

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

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI – CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :

Série :

THESE

Pour l'obtention du diplôme de

Doctorat 3^{ème} Cycle (LMD) en Chimie

Discipline : **Chimie organique**

**Synthèse et caractérisation de poly-hétérocycles bioactifs :
Les quinolones, les quinazolines et les analogues
fonctionnalisés de la Tacrine**

Présentée et soutenue publiquement par

Chamseddine DERABLI

Le **02/06/2016** devant le jury :

Pr A. DEBACHE	U. frères Mentouri-Constantine	Président
Dr R. BOULCINA	U. de Batna 2	Directeur de thèse
Pr G. KIRSCH	U. de Lorraine	Examineur
Pr F. BENAYACHE	U. frères Mentouri-Constantine	Examinatrice
Pr D-A. ROUAG	U. frères Mentouri-Constantine	Examineur
Pr B. BOUMOUD	U. frères Mentouri-Constantine	Examineur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

***A mes parents,** qui m'ont toujours guidé dans la bonne direction. Durant toutes ces années vous m'avez laissé la liberté de choisir ma voie, tout en me prodiguant les conseils nécessaires à ma réussite. Veuillez trouver dans ces quelques lignes le symbole de ma profonde reconnaissance et de mon amour.*

***A mes frères et ma sœur,** pour l'amour, l'aide et le soutien qu'ils m'ont toujours apporté aussi bien dans les moments difficiles que radieux.*

***A mes oncles, tantes, cousins et cousines** et surtout ma tante **Souheila**. Merci pour ces bons moments partagés en famille.*

Remerciement

Au terme de mon travail effectué au sein du Laboratoire de synthèse des molécules d'intérêts biologiques (SYMOBIO) de la Faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Tout d'abord, Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à M. le Dr. **Raouf BOULCINA** mon directeur de thèse, sans lequel ce travail n'aurait pas été possible. Pour la qualité de l'encadrement que j'ai reçu, vous m'avez accompagné efficacement tout au long de la réalisation de ce travail, avec une bonne humeur constante ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordé durant ces trois années de thèse.

Je remercie également chaleureusement M. le Pr. **Abdelmadjid DEBACHE**, pour m'avoir donné la possibilité de rejoindre son groupe de recherche, pour sa disponibilité et pour la confiance qu'il m'a témoignée. Un énorme merci à M. le Pr. **Gilbert KIRSCH**, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe (SRSMC), dans le cadre d'une formation Algéro-française (Profas b+ 2014-2015). Je lui suis également reconnaissant pour sa disponibilité, ses qualités scientifiques et pour le soutien constant accordé durant une année de stage passer à Metz (Université de Lorraine).

Je tiens à remercier à nouveau le Pr. **Abdelmadjid DEBACHE**, de m'avoir honoré en acceptant la présidence de ce Jury. Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à messieurs **Gilbert KIRSCH**, professeur émérite à l'université de Lorraine, **Boudjemaa BOUMOUD**, professeur à l'université des Frères Mentouri-Constantine et **Djamil-Azzedine ROUAG**, professeur à l'université des Frères Mentouri-Constantine, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je remercie également Madame **Fadila BENAYACHE**, professeur à l'université des Frères Mentouri, d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont également au Pr. **Hocine MERAZIG** de l'unité CHEMS, de l'université des frères Mentouri-Constantine, pour la partie réservée aux analyses de spectroscopie des Rayons X.

Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (SYMOBIO) à savoir : Faiza BOUKEZZOULA, Sara MAHDJOUR, Imène AMINE KHODJA, Amina DEBBACHE, Louisa CHOUGUIAT, Imène SEHOUT, Basma SAOUDI, Zaineb SAHLI, Ahmed Abderrahim

Remerciement

YAHYAOUI, Imène MENNANA, Sara NEMOUCHI, Amel ZETCHI, ainsi que les enseignants : M^{me} T. BOUMOUUD, Naima BELKHIRI, Saida BENZERKA, Radia TAFER, Wassima GHALEM et Mouna AMIMOUR.

Je ne manque pas de remercier également Chaima BOUREGHDA, Adil ZIADI CHIBANE, Imène TEBABEL et Nora CHOUHA, ainsi les nouveaux doctorants Abdenour REDOUANE, Imen BOUALIA et Rima LAROUM, à qui je souhaite bonne chance dans cette aventure qui démarre, ainsi que les stagiaires qui ont participé à la vie du laboratoire.

Je tiens à remercier tous mes collègues et amis du laboratoire (SRSMC) de L'université de Lorraine pour leur soutien de tous les instants ce qui m'a permis de compléter ce travail dans d'excellentes conditions : Stéphanie HESSE, Ana ARANDA, Cristina CEBRIAN-AVILA, Frédéric NANA, Philippe PIERRAT, Nassifatou Koko TITTIKPIINA, Veronique VAILLANT, Sandrine DUNAND, Delel DRIDI et surtout toi Ahmed BAKR ABDELWAHAB un grand merci pour toi.

Toutes les personnes des services scientifiques et techniques, pour leur disponibilité, leur aide et leur gentillesse, et notamment M^r. Nacer et M^r. El Amri de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et M^r. Azzedine TOUIL de la spectroscopie infra-rouge.

Je ne peux pas terminer cette page sans remercier mes amis proches pour leur soutien permanent, Housseem BOULEBD et Mehdi BENACHERINE, Mohamed BOUJAADAR, Mehdi BOUCHOUIT et Mohamed GHALIA...

Et enfin merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin, et dont la liste serait ici beaucoup trop longue, mais qui ont contribué à faire passer ces années finalement tellement vite, et dans les meilleures conditions qui soient.

Abréviations & Symboles utilisés

AcOH	: Acide acétique.
ACh	: Acétylcholine.
AChE	: Acétylcholine estérase.
ADN	: Acide Désoxyribo Nucléique.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
APTS	: Acide <i>Para</i> -Toluène Sulfonique.
Bi(OTf)₃	: Bismuth (III) trifluorométhanesulfonate.
Bu	: Butyle.
CAN	: Nitrate de Cérium et d'Ammonium.
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince.
CH₃CN	: Acétonitrile.
CI₅₀ ou IC₅₀	: Concentration Inhibitrice 50%.
CLK1	: Cell-division-cycle-2-Like Kinase 1.
(Cmpy) I	: Iodure de carboxyméthylpyridinium.
DEAD	: Azodicarboxylate de diéthyle.
DMA	: <i>N,N</i> diméthylacétamide.
DME	: 1,2-diméthoxyéthane.
DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.
DIPEA	: <i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine.
DMAP	: <i>N,N</i> -DiMéthylAminoPyridine.
DMF	: DiMéthylFormamide.
DMSO	: DiMéthylSulfOxyde.
EGF	: Facteur de croissance épidermique.
EGFR	: Récepteur de l'EGF.
Et₃N	: Triéthylamine.
Et	: Ethyle.
Equiv. ou éq.	: Equivalent.
EtOH	: Ethanol.
FT IR	: Infra-rouge à transformée de Fourier.
HDBAC	: Chlorure de Benzyl diméthylhexadécylammonium.
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
HSQC	: Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy.
HRMS	: Détection à haute résolution et masse exacte.
HMTA	: Hexaméthylènetétramine.
I.R	: Infra-rouge.
<i>i</i>-PrOH	: Isopropanol.
ITKs	: Inhibiteurs de tyrosine kinase.
LDA	: Lithium <i>di</i> .isopropylamidure.
LIs	: Liquides Ioniques.
MCM-41-NH₂	: Nanosphères de silice de type MCM-41.
MeOH	: Méthanol.
Me	: Méthyle.
MO	: Micro-onde.
MTPB	: Bromure de triphényl phosphonium.
N°	: Numéro.
NaH	: Hydrure de sodium.
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide.
NH₄OAc	: Acétate d'ammonium.

NH₃.aq	: Ammonique aqueuse.
ORTEP	: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot.
PEG400	: Polyéthylène glycol 400.
PhB(OH)₂	: Acide phenyl boronique.
PPh₃	: Triphénylphosphine.
ppm	: Partie par million.
Rdt	: Rendement.
RMN	: Résonance magnétique nucléaire.
RX	: Rayons X.
S_NAr	: Substitution Nucléophile sur Aromatique.
SiO₂TMG	: Tétraméthylguanidine de silice.
TA	: Température Ambiante.
<i>t</i>-BuOK	: <i>Tert</i> -butylate de potassium.
T.fus	: Température de fusion.
THA	: Tacrine.
TEA	: TriEthylAmine.
TFA	: Acide TriFluoroAcétique.
THF	: Tétrahydrofurane.
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.
W	: Watt.
Y(OTf)₃	: Ytterbium (III) trifluorométhanesulfonate.

Généralités expérimentales

1. Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur silice 60 F254, d'épaisseur 0,2 mm, déposée sur feuille d'aluminium (Merck®).

2. Points de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler du département de chimie de l'université des Frères Mentouri-Constantine et du laboratoire SRSMC de l'université de Lorraine, et n'ont pas été corrigés.

3. Spectrométrie par RMN

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur un spectromètre Brüker avance DPX 250 au service de RMN du département de Chimie de l'université des Frères Montouri-Constantine, et sur un spectromètre Brüker Advance 400 MHz au service de RMN du Laboratoire SRCMC de l'université de Lorraine à Metz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet de doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (qt) quintuplet, (m) multiplet.

4. Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur l'appareil ThermoScientific Flash 2000.

5. Spectrométrie de masse à haute résolution

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire, sur Bruker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESIFTICR/MS QFT-9 4T.

6. Diffraction des rayons X

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche (CHEMS) de l'université des frères Mentouri-Constantine.

La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda \text{ K}\alpha = 0.71073\text{\AA}$).

Table des matières

Remerciements	I
Abréviations & Symboles utilisés	IV
Généralités expérimentales	VI
Table des matières	VII
Introduction générale	1

Chapitre I Application de la chimie des liquides ioniques à la synthèse des quinolones substituées

I Synthèse des quinolones substituées	6
I.1 Bibliographie	6
I.2 Généralité sur les liquides ioniques	8
I.2.1 Historique	8
I.2.2 Propriétés chimiques et physiques	8
I.3 Résultats expérimentaux	9
I.3.1 Premiers essais	9
I.3.2 Alternatives synthétiques envisagées	10
I.3.3 Exploration des paramètres réactionnels	12
I.3.4 Étude spectrale	17
I.3.5 Étude du mécanisme réactionnel	19
I.3.6 Conclusion	20
Partie expérimentale I	20
I.3.7 Préparation des dérivés de $[C_{n+1}\text{dabco}]X$	21
I.3.8 Préparation des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones	21
I.3.9 Étude cristallographique	29

Chapitre II Préparation des hétérocycles liés à la quinazoline

I Intérêt biologique des dérivés de la quinazoline	31
I.1 Activité inhibitrice de tyrosine kinases	33
I.2 Activité cytotoxique antifolique	35
I.3 Activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques	35
I.4 Activité hypnotique	36

I.5	Activité inhibitrice des phosphodiesterases.....	37
I.6	Activité antiplasmodiales	38
II	Synthèse des hétérocycles 1,2-dihydroquinazolines.....	39
II.1	Bibliographie	39
II.2	Résultats expérimentaux.....	45
II.2.1	La synthèse des 1,2 dihydroquinazolines.....	45
II.2.2	Premiers essais	45
II.2.3	Étude de la séquence de préparation	48
II.2.4	Alternatives synthétiques envisagées	51
II.2.5	Etude spectral	52
II.2.6	Etude du mécanisme réactionnelle.....	54
II.2.7	Conclusion.....	56
III	Préparation des quinazolin-4(3H)-ones quinoléiques.....	57
III.1.1	Bibliographie.....	57
III.1.2	A partir de l'acide 2-aminobenzoïque (acide anthranilique).....	58
III.1.3	A partir de l'acide 2-aminobenzoïque monosubstitué.....	59
III.1.4	A partir de l'acide 2-nitrobenzoïque	60
III.1.5	A partir de 2-aminobenzamide.....	60
III.1.6	A partir de 2-aminobenzamide monosubstitué.....	61
III.1.7	A partir de la 2-aminobenzamide bisubstitué.....	62
III.1.8	A partir de 2-aminobenzonitrile	62
III.2	Résultats expérimentaux.....	63
III.2.1	Synthèse des dérivés hybrides quinazolin-4(3H)-one quinoléiques	63
IV	Synthèse des hétérocycles 4-amino-quinazolines quinoléiques.....	66
IV.1	Bibliographie	66
IV.2	Résultats expérimentaux.....	72
IV.2.1	Synthèse de dérivés de 4-chloro-2-(2-chloroquinolin-3-yl)quinazoline	72
IV.2.2	Chloration en position 4 du noyau quinazoline.....	72
IV.2.3	Réaction de S _N Ar en série 4-chloroquinazoline.....	74
IV.2.4	Exploration des paramètres réactionnels.....	76
V	Evaluation biologique des composés hybrides quinazoline-quinoléine.....	84
V.1	Le paludisme.....	84
V.2	Evaluation de l'activité antiplasmodiale.....	85

