)	0.0240 (8)	0.0030 (7)	0.0103 (7)	0.0056 (7)
C11	0.0197 (8)	0.0214 (8)	0.0229 (8)	0.0038 (7)	0.0089 (6)	0.0064 (7)
C12	0.0234 (9)	0.0180 (8)	0.0228 (8)	0.0045 (7)	0.0051 (7)	0.0031 (7)
C13	0.0248 (9)	0.0239 (9)	0.0328 (10)	0.0042 (7)	0.0091 (7)	0.0095 (8)
C14	0.0374 (11)	0.0252 (9)	0.0314 (10)	0.0062 (8)	0.0088 (8)	0.0121 (8)
C15	0.0362 (11)	0.0261 (9)	0.0293 (10)	0.0108 (8)	0.0001 (8)	0.0063 (8)
C16	0.0225 (9)	0.0315 (10)	0.0362 (11)	0.0067 (8)	0.0039 (8)	0.0053 (8)
C17	0.0247 (9)	0.0285 (10)	0.0291 (9)	0.0051 (7)	0.0088 (7)	0.0092 (8)
C18	0.0231 (9)	0.0224 (9)	0.0229 (8)	0.0018 (7)	0.0065 (7)	0.0036 (7)
O19	0.0385 (8)	0.0268 (7)	0.0525 (9)	-0.0009 (6)	0.0267 (7)	0.0083 (7)
C20	0.0237 (9)	0.0189 (8)	0.0227 (8)	0.0041 (7)	0.0053 (7)	0.0029 (7)
C21	0.0211 (8)	0.0188 (8)	0.0200 (8)	0.0041 (6)	0.0040 (6)	0.0019 (6)
C22	0.0189 (8)	0.0198 (8)	0.0184 (8)	0.0036 (6)	0.0027 (6)	0.0032 (6)
C23	0.0237 (9)	0.0167 (8)	0.0252 (9)	0.0050 (7)	0.0061 (7)	0.0041 (7)
C24	0.0235 (9)	0.0183 (8)	0.0249 (9)	0.0025 (7)	0.0076 (7)	0.0058 (7)
C51	0.0440 (13)	0.0422 (13)	0.0419 (13)	0.0048 (10)	0.0016 (10)	0.0096 (10)
C52	0.0454 (13)	0.0374 (12)	0.0354 (11)	0.0053 (10)	-0.0002 (9)	0.0090 (9)
C54	0.0376 (12)	0.0418 (13)	0.0482 (13)	0.0055 (10)	0.0113 (10)	0.0158 (11)
C55	0.0407 (13)	0.0438 (13)	0.0527 (14)	-0.0015 (10)	-0.0001 (11)	0.0131 (11)
O56	0.0483 (10)	0.0284 (8)	0.0802 (13)	0.0103 (7)	0.0120 (9)	0.0216 (8)

Geometric parameters (Å, °)

O53—C54	1.318 (3)	C15—C16	1.384 (3)
O53—C52	1.496 (3)	C15—H15	0.95
C11—C1	1.7427 (18)	C16—C17	1.387 (3)
C1—C6	1.366 (3)	C16—H16	0.95
C1—C2	1.409 (3)	C17—H17	0.95
C2—C3	1.368 (3)	C18—O19	1.219 (2)
C2—H2	0.95	C18—C20	1.472 (2)
C3—C4	1.417 (3)	C20—C21	1.337 (2)
C3—H3	0.95	C20—H20	0.95
C4—N7	1.371 (2)	C21—C22	1.464 (2)
C4—C5	1.416 (3)	C21—H21	0.95
C5—C6	1.418 (2)	C22—C24 <sup>i</sup>	1.399 (2)
C5—C11	1.424 (2)	C22—C23	1.402 (2)
C6—H6	0.95	C23—C24	1.385 (2)
N7—C8	1.319 (2)	C23—H23	0.95
C8—C10	1.431 (3)	C24—C22 <sup>i</sup>	1.399 (2)
C8—C9	1.502 (3)	C24—H24	0.95
C9—H9A	0.98	C51—C52	1.507 (3)
C9—H9B	0.98	C51—H51A	0.98
C9—H9C	0.98	C51—H51B	0.98
C10—C11	1.376 (2)	C51—H51C	0.98
C10—C18	1.513 (2)	C52—H52A	0.99
C11—C12	1.493 (2)	C52—H52B	0.99
C12—C17	1.393 (3)	C54—O56	1.219 (3)
C12—C13	1.393 (3)	C54—C55	1.485 (3)