V.3	Conclusion.....	87
Partie expérimentale II		88
V.3.1	Préparation de 2-aryl-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (18-34):.....	88
V.3.2	Étude cristallographique.....	98
V.3.3	Préparation des composés (35-40)	99
V.3.4	Préparation des composés (41-42)	102
V.3.5	Préparation des composés (43-44)	103
V.3.6	Préparation des composés (45-64)	105

Chapitre III Préparation des analogues hétérocycliques de la Tacrine

I	Introduction.....	117
Préparation des analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile.....		118
I.1	Préparation des 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles substitués.....	118
I.1.1	Bibliographie.....	118
I.2	Résultats expérimentaux.....	121
I.2.1	Synthèse	122
I.2.2	Mécanisme	125
I.2.3	Conclusion	125
I.3	Préparation des 3-amino-2-cyanopyrimidines substitués.....	126
I.3.1	Bibliographie.....	126
I.4	Résultats expérimentaux.....	127
I.4.1	Synthèse	127
I.4.2	Premiers essais	128
I.4.3	Mécanisme	137
I.4.4	Conclusion	138
Synthèse des analogues pyranopyrazoles et pyrimidinique de la Tacrine.....		139
II	Synthèse des analogues hétérocycliques de la Tacrine.....	139
II.1	Introduction	139
II.2	Bibliographie	140
II.2.1	Réaction de Friedländer	142
II.2.2	Synthèse des analogues pyranopyrazoles de la Tacrine.....	143
II.2.3	Mécanisme	146
II.2.4	Conclusion.....	147
II.2.5	Synthèse des analogues pyrimidiniques de la Tacrine.....	148

II.2.6	Conclusion.....	149
II.2.7	Réaction de Friedländer avec le 2,5-dicyano-3,4-diaminopyrimidine.....	150
II.2.8	Synthèse de nouveaux analogues de la Tacrine à base de pyranopyrazole substitués :	150
	Modélisation de nouveaux analogues de la Tacrine	152
III	Approche <i>in silico</i>	152
III.1	Introduction	152
III.2	Résultat et discussion.....	153
III.2.1	Interaction : Acétylcholine-Acétylcholinestérase	153
III.2.2	Interaction Tacrine-Acétylcholinestérase.....	154
III.2.3	Interaction des analogues hétérocycliques de la Tacrine - AChE :	156
III.2.4	Conclusion.....	161
	Partie expérimentale III.....	160
III.2.5	Préparation des 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles substitués (65-84)	162
III.2.6	Préparation des 2-alkylthiouronium	170
III.2.7	Préparation des 4-amino-5-cyano-pyrimidines substituées (85-112).....	170
III.2.8	Synthèse des analogues pyranopyrazolique de la Tacrine	181
III.2.9	Synthèse des analogues pyrimidinique de la Tacrine.....	193
III.2.10	Etude <i>in silico</i>	196
	Conclusion générale	197
	Annexes.....	199

Introduction générale

Depuis ses débuts il y a près de deux siècles, la chimie organique et en particulier la chimie des hétérocycles n'a cessé d'évoluer. Le siècle dernier a notamment été le témoin d'avancées considérables tant dans le domaine de la méthodologie de synthèse que dans ses applications en synthèse totale. De nombreux outils synthétiques ont été conçus et affinés afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes.

Dernièrement le laboratoire de Synthèse des Molécules d'intérêts Biologiques (SYMOBIO) de la Faculté des Sciences Exactes, Université des Frères Mentouri-Constantine, s'est intéressé à l'étude d'un axe de recherche basé essentiellement sur le développement de réactions multicomposant, tant du point de vue de synthèse de nouvelles molécules via ces réactions que du point de vue de leur réactivité.

Notre laboratoire a beaucoup travaillé sur les méthodes de synthèse des réactions multicomposants tel que la réaction de Hantzsch, Biginelli, et Petasis et a mis au point un certain nombre de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés tel que les dérivés de 1,4-dihydropyridines,¹ 3,4-dihydropyridin-2(*1H*)-ones/thiones,^{2,3} tetrahydrobenzo(b)pyranes,⁴ 1,4-dihydrobenzoxazines,⁵ pipéridines,⁶ pyranopyrazoles,⁷ ... etc.

Notre laboratoire a souvent utilisé ces méthodes de synthèse pour accéder à des molécules analogues à des substances actives. La Figure *a* ci-dessous présente quelques noyaux synthétisés au laboratoire.

¹(a) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett*, **2008**, 4, 509; (b) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

² Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 272.

³ Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chinese J. Chem.* **2008**, 26, 2112.

⁴ Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Comptes Rendus Chim.* **2012**, 15, 394.

⁵ Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Demonceau, A.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5124.

⁶ Chouguiat, L.; Boulcina R.; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 6, 79.

⁷ Amine-Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der Pharma Chem.* **2015**, 7, 175.

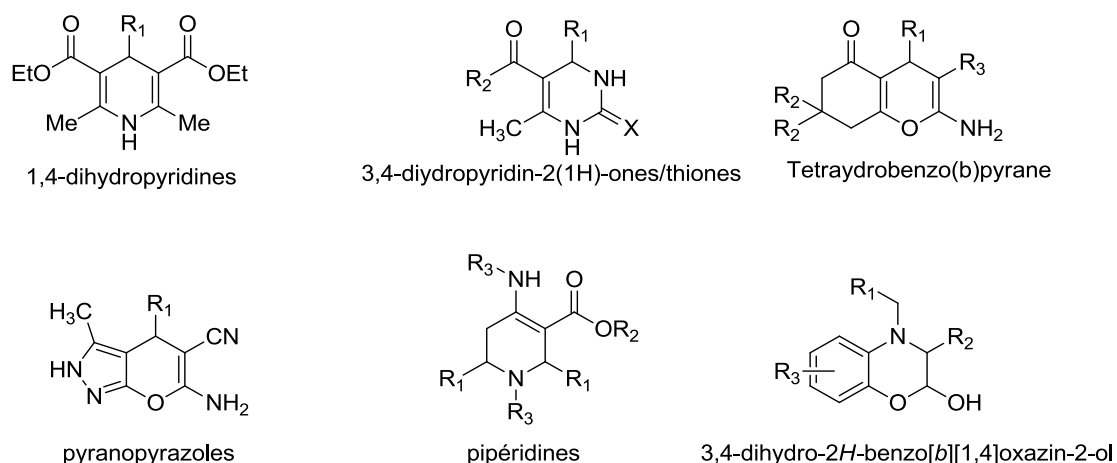


Figure a. Exemples de molécules réalisées au laboratoire.

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire, il m'a été confié un travail de synthèse et de caractérisation en série des quinolones substituées, 1,2-dihydroquinazolines ainsi que la synthèse de composés hybrides quinazoline-quinoléine de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées ainsi que la préparation des analogues de la Tacrine en utilisant des méthodologies simples et efficaces, qui s'intitule : «Synthèse et caractérisation de poly-hétérocycles bioactifs: Les quinolones, les quinazolines et les analogues fonctionnalisés de la Tacrine». Ce manuscrit s'articule en trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à la préparation des quinolones substituées par l'utilisation d'une réaction de type aza-Michael en vue de cyclisation des 2-aminochalcones correspondantes. Après un bref rappel sur les méthodes de synthèse rapportées dans la littérature, nous allons décrire la synthèse et l'emploi d'un nouveau catalyseur dans le but d'améliorer les rendements de cette réaction. Il s'agit d'un liquide ionique à base du DABCO qui, employé pour ces propriétés catalytiques et de solvation, permettra d'accéder aux 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones attendues avec de très bons rendements et des temps de réaction relativement courts. Cette nouvelle approche va ainsi nous permettre d'obtenir quantitativement les produits attendus en une seule opération.

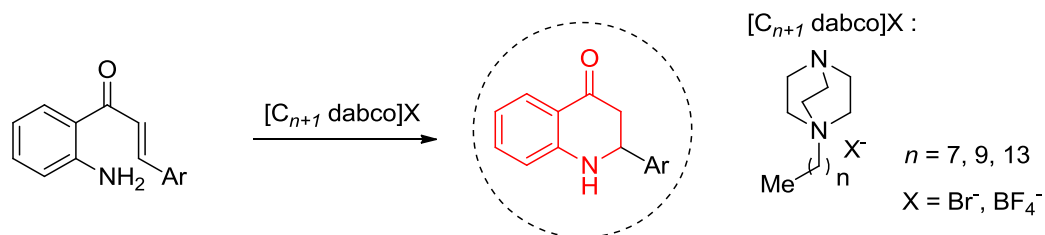


Figure b. Préparation des quinolones substituées

Au cours du deuxième chapitre, nous allons tout d'abord faire une étude bibliographique décrivant les principales voies de synthèse des quinazolines et quinazolinones polyfonctionnalisées. Dans l'objectif de notre travail sur le noyau quinazoline, et dans le cadre de la thématique de recherche du laboratoire centrée sur l'étude des réactions multicomposants (MCRs), nous allons nous intéresser en premier lieu à la synthèse de nouveaux dérivés du 1,2-dihydroquinazolines selon une réaction en *one pot*. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du benzaldéhyde, l'acétate d'ammonium, et les 2-aminobenzophénones en présence du diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur de la réaction.

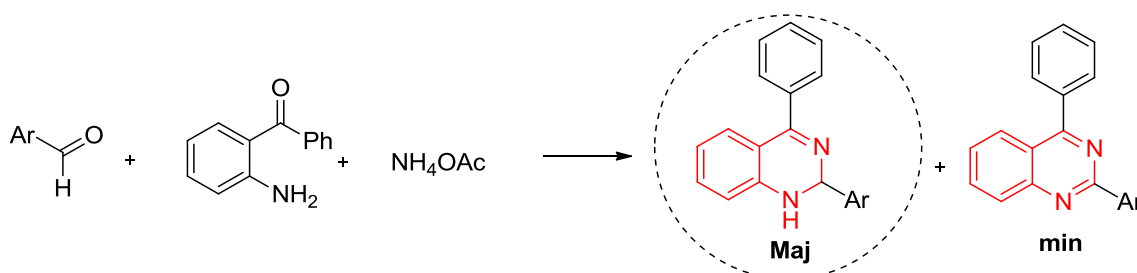


Figure c. Préparation des 1,2-dihydroquinazolines

En deuxième partie de ce chapitre et dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés hybride quinazoline-quinoléine à partir des dérivés de la quinazolinone, nous allons nous intéresser particulièrement à l'influence de la présence du groupement quinoléine en position 2 du noyau quinazoline. L'étude de l'influence de la fonctionnalisation du noyau 2-(2-chloroquinolin-3-yl-8-alkyl)quinazolin-4(3H)-one par des groupements arylamines ainsi que le nombre et de la position de la substitution au sein du motif hétérocyclique ont été également étudiés.

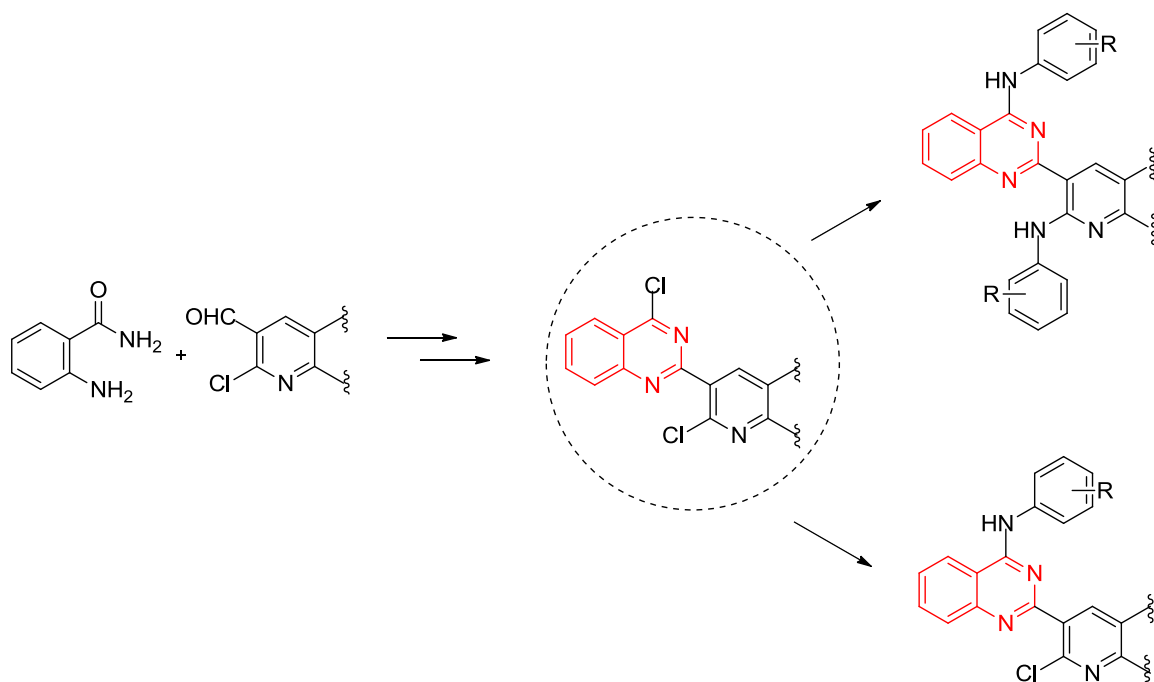


Figure d. Préparation des hétérocycles liés à la quinazoline

L'étude que nous allons entreprendre dans le troisième chapitre de cette thèse, a pour objectif principal la préparation des analogues hétérocycliques de l'antralinonitrile à base de pyranopyrazoles et de pyrimidines. Dans un deuxième lieu, nous utiliserons ces nouvelles molécules afin d'obtenir des analogues hétérocycliques inédits de la Tacrine.