C13—C14	1.388 (3)	C55—H55A	0.98
C13—H13	0.95	C55—H55B	0.98
C14—C15	1.383 (3)	C55—H55C	0.98
C14—H14	0.95		
C54—O53—C52	115.38 (17)	C16—C15—H15	120
C6—C1—C2	122.05 (17)	C15—C16—C17	120.13 (18)
C6—C1—C11	118.43 (14)	C15—C16—H16	119.9
C2—C1—C11	119.52 (14)	C17—C16—H16	119.9
C3—C2—C1	118.92 (17)	C16—C17—C12	120.35 (17)
C3—C2—H2	120.5	C16—C17—H17	119.8
C1—C2—H2	120.5	C12—C17—H17	119.8
C2—C3—C4	121.30 (17)	O19—C18—C20	121.15 (16)
C2—C3—H3	119.4	O19—C18—C10	120.30 (15)
C4—C3—H3	119.4	C20—C18—C10	118.54 (15)
N7—C4—C5	122.46 (16)	C21—C20—C18	122.36 (16)
N7—C4—C3	118.70 (16)	C21—C20—H20	118.8
C5—C4—C3	118.84 (16)	C18—C20—H20	118.8
C4—C5—C6	119.40 (16)	C20—C21—C22	127.20 (16)
C4—C5—C11	118.38 (16)	C20—C21—H21	116.4
C6—C5—C11	122.22 (16)	C22—C21—H21	116.4
C1—C6—C5	119.46 (17)	C24 <sup>i</sup> —C22—C23	118.45 (15)
C1—C6—H6	120.3	C24 <sup>i</sup> —C22—C21	122.88 (16)
C5—C6—H6	120.3	C23—C22—C21	118.67 (15)
C8—N7—C4	118.54 (16)	C24—C23—C22	121.39 (16)
N7—C8—C10	122.57 (16)	C24—C23—H23	119.3
N7—C8—C9	117.80 (16)	C22—C23—H23	119.3
C10—C8—C9	119.64 (16)	C23—C24—C22 <sup>i</sup>	120.16 (16)
C8—C9—H9A	109.5	C23—C24—H24	119.9
C8—C9—H9B	109.5	C22 <sup>i</sup> —C24—H24	119.9
H9A—C9—H9B	109.5	C52—C51—H51A	109.5
C8—C9—H9C	109.5	C52—C51—H51B	109.5
H9A—C9—H9C	109.5	H51A—C51—H51B	109.5
H9B—C9—H9C	109.5	C52—C51—H51C	109.5
C11—C10—C8	120.02 (16)	H51A—C51—H51C	109.5
C11—C10—C18	119.87 (16)	H51B—C51—H51C	109.5
C8—C10—C18	120.11 (16)	O53—C52—C51	109.09 (18)
C10—C11—C5	118.01 (16)	O53—C52—H52A	109.9
C10—C11—C12	121.72 (16)	C51—C52—H52A	109.9
C5—C11—C12	120.27 (16)	O53—C52—H52B	109.9
C17—C12—C13	119.09 (17)	C51—C52—H52B	109.9
C17—C12—C11	120.53 (16)	H52A—C52—H52B	108.3
C13—C12—C11	120.37 (16)	O56—C54—O53	122.8 (2)
C14—C13—C12	120.34 (17)	O56—C54—C55	126.9 (2)
C14—C13—H13	119.8	O53—C54—C55	110.3 (2)
C12—C13—H13	119.8	C54—C55—H55A	109.5
C15—C14—C13	120.11 (18)	C54—C55—H55B	109.5
C15—C14—H14	119.9	H55A—C55—H55B	109.5
C13—C14—H14	119.9	C54—C55—H55C	109.5