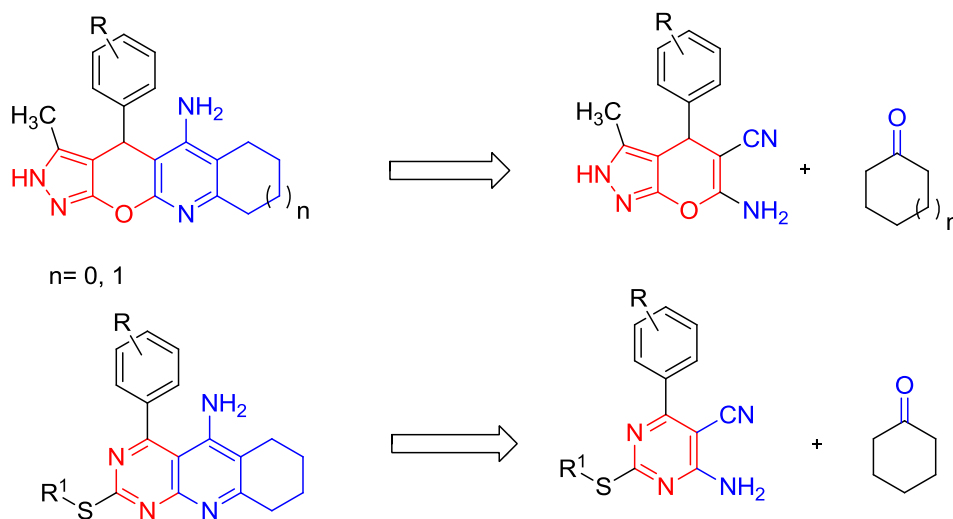


Figure e. Préparation des analogues hétérocycliques de la Tacrine

Stratégies de synthèse

La stratégie globale suivie dans cette thèse est liée au réexamen et au développement des réactions multicomposant en mettant en jeu de nouveaux catalyseurs pour accéder à une variété de composés hautement actifs. De même, la réactivité riche et variée des dérivés issus de ces réactions sera examinée afin d'élaborer de nouvelles molécules et méthodologies en chimie hétérocyclique. Comme ces réactions ont été largement utilisées pour construire des bibliothèques diverses de molécules médicamenteuses, ils ont éveillé aussi une attention grandissante pour améliorer les rendements et faciliter par l'optimisation, les conditions opératoires.

Note Préliminaire

Ce manuscrit de thèse couvre trois thématiques différentes et réparti en trois chapitres, possédant chacun leur propre partie expérimentale (procédures et protocoles ainsi que les caractéristiques spectroscopiques, spectrométriques, rayons X, etc.). Les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupées dans un formulaire inséré à la fin de ce document. Les composés préparés sont numérotés selon un ordre croissant, les figures et schémas sont indiqués par une numérotation dont le premier chiffre représente le chapitre (1, 2 ou 3) le second le numéro du schéma décrit. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page.

Une partie de ces travaux a fait l'objet de quatre publications dans des journaux scientifiques internationaux :

- Derabli, C.; Mahdjoub, S.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Merazig, H.; Debache, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 99.
- Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Carboni, B.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 200.
- Derabli, C.; Boulcina, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Debache, A. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct.* **2013**, *69*, 1719.
- Derabli, C.; Boulcina, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Debache, A. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct.* **2013**, *69*, 1653.

Chapitre I

Application de la chimie des liquides ioniques à la
synthèse des quinolones substituées

I Synthèse des quinolones substituées

I.1 Bibliographie

Le noyau quinoléine se retrouve dans de nombreux produits naturels tel que la cinchonidine, la quinine, la quinidine, ainsi que dans divers produits pharmaceutiques.^{8,9} En effet, les quinolones ont montré une forte activité antimicrobiennes, et ils jouent un rôle central dans le traitement d'infections, telles que les infections respiratoires et urinaires, les maladies sexuellement transmissibles, gastro-intestinales, et les infections abdominales, etc.¹⁰ le 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones représentent un précurseurs essentiel de la synthèse des médicaments,¹¹ ils se présentent comme des intermédiaires de structure dans la biogenèse des dérivés naturelle de type flavonoïde.¹² D'autre part, ces dérivés montrent des propriétés biologiques intéressantes¹³ notamment l'étude qui a été faites sur la cytotoxicité des lignées cancéreuses humaines et qui a classé ces molécules comme inhibiteurs de la micro-tubuline.¹⁴ La figure présentée ci-dessous montre quelques antibiotiques à base quinolones.

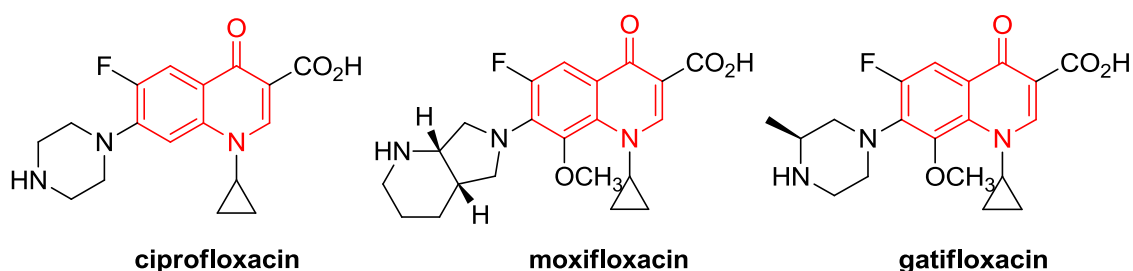


Figure 1.1

Plusieurs méthodes existent dans la littérature pour synthétiser les 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones. Parmi celles-ci nous pouvons citer à titre d'exemple la cyclisation des 2-aminochalcones portant des substituants sur les noyaux aromatiques par une réaction intramoléculaire d'aza-Michael. Cette cyclisation a été réalisée sous de nombreuses

⁸ Chu, D. T.; Fernandes, P. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 131.

⁹ Hooper, D. C.; Wolfson, J. S. *New Engl. J. Med.* **1991**, *324*, 384.

¹⁰ Wagman, A.S.; Wentland, M.P.; Taylor, J.B.; Triggler, D.J. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, **2006**, *7*, 567.

¹¹ Shimokororiyama, M. "In the Chemistry of Flavonoid Compounds"; T. A. Geissaman, Ed.; Pergamon: New York, **1962**, p 286.

¹² Shintani, R.; Yamagami, T.; Kimura, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5317.

¹³ Beifuss, U.; Feder, G.; Usón, I. *Synlett*, **1998**, 649.

¹⁴ Wang, Li. L.; Kuo, H. K.; Wu, S. C.; Mauger, T. S.; Lin, A.; Hamel, C. M.; Lee, E. K. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3400.

conditions réactionnelles notamment l'utilisation des acides¹⁵ tels que l'acide orthophosphorique,¹⁶ l'acide sulfurique,¹⁷ ou des supports solides tels que les zeolites,¹⁸ le gel de silice,¹⁹ PEG-400,²⁰ sous irradiation micro-ondes,²¹ ou en employant des acides et bases de Brønsted chiraux,²² ainsi que plusieurs autres méthodes.²³

Récemment, les acides de Lewis tels que : InCl_3 ,²⁴ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,²⁵ et TaBr_5 ²⁶ greffés sur des supports solides inorganiques ont été également exploités avec succès dans cette réaction. D'autres méthodes comme la thermolyse,²⁷ l'électrolyse,²⁸ l'emploi du ZnO ²⁹ fixé sur un support solide, la lumière,³⁰ et les halogénures de Ni / Zn / K³¹ ont été également utilisés pour promouvoir cette cyclisation intramoléculaire.

La stratégie envisagée dans ce travail est de développer de nouvelles méthodes qui conduisent à des meilleurs résultats.

Au cours de ces dernières années, l'attention prêtée par les chimistes vers l'utilisation des liquides ioniques (LIs) en tant que solvants innovants est devenu de plus en plus importante, en raison de leur comportement catalytique et leurs propriétés chimiques et physiques fort intéressantes.³²

¹⁵ (a) Donnelly, J. a.; Farrell, D. F. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 885; (b) Tökés, A. L.; Litkei, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895. (c) Tokes, A. L.; Janzso, G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3159.

¹⁶ Donnelly, J. A.; Farrell, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.

¹⁷ Patonay, T.; Litkei, G.; Zsuga, M.; Kiss, A. *Org. Prep. Proced.* **16**, **1984**, 315.

¹⁸ Sarvanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *21*, 101.

¹⁹ (a) Kloestra, K. R.; Bekkum, H. V. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1005; (b) Muthukrishnan, M.; Mujahid, M.; Punitharasu, V.; Dnyaneshwar, D. A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1391.

²⁰ Kumar, D.; Patel, G.; Mishra, B. G.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *49*, 6974.

²¹ Kumar, D.; Patel, G.; Kumar, A.; Roy, R. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 791.

²² Dittmer, C.; Raabe, G.; Hintermann, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5886.

²³ (a) Varma, R. S.; Saini, R. K. *Synlett*, **1997**, 857; (b) Kumar, K. H.; Perumal, P. T. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1079; (c) Tokes, A. L.; Litkei, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895.

²⁴ Kumar, K. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synthesis*, **2004**, *1*, 63.

²⁵ Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13.

²⁶ Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2725.

²⁷ (a) Harris, T. M.; Carney, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6734; (b) Hoshino, Y.; Takeno, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2903.

²⁸ Sanicanin, Z.; Tabakovic, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 407.

²⁹ Sarvanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. *Catal. Commun.* **2006**, *6*, 399.

³⁰ Stermitz, F. R.; Adamovics, J. A.; Geigert, J. *Tetrahedron*. **1975**, *31*, 1593.

³¹ Ali, S. M.; Iqbal, J.; Ilyas, M. *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 236.

³² (a) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. (b) Song, C.E. *Chem. Commun.* **2004**, 1033; (c) Binnemans, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2592; (d) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773; (e) Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391; (f) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (h) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; (i) Zhao, H. Malhotra, S. V. *Aldrichim. Acta*, **2002**, *35*, 75.

L'examen de la bibliographie a montré que l'emploi des liquides ioniques à base de DABCO en tant que catalyseurs dans diverses réactions et transformations chimiques a abouti à des résultats très intéressantes.³³

I.2 Généralité sur les liquides ioniques

I.2.1 Historique

En 1951, Hurley et *al.* ont mis au point la première synthèse des liquides ioniques à base d'anions chloroaluminate dans le développement d'électro-dépôt de l'aluminium à basse température.³⁴ Durant les années 80, ce nouveau type de composés a été mis en œuvre comme solvants pour de nombreuses synthèses organiques. Depuis les années 90 et jusqu'à maintenant, l'emploi des liquides ioniques a connu un réel essor, de la part de nombreux chercheurs, dans les domaines de l'électrochimie, de la synthèse organique et de la catalyse et plus récemment, dans le domaine des sciences séparatives : L'extraction liquide-liquide, la chromatographie en phase gazeuse et en phase liquide ainsi que l'électrophorèse capillaire.³⁵

I.2.2 Propriétés chimiques et physiques

Les LI sont des composés totalement ioniques qui possèdent un point de fusion inférieur à 100 °C. Théoriquement, les liquides ioniques possèdent une tension de vapeur très faible, effectivement non mesurable, cette nature non volatile offre un avantage certain pour la séparation des produits par distillation et évite l'exposition aux vapeurs non contrôlées. Ils peuvent être facilement régénérés et recyclés, et ont une stabilité chimique et thermique élevée et sont relativement peu coûteux et faciles à synthétiser. Ils offrent, de plus, une forte solvation pour un grand nombre de solutés organiques et inorganiques.³⁶

La plus simple définition d'un liquide ionique est un liquide composé exclusivement d'ions contrôlés principalement par des forces coulombiennes. Un liquide ionique est le plus généralement constitué d'un cation organique de faible symétrie. Ils font partie le plus souvent de la famille des ammoniums, sulfonium, phosphonium, imidazolium, pyridinium différemment substitués (Figure 1.2).

³³ (a) Chiappe, C.; Melai, B.; Sanzone, A.; Valentini, G. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 2035. (b) Yang, Z.-Z.; He, L.-N.; Dou, X.-Y.; Chanfreau, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2931.

³⁴ Hurley, F. H.; Wler, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 207.

³⁵ Wilkes, J. S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73-80.

³⁶ Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.

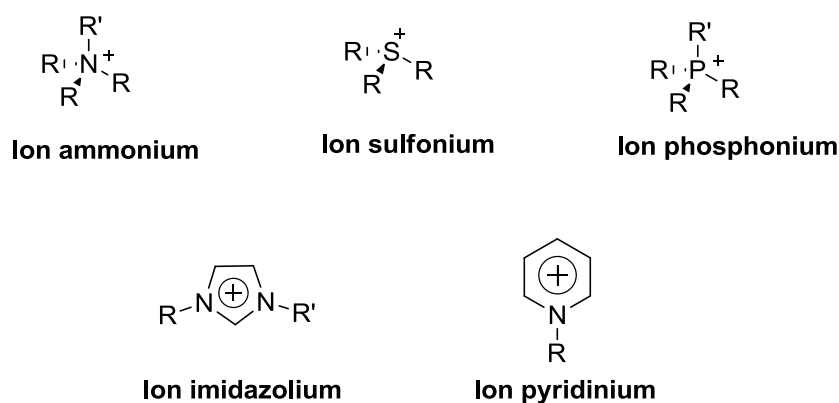


Figure 1.2. Exemple de classes de cations des liquides ioniques

Les anions mis en oeuvre sont des anions inorganiques ou organiques (tableau 1). Les anions tétrafluoroborate (BF_4^-) et hexafluorophosphate (PF_6^-) très utilisés en chimie organique ou organométallique pour conférer une solubilité recherchée aux espèces ioniques sont à la base de très nombreux sels liquides. Pour ce qui est des anions organiques, les anions fluorés (CF_3CO_2^-) sont très intéressants notamment en catalyse organométallique. Les dérivés sulfoniques : CF_3SO_3^- , $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ et $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{C}^-$ sont également très étudiés pour leur stabilité thermique et leur pouvoir faiblement coordonnant.

Tableau 1. Exemple d'anions de LI

Anions inorganiques	Anions organiques
F^- , Cl^- , Br^- , I^-	CH_3CO_2^- , CH_3SO_4^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^- (= \text{OTs})$
BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , AsF_6^-	CF_3CO_2^- , $\text{C}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3^-$
NO_3^- , ClO_4^-	$\text{CF}_3\text{SO}_3^- (= \text{OTf})$
$\text{Al}_x\text{Cl}_{(3x+1)}^-$, $\text{Al}_x\text{Et}_x\text{Cl}_{(2x+1)}^-$	$\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2^- (= \text{NTf}_2^-)$
CuCl_2^- , AuCl_4^- , ZnCl_3^- , SnCl_3^-	BR_4^- , R_3BOH

I.3 Résultats expérimentaux

I.3.1 Premiers essais

Nous avons examiné tout d'abord la possibilité de synthétiser la 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one **1** à partir d'une condensation directe entre la 2-aminoacétophénone et le benzaldéhyde, en une seule étape et sous différentes conditions réactionnelles. En revanche, le produit désiré a été isolé avec un très faible rendement, et les efforts consentis afin d'améliorer ce modeste résultat n'ont pas abouti car la réaction produit à chaque fois et majoritairement l'imine **B** (Schéma 1.1).

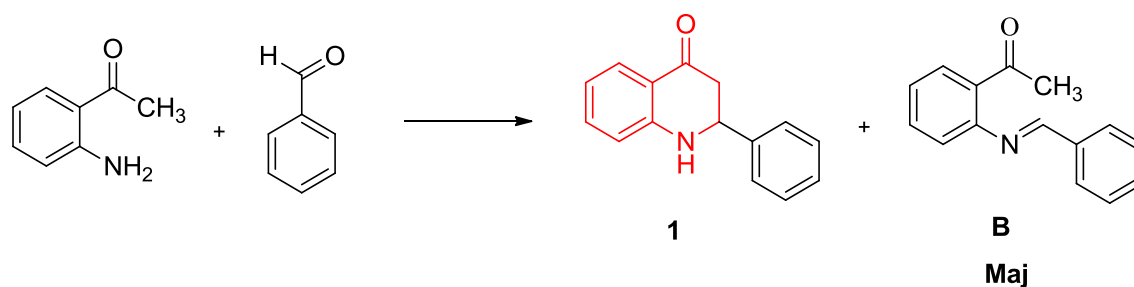


Schéma 1.1

La difficulté créée par les rendements médiocres obtenus, nous a encouragés à viser une stratégie alternative basée sur une cyclisation intramoléculaire d'aza-Michael en appliquant les 2'-aminochalcones comme produits de départ.

Nous avons synthétisé en premier lieu la chalcone **A₁**, avec une simple réaction d'aldolisation de la 2-aminoacétophénone avec le benzaldéhyde en employant la méthode décrite par Dhar, D. N.³⁷

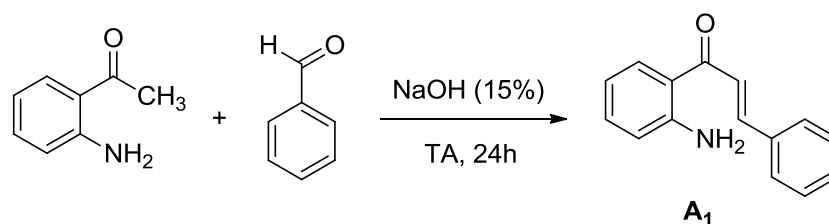


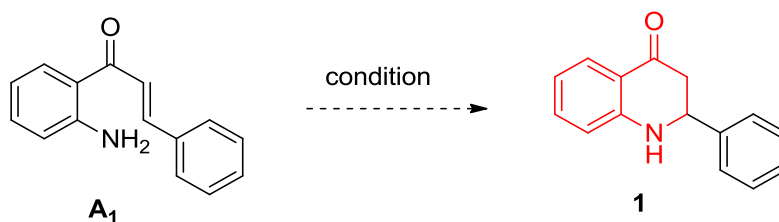
Schéma 1.2

I.3.2 Alternatives synthétiques envisagées

I.3.2.1 Influence des solvants et de catalyseurs

Initialement, nous avons examiné la réaction en milieu CH_3CN mais en absence du catalyseur. Cependant, la réaction était toujours lente ainsi que les rendements ont été également très médiocres. Afin d'améliorer les résultats de ces premiers essais, nous avons repris, la même réaction sous différents solvants tels que CH_3CN , H_2O , toluène, DMF en présence d'une série de catalyseurs acides (CAN , $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, POCl_3) ou basiques (PPh_3 , Et_3N , pipéridine). Similairement à ce que nous avons obtenu précédemment, toutes nos tentatives ont échoué et le produit attendu est obtenu à l'état de traces.

³⁷ Dhar DN. The Chemistry of Chalcones and Related Compounds. John Wiley & Sons, New York, (1981) pp. 5-9.

Tableau 2. Essais de cyclisation de la molécule A₁

Entrée	Catalyseur	Quantité (% mol)	Solvant	Temps (h)	Produit désiré (%)
1	-	-	MeCN	24	Traces
2	ArB(OH) ₂	10	MeCN	24	10
3	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	10	DMF	24	15
4	Bi(OTf) ₃	10	MeCN	24	0
5	POCl ₃	10	DMF	24	10
6	Et ₃ N	10	MeCN	24	Traces
7	Pipéridine	10	KOH 10%	24	Traces
8	PPh ₃	10	PhMe	24	0

Aucune des réactions précédentes n'a permis d'obtenir le composé **1** avec un rendement acceptable. Quel que soit la procédure appliquée. D'après les plaques CCM les réactions conduisent à un mélange complexe de produits y compris une quantité abondante de la matière première A₁ dont l'isolement et la purification du produit cyclisé est sans intérêt considérable comparativement avec ce qui a été décrit dans la littérature.

I.3.2.2 Alternative qui utilise les liquides ioniques

Cette partie se concentrera sur la préparation des liquides ioniques à base de N-alkyl-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane, qui seront mis en jeu dans la préparation des 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones à partir de 2-aminochalcones correspondantes. La méthode discutée dans cette partie, est appliquée sur tous les dérivés synthétisés.

La synthèse des liquides ioniques du DABCO est généralement réalisée en deux étapes (Schéma 1.3). Selon le mode opératoire décrit par Wykes, A. et *al.*³⁸ la première est une

³⁸ Wykes, A.; MacNeil, S. L. *Synlett*, **2007**, 1, 107.

réaction de quaternarisation afin d'obtenir le cation souhaité, dans la seconde, une réaction d'échange d'anions est souvent effectuée afin d'améliorer les propriétés du LI.

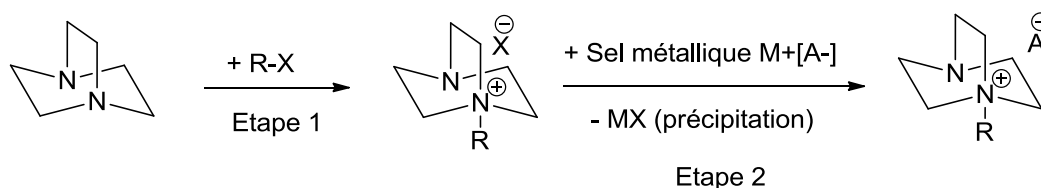


Schéma 1.3. La voies de synthèse de sels de N-alkyl-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane

Nous avons remarqué qu'il existe peu de publications dans la littérature qui utilisent les liquides ioniques pour la synthèse de dihydroquinolinones.³⁹ C'est pour cette raison que nous avons décidé de synthétiser une série de LIs à base du DABCO en appliquant leurs propriétés catalytiques dans la préparation des composés cibles (Schéma 1.4).

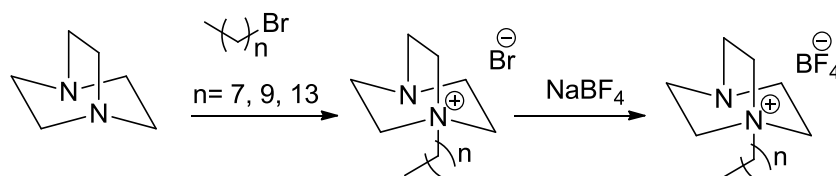
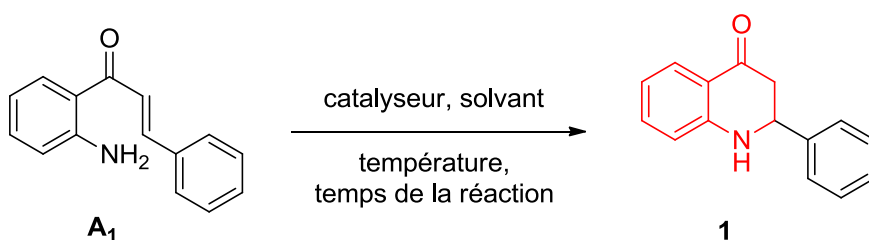


Schéma 1.4

I.3.3 Exploration des paramètres réactionnels

Devant les résultats médiocres obtenus lors des premiers essais, nous avons voulu améliorer davantage les rendements de cette cyclisation en faveur de l'obtention du produit attendu, en étudiant l'influence des différents liquides ioniques à base du DABCO.



³⁹ (a) Kumar, D.; Patel, G.; Kumar, A.; Roy, R. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 791; (b) Rao, V. K.; Rao, M. S.; Kumar, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 1356; (c) Chelghoum, M.; Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4059.

Afin d'acquérir les conditions de cyclisation optimales, nous avons étudié successivement :

- La température,
- L'influence du LIs comme solvant et catalyseur,
- L'influence de la quantité catalytique.

Le temps de réaction approprié a été déterminé par CCM.

I.3.3.1 L'influence de la température

Devant les résultats précédemment obtenus en utilisant des solvants organiques, la cyclisation semble être efficace à des températures élevées.