C14—C15—C16	119.97 (18)	H55A—C55—H55C	109.5
C14—C15—H15	120	H55B—C55—H55C	109.5
C6—C1—C2—C3	1.2 (3)	C6—C5—C11—C12	-1.6 (2)
C11—C1—C2—C3	-178.76 (14)	C10—C11—C12—C17	103.4 (2)
C1—C2—C3—C4	0.2 (3)	C5—C11—C12—C17	-77.3 (2)
C2—C3—C4—N7	177.88 (17)	C10—C11—C12—C13	-77.7 (2)
C2—C3—C4—C5	-1.6 (3)	C5—C11—C12—C13	101.7 (2)
N7—C4—C5—C6	-177.88 (16)	C17—C12—C13—C14	-0.2 (3)
C3—C4—C5—C6	1.5 (2)	C11—C12—C13—C14	-179.20 (17)
N7—C4—C5—C11	1.4 (3)	C12—C13—C14—C15	-0.8 (3)
C3—C4—C5—C11	-179.16 (16)	C13—C14—C15—C16	0.8 (3)
C2—C1—C6—C5	-1.2 (3)	C14—C15—C16—C17	0.3 (3)
C11—C1—C6—C5	178.76 (13)	C15—C16—C17—C12	-1.3 (3)
C4—C5—C6—C1	-0.2 (3)	C13—C12—C17—C16	1.3 (3)
C11—C5—C6—C1	-179.47 (16)	C11—C12—C17—C16	-179.74 (17)
C5—C4—N7—C8	-0.2 (3)	C11—C10—C18—O19	92.4 (2)
C3—C4—N7—C8	-179.66 (16)	C8—C10—C18—O19	-87.7 (2)
C4—N7—C8—C10	-0.8 (3)	C11—C10—C18—C20	-88.2 (2)
C4—N7—C8—C9	179.53 (16)	C8—C10—C18—C20	91.7 (2)
N7—C8—C10—C11	0.7 (3)	O19—C18—C20—C21	172.69 (18)
C9—C8—C10—C11	-179.70 (16)	C10—C18—C20—C21	-6.7 (3)
N7—C8—C10—C18	-179.25 (16)	C18—C20—C21—C22	-178.00 (16)
C9—C8—C10—C18	0.4 (2)	C20—C21—C22—C24 <sup>i</sup>	-3.7 (3)
C8—C10—C11—C5	0.6 (2)	C20—C21—C22—C23	177.15 (17)
C18—C10—C11—C5	-179.55 (14)	C24 <sup>i</sup> —C22—C23—C24	-0.2 (3)
C8—C10—C11—C12	179.94 (15)	C21—C22—C23—C24	179.00 (16)
C18—C10—C11—C12	-0.2 (2)	C22—C23—C24—C22 <sup>i</sup>	0.2 (3)
C4—C5—C11—C10	-1.5 (2)	C54—O53—C52—C51	-86.6 (2)
C6—C5—C11—C10	177.76 (15)	C52—O53—C54—O56	-3.7 (3)
C4—C5—C11—C12	179.09 (15)	C52—O53—C54—C55	176.92 (18)

Symmetry code: (i)  $-x+1, -y, -z$ .

#### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

Cg1 is the centroid of the C12–C17 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C13—H13 $\cdots$ O19 <sup>ii</sup>	0.95	2.54	3.218 (2)	128
C23—H23 $\cdots$ O53	0.95	2.57	3.468 (2)	157
C24—H24 $\cdots$ O56 <sup>iii</sup>	0.95	2.48	3.410 (3)	165
C51—H51B $\cdots$ Cg1 <sup>iv</sup>	0.98	2.76	3.627 (3)	147

Symmetry codes: (ii)  $-x, -y, -z+1$ ; (iii)  $-x+1, -y+1, -z$ ; (iv)  $-x+1, -y+1, -z+1$ .