Tout d'abord, la réaction a été testée sous différentes températures en commençant à 100 °C, puis à 130°C. Selon les résultats obtenus, la réaction à 150 °C a montré une amélioration importante de rendement comparativement aux autres températures utilisées.

I.3.3.2 L'influence de solvant et catalyseur

Notre choix s'était initialement porté sur le [C₁₄dabco]Br comme solvant et catalyseur avec une quantité catalytique de 100% mol. Après 4 heures de chauffage à 150 °C, nous avons remarqué que le produit de départ est totalement consommé, et le produit désiré **1** est isolé avec un rendement de 65%.

En effet, nous avons constaté que l'utilisation des LIs en appliquant ces conditions réactionnelles donne rapidement le produit **1** à l'encontre des solvants organiques. D'autre part, les résultats obtenus lors de cette réaction nous ont incités à tenter la réaction avec d'autres liquides ioniques de la même série afin d'étudier leurs efficacités sur cette cyclisation.

Le [C₁₄dabco]BF₄ a montré également un bon développement de la réaction, mais le rendement est inférieur à celui du premier essai, le **1** est isolé avec 61%.

Du même, le [C₁₀dabco]BF₄ a donné des résultats similaires, alors que le [C₁₀dabco]Br a montré des résultats meilleurs, et produise les tetrahydroquinolinones correspondants **1** en très bon rendement.

Cependant, lorsque on a utilisé le [C₈dabco]Br et le [C₈dabco]BF₄, nous avons observé que les réactions ont atteint d'excellents rendements de 90% et 83% respectivement. Par conséquence, nous avons fait le choix sur le [C₈dabco]Br pour catalyser la cyclisation des 2-aminochalcones

I.3.3.3 L'influence de la quantité catalytique

Parmi les différentes concentrations étudiées du $[C_8dabco]Br$, de bons résultats ont été réalisés lorsque la quantité du catalyseur est en équivalence avec le produit de départ **A1** (100% mol) bien que la cyclisation sera catalysée efficacement.

En se basant sur l'expérience précédente, la réduction de la quantité catalytique du $[C_8dabco]Br$ a un effet drastique sur le rendement de la réaction.

Nous retrouvons dans le tableau 2, l'ensemble des conditions ayant été testées afin d'optimiser la cyclisation de la 2'-aminochalcone **A1**.

Tableau 3. Conditions explorées dans le but d'optimiser la cyclisation de 2-aminochalcone

Entrée	Catalyseur et solvant	Quantité (% mol)	Temps (h)	Produit désiré (%)
1	$[C_{14}dabco]Br$	100	4	65
2	$[C_{14}dabco]BF_4$	100	4	61
3	$[C_{10}dabco]Br$	100	3	80
4	$[C_{10}dabco]BF_4$	100	3	67
5	$[C_8dabco]Br$	100	2	90
6	$[C_8dabco]BF_4$	100	2	83

I.3.3.4 Recyclage du catalyseur

Dans les procédés chimiques industriels, avant de mettre en jeu un catalyseur, parmi les critères demandés, la stabilité et le recyclage du catalyseur.

Afin d'évaluer notre catalyseur, nous avons effectué la réaction sous des conditions similaire où le $[C_8dabco]Br$ est employé à 100% mol. A la fin de la réaction, nous avons procédé à une simple extraction avec l'éther d'éthylque, suivie d'une évaporation de la phase aqueuse sous pression réduite, le catalyseur a été régénérer et réutilisé sans aucune purification pour deux expériences successives. Les rendements obtenus sont résumés dans le tableau 3.

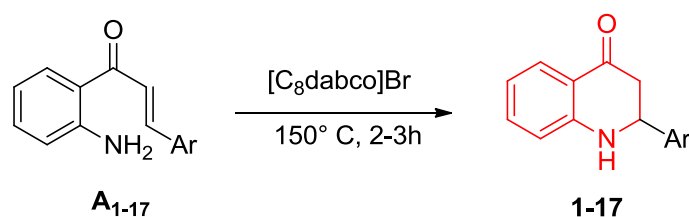
Tableau 4. Les rendements obtenus avec le catalyseur recyclé

Paramètres étudiés	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Rendement (%)	90	88	85
Temps de réaction (h)	2	2	2

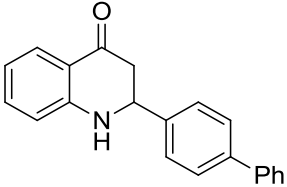
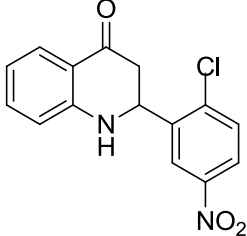
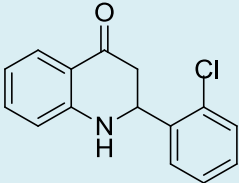
En analysant les résultats obtenus, nous avons remarqué une légère diminution du rendement après trois cycles successifs. Donc, nous avons pu constater que notre catalyseur reste efficace jusqu'aux 3 essais ce qui est tout à fait respectueux aux critères de l'industrie chimique.

Après avoir réussi l'optimisation des conditions réactionnelles à l'aide de $[C_8dabco]Br$ en tant que catalyseur, nous avons envisagé de généraliser cette cyclisation intramoléculaire en utilisant divers substrats. Cette méthode nous a permis la synthèse de toute une série de produits similaires **1-17** avec de bons rendements (72-92%).

Tableau 5. Extension de la réaction à différentes 2-aminochalcones



N°	Produits	Rdt(%)	N°	Produits	Rdt(%)
1		90	8		73
2		92	9		72
3		76	10		76
4		83	11		81
5		80	12		70

6		86	13		82
7		75	-	-	-

I.3.3.5 Influence de la nature de substituant porté par le benzène

Comme il est bien montré dans le tableau 4, les 2'-aminochalcones **A**₁₋₁₃ portant des substituants électro-attracteurs ou donneurs, en position *ortho* ou *para* sur le noyau benzénique mènent facilement au tétrahydroquinolinones **1-13** correspondantes avec des rendements bons à excellents.

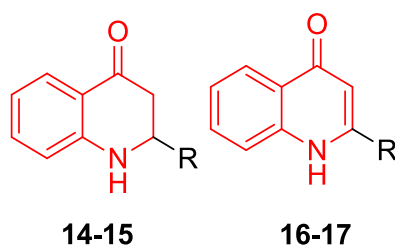
Nous avons remarqué que les dérivés électro-donneurs sur le benzène facilitent la cyclisation et produisent les composés désirés avec des rendements excellents (produits **1-6**).

En effet, les chalcones fonctionnalisées **A**₁₋₁₃ ayant des groupements électro-attracteurs tels que les fonctions chloro, bromo, fluoro ou nitro se transforment en produits de condensation **1**, mais avec des rendements relativement moyens. (Produits **8-13**).

Nous pouvons expliquer ces résultats par l'influence des groupements électro-donneurs sur le benzène qui augmentent le caractère électrophile sur le site d'attaque ce qui simplifie la cyclisation, par contre les groupements électro-attracteurs appauvri le benzène et enrichie le site électrophile ce qui diminue un peu le rendement de la réaction.

I.3.3.6 Étude de la séquence réactionnelle vis-à-vis des aldéhydes quinoléiques

Par ailleurs, nous avons examiné l'efficacité de la réaction en faisant appliquer le même protocole opératoire décrit précédemment avec des aldéhydes quinoléiques. Dans le but de préparer de nouveau produits 2-hétéroaryl-2,3-dihydroquinolin-4-(1H)-one **14-15** et **16-17** portant un noyau quinoléique en position 2. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des 2-hétéroaryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one

N°	R	Rdt(%)	N°	R	Rdt(%)
14		63	16		78
15		67	17		72

En regardant les résultats obtenus, la réaction qui utilise les dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde a donné les produits désirés **14-15** avec de bons rendements mais après 4 h de réaction. Par contre, la réaction en présence des quinoléine-4-carbaldéhyde ou quinoléine-2-carbaldéhyde sous des conditions similaires n'ont, en revanche, pas permis d'obtenir les quinolones **1-15**, seulement après 1h de réaction nous avons pu isolé les produits oxydés **16** et **17** avec de bons rendements comme des produits stables.

I.3.4 Étude spectrale

Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une forte absorption entre 1663-1647 cm^{-1} qui indique la présence d'un groupement carbonyle, et une deuxième bande dans l'intervalle 3342-3302 cm^{-1} correspondante la présence de la fonction NH.

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire (RMN du proton et du carbone-13) sont en accord avec les structures proposées. En effet, l'analyse spectrale en RMN ^1H du composé **6** par exemple, montre deux signaux caractéristiques. Un signal attribué au proton H-2 à 4.83 ppm (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H) du noyau quinolone, et un singulet d'intégration 1H à 4.60 ppm attribué au proton porté par l'azote, un multiplet dans l'intervalle [3.02-2.80] ppm pour les deux protons géminés H-3 et H-3', tandis que les protons des noyaux aromatiques sont observés dans l'intervalle [7.93-6.77] ppm

En RMN du Carbone 13, on observe en particulier la présence du signal du carbone de la fonction cétone qui résonne à 193.4 ppm. Les autres carbones aromatiques apparaissent dans

la zone habituelle entre 151.7 et 116.1 ppm alors que les deux carbones C-2 et C-3, ils résonnent à 58.3 et 46.5 ppm respectivement

L'analyse spectrale en RMN ^1H nous a permis d'établir, sans aucun doute, la structure du composé **9**. Le spectre de ce composé est pratiquement pareil à celui du composé **6**, on note la présence d'un doublet à 7.30 ppm (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) du H-5, tandis que les autres protons aromatiques résonnant sous forme de multiplets dans l'intervalle [7.60-6.77] ppm. La similitude observée confirme que nous avons bien obtenu le composé **9**, la différence avec le composé **6** se situe dans le déplacement chimique du proton en position 2 du noyau quinolone à cause des deux chlores portés par le phényle.

Les structures des molécules **6** et **9** ont été confirmées également par diffraction des rayons X réalisée à l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, (CHEMS) à l'Université des Frères Mentouri-Constantine. Les ORTEP de ces deux molécules sont présentés sur les **figures 1.3** et **1.4**.

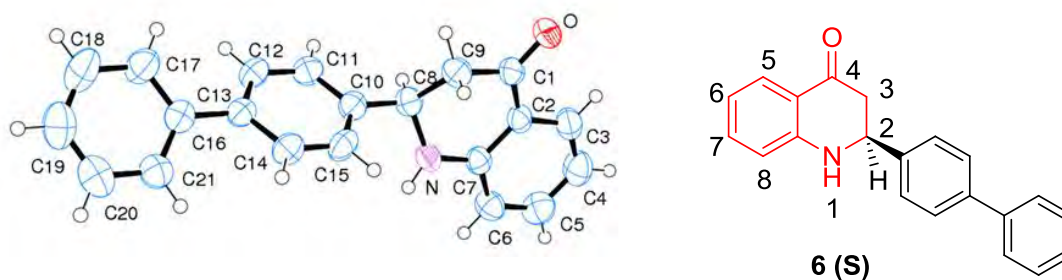


Figure 1.3. Structure cristallographique de la molécule **6**⁴⁰

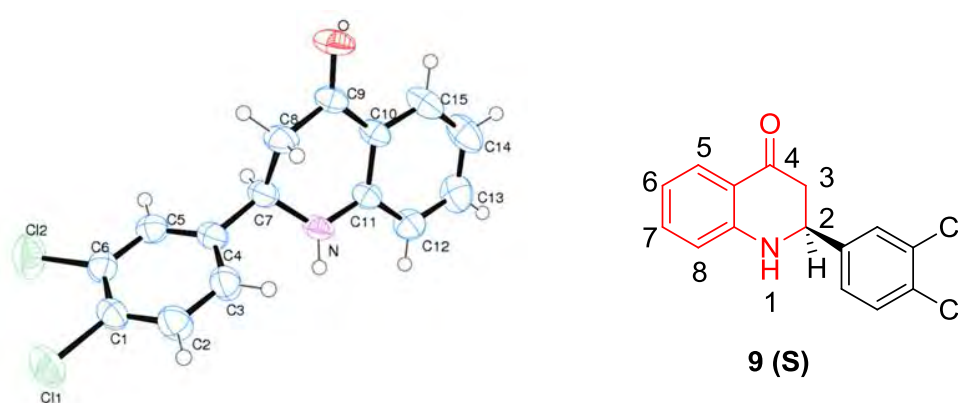


Figure 1.4. Structure cristallographique de la molécule **9**⁴⁰

⁴⁰ Crystallographic data (excluding structure factors) for these compounds have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 997180 for **6** and CCDC 997181 for **9**. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

I.3.5 Étude du mécanisme réactionnel

Afin d'étudier le mécanisme de la réaction, nous avons proposé la voie de synthèse présentée ci-dessus.

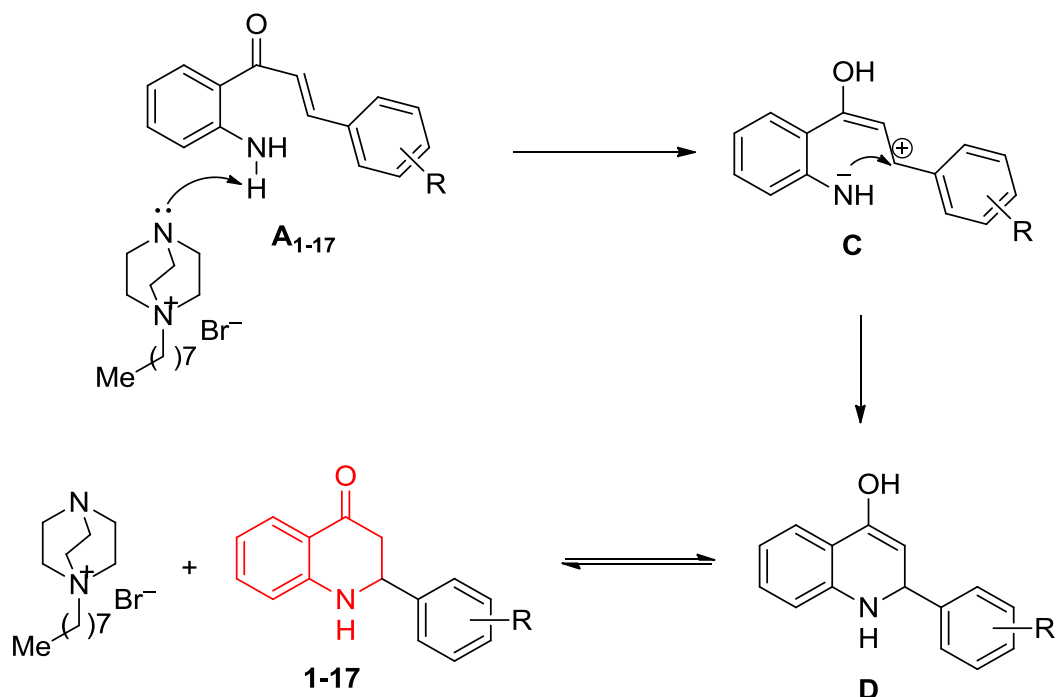


Schéma 1.5

La voie mécanistique proposée pour cette cyclisation peut être envisager par la déprotonation de l'amine à l'aide du **[C₈dabco]Br⁻** qui présente certainement un caractère basique.⁴¹ L'anion **C** ainsi formé se cyclise pour donner lieu à l'intermédiaire **D** selon une addition de type aza-Michael. Dans ce cas, le liquide ionique sert à stabiliser les intermédiaires chargés et faciliter la cyclisation. En fin, l'intermédiaire **D** formé *in situ* de la réaction va subir une tautomérisation afin de fournir les produits désirés (**1-17**).

⁴¹ Hasaninejad, A.; Shekouhy, M.; Golzar, N.; Zare, A.; Doroodmand, M. M. *Appl. Catal. A Gen.* **2011**, *402*, 11.

I.3.6 Conclusion

Nous avons pu développer une méthode extrêmement efficace pour la synthèse des tétrahydroquinolones différemment substituées selon une méthode catalysée par le [C₈dabco]Br en utilisant le chauffage classique à 150 °C.

Ce protocole présente plusieurs avantages remarquables, tels que les transformations rapides, la simplicité de la manipulation, la rentabilité, de même que le remplacement des catalyseurs et les solvants organiques. En effet, nous avons respecté en quelque sorte la majorité des notions de la chimie verte.

L'utilisation de [C₈dabco]Br comme milieu non-volatile, et sous des conditions réactionnelles douces, rendements élevés, a engendré l'importance d'introduire notre méthode aux travaux existants dans le domaine de la synthèse des tétrahydroquinolinones.

Partie expérimentale I

I.3.7 Préparation des dérivés de $[C_{n+1}dabco]X$

I.3.7.1 Procédure typique pour la préparation de $[C_8dabco]Br$

A une solution préparée à température ambiante de 5 mmole du DABCO dissous dans de EtOAc ou CH_3CN . On n'ajoute goutte à goutte une solution de 5 mmole de bromoalcane dissout dans le même solvant. Ensuite, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante une nuit. La couche huileuse formée est séparée par décantation, lavé plusieurs fois avec Et_2O , puis séché sous vide.

I.3.7.2 Procédure typique pour la préparation de $[C_8dabco]BF_4$

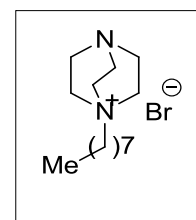
Dans un ballon bien sec, 5 mmole de $[C_8dabco]Br$ dissous dans EtOAc ou CH_3CN puis on ajoute goutte à goutte une solution de 5 mmole de tétrafluoroborate de sodium dissout dans le même solvant. Ensuite, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le solide formé est (NaBr) filtré sur Büchner tandis que le filtrat contenant le produit est concentré sous vide.

$[C_8dabco]Br$: Bromure de 1-octyl-4-aza-1-azabicyclo[2.2.2]octane

Rendement: > 95%

Aspect: liquide visqueux incolore.

Point de fusion: huile



RMN 1H (250 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm) 3.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 3,28–3,22 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.65 (m, 2H); 1.24–1.22 (m, 10H); 0,83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm) 63.2, 51.4, 44.7, 31.3, 28.6, 26.0, 22.1, 21.2, 21.1, 14.0.

I.3.8 Préparation des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones

I.3.8.1 Procédure générale pour la préparation des composés (1-17)

Dans un ballon de 100 mL sont introduits (0,5 mmol) de 2'-aminochalcones A_{1-17} , (0,5 mmol) de liquide ionique $[C_8dabco]Br$. L'ensemble est placé sous agitation magnétique pendant 2-4 h à 150 °C (Le progrès de la réaction est suivi par CCM). Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 50 mL d'eau, extrait avec l'éther diéthylique (5 x 20 mL) et lavé à l'eau (2 x 30 mL). Après purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange EtOAc / hexane (1/9), les composés sont obtenus avec des rendements variant

entre 70% et 92%.

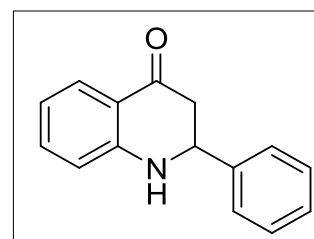
Le catalyseur peut être récupéré après évaporation de la phase aqueuse sous pression réduite d'être utilisé pour les prochains essais sans aucune purification dans les mêmes conditions. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé directement sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange EtOAc / hexane: (1/9) pour donner des produits purs.

2-Phényl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (1)

Rendement : 90%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 148-150 °C (lit. : 150-152 °C)⁴²



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3337 (NH), 1659 (C=O).

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.52–7.34 (m, 6H), 6.83 (td, $J = 6.1, 0.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.99–2.76 (m, 2H).

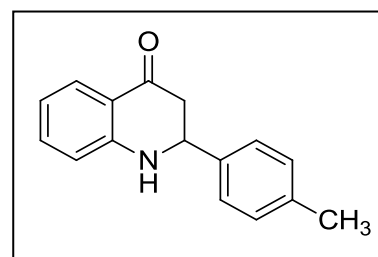
RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 193.4, 151.7, 141.1, 135.6, 129.1, 128.6, 127.8, 126.8, 119.2, 118.6, 116.1, 58.7, 46.6.

2-*p*-Tolyl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (2)

Rendement: 92%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion : 150-152 °C (lit. : 148-149 °C)⁴²



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3329 (NH); 1657 (C=O).

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.40–7.23 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.97–2.73 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 193.6, 151.7, 138.4, 138.1, 135.5, 129.7, 127.7, 126.7, 119.1, 118.5, 116.0, 58.3, 46.6, 21.3.

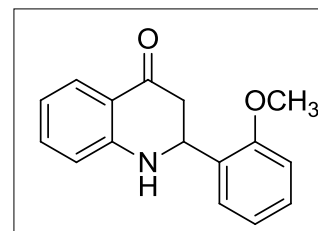
⁴²Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 744.

2-(2-Méthoxyphényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (3)

Rendement: 76%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion : 128-130 (lit. : 126-128 °C)⁴³



FT-IR ν_{\max} (KBr) 3333 (NH), 1651 (C=O).

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 2H), 7.05–6.93 (m, 2H), 6.82–6.73 (m, 2H), 5.21 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01–2.80 (m, 2H).

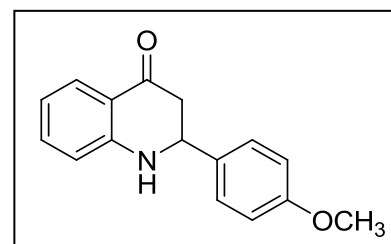
RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 194.0, 156.7, 152.1, 139.6, 135.3, 129.2, 129.0, 127.6, 126.6, 121.0, 118.2, 116.2, 110.7, 55.5, 51.4, 43.8.

2-(4-Méthoxyphényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (4)

Rendement: 83%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 142-144 °C (lit. : 145-146 °C)⁴⁴



FT-IR ν_{\max} (KBr) 3342 (NH), 1657 (C=O).

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7.89 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.42–7.33 (m, 3H), 6.98–6.92 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96–2.71 (m, 2H).

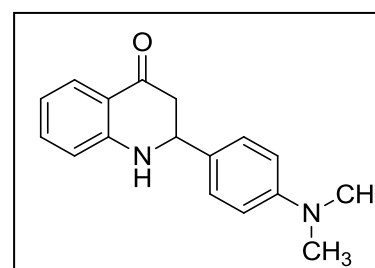
RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 193.7, 159.8, 151.8, 135.5, 133.2, 128.0, 127.7, 119.1, 118.5, 116.0, 114.4, 58.0, 55.5, 46.7.

2-(4-(Diméthylamino)phényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (5)

Rendement: 80%

Aspect: Solide orange

Point de fusion: 179-181 °C (lit. : 183-184 °C)⁴³



⁴³Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155.

FT-IR ν_{\max} (KBr) 3342 (NH), 1657 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 3H), 6.83–6.69 (m, 4H), 4.68 (dd, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.93–2.71 (m, 2H), 3.00 (s, 6H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 190.5, 144.6, 135.5, 132.1, 130.2, 127.7, 122.5, 119.1, 118.3, 116.0, 112.0, 111.1, 58.1, 46.6, 40.3.

2-(Biphényl-4-yl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (6)

Rendement: 86%

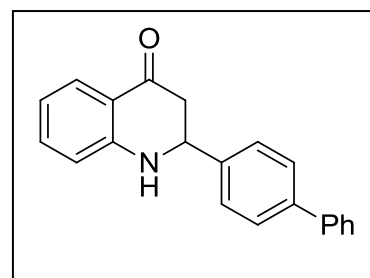
Aspect: solide jaune

Point de fusion: 186-188 °C

HRMS (ESI⁺) : (pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322,1208

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322,1233



FT-IR ν_{\max} (KBr) 3302 (NH), 1656 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67–7.35 (m, 10H), 6.84 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.02–2.80 (m, 2H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 193.4, 151.7, 141.6, 140.1, 135.6, 129.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 119.2, 118.6, 116.1, 58.3, 46.5.

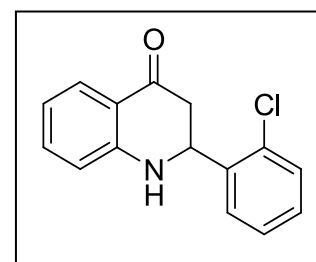
2-(2-Chlorophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (7)

Rendement: 75%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 143-145 °C (lit. : 146-147 °C)⁴²

FT-IR ν_{\max} (KBr) 3335 (NH), 1651 (C=O).



RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.43–7.24 (m, 4H), 6.81–6.76 (m, 2H), 5.26 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.99–2.71 (m, 2H).

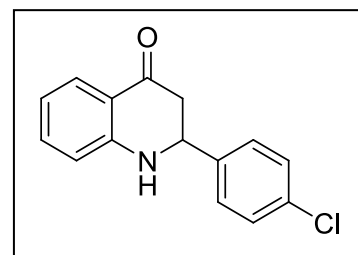
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 193.0, 151.7, 138.4, 135.6, 132.8, 130.1, 129.4, 127.6, 127.5, 119.1, 118.7, 116.2, 54.3, 44.1.

2-(4-Chlorophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (8)

Rendement: 73%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 170-172 °C (lit. : 169-170 °C)⁴²



FT-IR ν_{max} (KBr) 3302 (NH), 1647 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 5H), 6.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.92–2.79 (m, 2H).

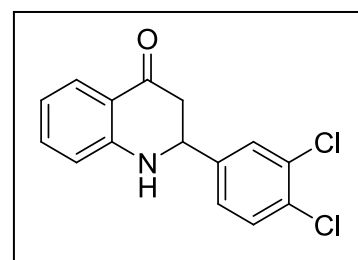
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 193.0, 151.5, 139.7, 135.7, 134.3, 129.3, 128.1, 127.7, 119.8, 119.2, 118.8, 116.1, 58.0, 46.5.

2-(3,4-Dichlorophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (9)

Rendement: 72%

Aspect: solide orangé

Point de fusion: 204-206 °C (lit. : 205-208 °C)⁴²



FT-IR ν_{max} (KBr) 3326 (NH), 1663 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60–7.28 (m, 4H), 6.87–6.77 (m, 2H), 4.72 (dd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H).

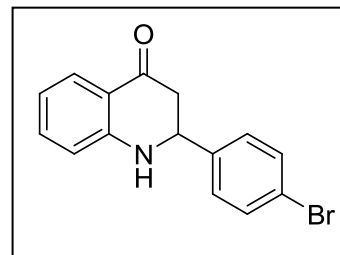
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 192.6, 151.3, 141.4, 135.8, 133.2, 132.5, 131.1, 128.8, 127.7, 126.1, 119.1, 119.0, 116.2, 57.6, 46.4.

2-(4-Bromophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (10)

Rendement: 76%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 160-162 °C (lit. : 160 °C)⁴⁴



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3302 (NH), 1651 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42–7.29 (m, 3H), 6.86–6.75 (m, 2H), 4.73 (dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.90–2.71 (m, 2H).

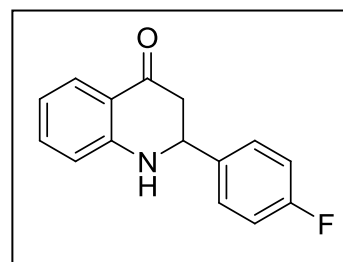
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 193.0, 151.5, 140.2, 135.7, 132.2, 128.4, 127.7, 122.3, 119.6, 119.1, 118.8, 116.1, 58.0, 46.4.

2-(4-Fluorophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (11)

Rendement: 81%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 134-136 °C (lit. : 134 °C)⁴⁵



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3303 (NH), 1648 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 3H), 7.14–7.07 (m, 2H), 6.82 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.91–2.70 (m, 2H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 193.3, 164.6, 151.6, 136.9, 135.6, 128.5, 128.4, 127.7, 119.1, 118.7, 116.1, 115.8, 57.9, 46.6.

⁴⁴ Chandrasekhar, S.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Chatla, S.; Mukhopadhyay, D.; Ganganna, B.; Vijeender, K.; Srihari, P.; Reddy, C. R.; Janaki Ramaiah, M.; Bhadra, U. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 645.

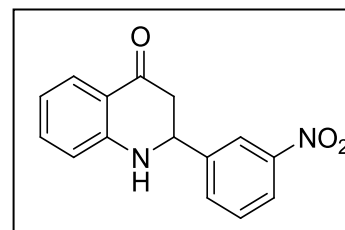
⁴⁵ Bhattacharya, R. N.; Kundu, P.; Maiti, G. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 476.

2-(3-Nitrophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (12)

Rendement: 70%

Aspect: solide orangé

Point de fusion: 160-162 °C (lit. : 159-160 °C)⁴⁶



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3329 (NH), 1655 (C=O).

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8.43(s, 1H), 8.25 (dd, $J=7.2, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.61 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (td, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (dd, $J=11.4, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (s, 1H), 2.93–2.88 (m, 2H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 192.2, 151.1, 148.8, 143.4, 135.9, 132.9, 130.3, 127.8, 123.6, 121.8, 119.3, 116.3, 58.0, 46.4.

2-(2-Chloro-5-nitrophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one (13)

Rendement: 82%

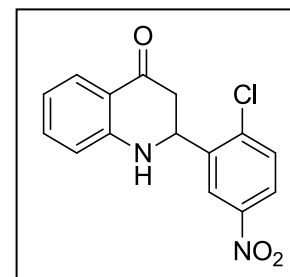
Aspect: solide orange

Point de fusion: 168-170 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325,0356

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325,0378

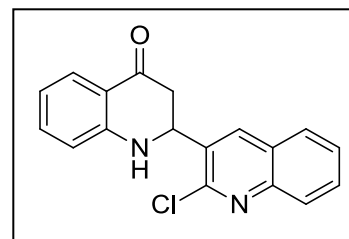


FT-IR ν_{\max} (KBr): 3340 (NH), 1664 (C=O).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8.54 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (td, $J=8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.78–6.74 (m, 2H), 5.21 (dd, $J=12, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.90–2.60 (m, 2H).

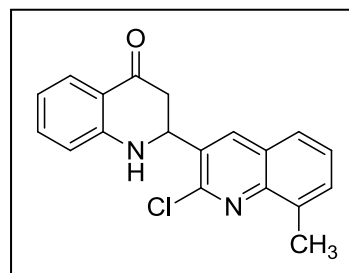
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 190.7, 150.1, 149.8, 146.1, 139.7, 138.3, 134.8, 130.0, 126.5, 123.0, 121.8, 118.3, 115.4, 53.4, 42.8.

⁴⁶ Rao, V. K.; Rao, M. S.; Kumar, A. J. *Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 1356.

2'-Chloro-2,3-dihydro-[2,3'-biquinolén]-4(1H)-one (14)**Rendement:** 63%**Aspect:** solide orangé**Point de fusion:** 186-188 °C (lit.: 186 °C)⁴⁷**FT-IR** ν_{\max} (KBr): 3343 (NH), 1662 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.34 (dd, $J = 11.2, 4.4$, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.18 (dd, $J = 16.4, 3.6$, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.4, 11.2$, 1H).

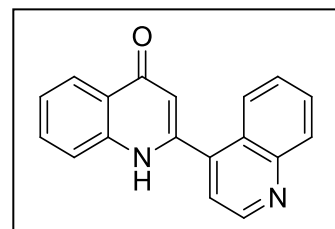
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 192.1, 150.9, 149.1, 147.2, 136.2, 135.7, 132.7, 130.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.2, 119.2, 119.1, 116.2, 54.0, 43.8.

2'-Chloro-8'-méthyl-2,3-dihydro-[2,3'-biquinolén]-4(1H)-one (15)**Rendement:** 63%**Aspect:** solide orangé**Point de fusion:** 206-208 °C (lit.: 215 °C)⁴⁹**FT-IR** ν_{\max} (KBr): 3350 (NH), 1669 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 11.2, 4.4$, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.17 (dd, $J = 16.4, 4.4$, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.4, 11.2$, 1H), 2.80 (s, 3H, CH₃).

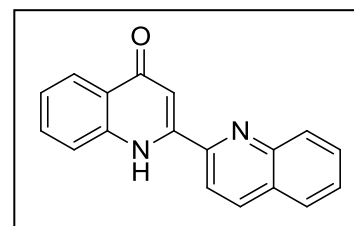
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 192.2, 150.9, 148.0, 146.4, 136.3, 135.6, 132.3, 130.9, 127.7, 127.3, 125.8, 125.5, 124.9, 119.2, 116.2, 54.0, 43.8, 17.8.

⁴⁷ Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roynel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem*, **2011**, *8*, 374.

[2,4'-Biquinolén]-4(1H)-one (16)**Rendement:** 78%**Aspect:** solide rouge**Point de fusion:** 245-247 °C**FT-IR** ν_{\max} (KBr): 3340 (NH), 1670 (C=O).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.14 (td, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4, 1$ Hz), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, NH, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 186.0, 153.2, 149.8, 148.6, 140.6, 138.3, 136.8, 130.1, 129.9, 127.2, 126.5, 125.4, 124.3, 121.4, 121.1, 120.2, 111.8, 104.0.

[2,2'-Biquinolén]-4(1H)-one (17)**Rendement:** 72%**Aspect:** solide rouge**Point de fusion:** 155-157 °C (lit.: 157-158 °C)⁴⁸**FT-IR** ν_{\max} (KBr): 3335 (NH), 1667 (C=O).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 10.53 (s, NH, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.55 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8, 2$ Hz), 7.07 (d, $J = 8.0, 1$ Hz), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 187.9, 156.3, 153.2, 148.0, 139.2, 136.5, 136.3, 130.0, 128.8, 127.7, 126.6, 125.2, 124.1, 120.9, 120.4, 111.7, 104.6.

I.3.9 Étude cristallographique

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique $\lambda_{\text{K}\alpha} = 0.71073$ Å).

Les données structurales sont réunies dans les tableaux présentés ci-dessous. Les structures ont été résolues par une méthode directe à l'aide du programme SIR2002.⁴⁹ L'affinement de

⁴⁸ Gogte, V. N. *Ind. J. Chem.* **1974**, *12*, 1238.

⁴⁹ Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 381.

l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé à l'aide du programme SHELXL97.⁵⁰ Les tableaux et dessins ont été obtenus par utilisation des logiciels : ORTEP-3 pour Windows⁵¹ et DIAMOND.⁵²

I.3.9.1 Données cristallographiques du composé 6

Formule brute	C ₂₁ H ₁₇ NO
<i>Mr</i> (g mol ⁻¹)	299.36
Système cristalin, groupe d'espace	Orthorhombic, <i>Pcab</i>
Température (K)	150
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.994(5), 12.942(5), 20.762(5)
$\alpha = \beta = \gamma$ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	3223 (2)
<i>Z</i>	8
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
ρ_c (g/cm ³)	1.234
<i>F</i> (000)	1264
Dimensions du Crystal (mm)	0.3 × 0.2 × 0.2

I.3.9.2 Données cristallographiques du composé 9

Formule brute	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ NO
<i>Mr</i> (g mol ⁻¹)	292.15
Système cristalin, groupe d'espace	Monoclinic, <i>P 2₁/c</i>
Température (K)	150
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	7.072(5), 13.541(5), 14.484(5)
β (°)	97.152(5)
<i>V</i> (Å ³)	1376.2
<i>Z</i>	4
Radiation-type	Mo <i>K</i> α
ρ_c (g/cm ³)	1.41
<i>F</i> (000)	600
Dimensions du crystal (mm)	0.3 × 0.2 × 0.2

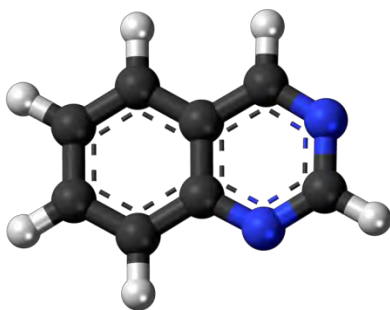
⁵⁰ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *64*, 112.

⁵¹ Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849.

⁵² Brandenburg, K.; Berndt, M. *DIAMOND. Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.

Chapitre II

Préparation des hétérocycles liés à la quinazoline



I Intérêt biologique des dérivés de la quinazoline

La quinazoline est un composé hétérocyclique formé par l'accolement d'un noyau benzénique sur la pyrimidine, il a été synthétisé pour la première fois par Gabriel,⁵³ mais l'un de ses dérivés a été reconnu antérieurement.⁵⁴ En 1903, le nom quinazoline (Allemand : Chinazolin) a été d'abord proposé pour ce type de noyau par Weddige.⁵⁵ Sur l'observation de sa structure on constate qu'il est en isomère avec d'autre noyau tel que la Cinnoline et la Quinoxaline. Paal et Busch,⁵⁶ ont proposé une numérotation pour ce système cyclique qu'il est actuellement utilisé, mais il y a aussi d'autres noms qui sont moins courant utilisés comme la « phénmiazine » et la « 5,6-benzopyrimidine », mais, le terme quinazoline est accepté universellement.

Le squelette de la quinazoline apparaît dans de nombreux alcaloïdes, mais le plus souvent sous la forme d'un noyau quinazolin-4(3H)-ones.⁵⁷ Les quinazolin-4(3H)-ones **A** et les quinazolines **B** (figure 2.1) sont des classes d'hétérocycles condensés qui ont un intérêt considérable en raison de la diversité de leurs propriétés biologiques.⁵⁸ Selon une revue récente sur la chimie des 2-hétéroaryl- et hétéroalkyl-4(3H)-quinazolines⁵⁹, ces hétérocycles sont retrouvés dans divers médicaments anticancéreux, diurétiques, anti-inflammatoires, antihypertenseurs, et anticonvulsifs. Pareillement aux benzodiazépines, les quinazolines sont considérés comme des « structures privilégiées » pour le développement des médicaments.⁶⁰ Les quinazolines aromatiques ont montré également une bonne inhibition de la Tyrozinase Kinase et ils sont utilisés aussi comme indicateurs des tumeurs.⁶¹ L'importance et le potentiel biologique des quinazolinones ont récemment suscité un développement croissant de nouvelles méthodes de synthèse de ces dérivés.⁶²

⁵³ P. Gabriel Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1903**, 36,800.

⁵⁴ Orieffs Ber Dtsch. Chem. Ges. **1869**, 2, 416.

⁵⁵ Weddige, J. Prakt Chem. **1887**, 2, 141.

⁵⁶ Paal and Busch Ber. **1889**, 22, 2683.

⁵⁷ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 543.

⁵⁸ (a) Chan, H.; Hong, S.; Kuyper, L. F.; Jones, M. L.; Bacanari, D. P.; Tansik, R. L.; Boytos, C. M.; Rudolph, S. K.; Brown, A. D. *J Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 145; (b) Gackenheimer, S. L.; Schaus, M.; Gehlert, D. R. *J Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 732, 113; (c) Dempcy, R. O.; Skibo, E. B. *Biochemistry.* **1991**, 30, 8480; (d) Nordisk-Droge, N. A.; Ed. Patent, Nordisk Drogeand Kemi-Kalieforretning AIS: Netherlands, **1965**, 18113.

⁵⁹ Reddy, P. S.; Reddy P. P.; Vasantha, T. *Heterocycles*, **2003**, 60, 183.

⁶⁰ Horton, D. A.; Bourne, G.; Smythe, T.; *Chem. M. L. Rev.* **2003**, 103, 893.

⁶¹ Hennequin, L. F.; Thomas, A P.; Johnstone, C.; Stokes, E.S.E.; Ple, P. A.; Lohmann, M.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Curwen, J. O.; Kendrew, J.; Lambert van der Brempt, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5369.

⁶² (a) Szczepankiewicz, W.; Wagner, P.; Danieki, M.; Suwinski. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2015; (b) Szezepankiewicz, W.; Suwinski, J.; Bujok, R *Tetrahedron*, **2000**, 56, 47, 9343.

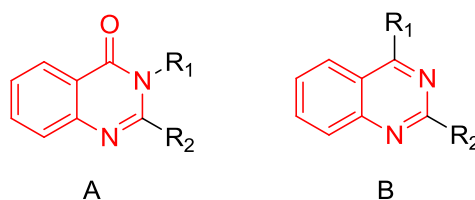


Figure 2.1. quinazolin-4(3H)-ones **A** et quinazolines **B**

La classe des structures aromatiques bicycliques qui comprend un noyau benzénique relié à un hétérocycle azoté comme la pyridazine, la pyrimidine ou la pyrazine est connu avec quatre isomères montrés par la figure 2.2. Ces isomères appelés aussi les diazanaphthalènes, sont repérés et identifiés par la position d'azotes sur le noyau hétérocyclique. On trouve alors le noyau quinazoline, et la phtalazine appelée aussi benzo-orthodiazine, ou la benzopyridazine qui porte un benzène condensé avec la pyridazine. La quinoxaline également appelée benzopyrazine est composée d'un noyau benzénique collé à un cycle pyrazine.

La cinnoline quant à elle, est composé de structure à deux noyaux contenant un benzène fusionné avec un noyau pyridazine.



Figure 2.2.

Dans le domaine thérapeutique, un grand nombre de médicaments à base quinazolines sont employés pour traiter divers types de maladies, particulièrement en tant qu'agents antimicrobiens,⁶³ anticonvulsivants,⁶⁴ anti-tumoraux⁶⁵ et surtout anti-malariques (paludisme).⁶⁶

Nous présenterons principalement dans ce qui suit, des exemples de molécules à base quinazoline à activités thérapeutiques diversifiées.

⁶³ Rohini, R.; Shanker, K.; Reddy, P. M.; Ho, Y.-P.; Ravinder, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3330.

⁶⁴ Jatav, V.; Mishra, P.; Kashaw, S.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1945.

⁶⁵ Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Pervin, A.; Zhang, H.; Jiang, S.; Willardsen, J. A.; Anderson, M. B.; Baichwal, V.; Mather, G. G.; Jessing, K.; Hussain, R.; Hoang, K.; Pleiman, C. M.; Tseng, B.; Drewe, J.; Xiong Cai, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4771.

⁶⁶ Bhattacharjee, A. K.; Hartell, M. G.; Nichols, D. A.; Hicks, R. P.; Stanton, B.; van Hamont, J. E.; Milhous, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 59.

I.1 Activité inhibitrice de tyrosine kinases

La quinazoline est un hétérocycle intéressant pour concevoir de nouveaux agents pharmaceutiques, notamment des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase.⁶⁷

L'un des premiers inhibiteurs synthétisés appartenant à la série des quinazolines fut le composé **CAQ**. A partir de cette 4-anilinoquinazoline fonctionnalisée comme son nom l'indique, en position 4 par une aniline chlorée, le composé **PD153035** a vu le jour. Ce dernier possède un pouvoir d'inhibition de l'EGFR remarquable ($CI_{50} = 0,50$ nM) malgré une faible cytotoxicité *in vitro*.⁶⁸

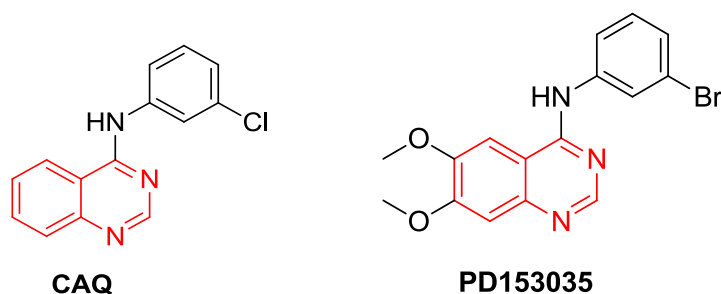


Figure 2.3.

Depuis la découverte du **PD153035** par le groupe Parke-Davis en 1997, plusieurs molécules reprenant l'hétérocycle quinazoline ont été développées. De toutes les modifications structurales, plusieurs dérivés 4-anilinoquinazoliques ont permis d'aboutir à des ITKs de l'EGFR (géfitinib, erlotinib) ou à des ITKs mixtes EGFR/VEGFR comme le vandétanib et la lapatinib). Ces composés présentent des CI_{50} sur l'EGFR plus faibles que le **PD153035** mais leur cytotoxicité est nettement plus élevée.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase constituent une nouvelle classe de médicaments anticancéreux ayant révolutionnés le diagnostic de certains cancers.

Au sein de ce groupe, le pharmacophore le plus répandu est celui du motif 4-anilinoquinazoline, avec plusieurs représentants tel que :

L'erlotinib (Tarceva[®]),⁶⁹ inhibiteur de l'EGFR1 (Epidermal Growth Factor Receptor type 1), est indiqué en France dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques de cancers bronchiques, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. En Plus, ce médicament peut traiter le cancer du pancréas, en association avec la gemcitabine (Gemzar[®]).

⁶⁷Selvam, T. P.; Kumar, P. V. *Research in Pharmacy*. **2011**, *1*, 1.

⁶⁸Bos, M.; Mendelsohn, J.; Kim Y. M.; Albanell, J.; Fry, D. W.; Baselga, J. *Clin. Cancer Res*. **1997**, *3*, 2099.

⁶⁹Pao, W.; Miller, V.; Zakowski, M.; Doherty, J.; Politi, K.; Sarkaria, I.; Singh, B.; Heelan, R.; Rusch, V.; Fulton, L.; Mardis, E.; Kupfer, D.; Wilson, R.; Kris, M.; Varmus, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **2004**, *101*, 13306.

Le gefitinib⁷⁰ (Iressa™, ZD 1839) est un inhibiteur sélectif du récepteur de facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor*, EGF). Cependant, son utilisation est actuellement restreinte en raison de ses effets secondaires (hémorragies tumorales). En mai 2005 et en janvier 2006, deux molécules inhibitrices du VEGFR ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA, il s'agit dans l'ordre du Sorafenib et du Sunitinib.

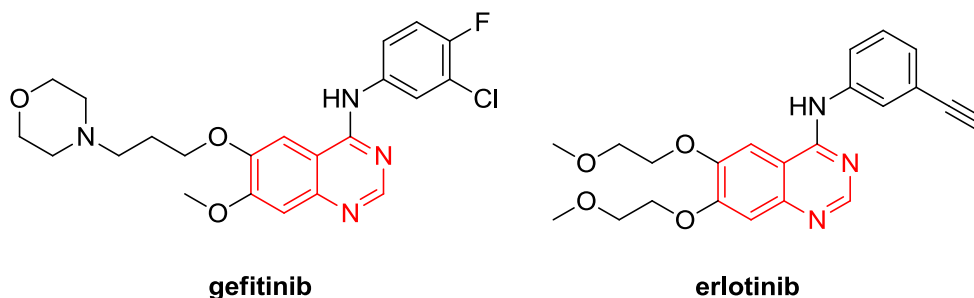


Figure 2.4.

Le lapatinib (Tykerb™) inhibiteur de l'EGFR1, a reçu l'AMM en France. Il est indiqué en combinaison avec la Capécitabine (Xeloda™) dans le traitement des cancers métastatiques, ayant une surexpression de l'antigène HER2 et qui ont déjà reçu un traitement par anthracycline.

Le vandétanib⁷¹ (CAPRELSA®) a reçu l'AMM en Europe en 2012. Cette molécule inhibe la protéine kinase du VEGFR2, EGFR et du proto-oncogène RET, est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

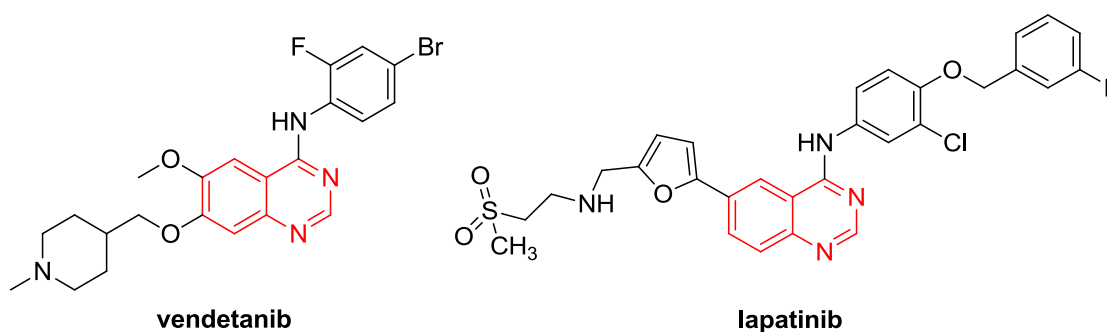


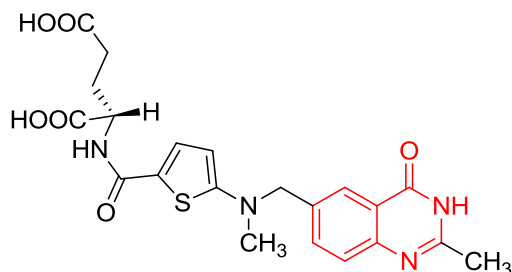
Figure 2.5.

⁷⁰Girard, N.; Gérinière, L.; Blandin, S.; Perrot, E.; Souquet, P.-J. *Revue des Maladies Respiratoires*. **2004**, *21*, 934.

⁷¹ Heymach, J. V.; Paz-Ares, L.; De Braud, F.; Sebastian, M.; Stewart, D. J.; Eberhardt, W. E. E.; Ranade, A. A.; Cohen, G.; Manuel Trigo, J.; Sandler, A. B.; Bonomi, P. D.; Herbst, R. S.; Krebs, A. D.; Vasselli, J.; Johnson, B. E. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 5407.

I.2 Activité cytotoxique antifolique

Le **raltitrexed**⁷² (Tomudex®) est un inhibiteur direct de la thymidilate synthétase, utilisé dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez les patients n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine, notamment pour des raisons d'intolérance.



raltitrexed

Figure 2.6.

I.3 Activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques

Un autre exemple de l'activité pharmacologique de certains dérivés du noyau 4-aminoquinazoline 6,7-diméthoxylés sont des antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques⁷³. Le premier d'entre-eux dans cette classe est la **prazosine** (Minipress® et Alpress®) Depuis la mise sur le marché de l'Alpress*, d'autres alpha-bloquants ont été étudiés comme la **doxazosine** (Zoxan®), l'**alfuzosine** (Xatral® et Urion®) et la **térazosine** (Dysalfa® et Hytrine®), ils sont utilisés dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate et en relief de l'hypertension artérielle.

⁷²Jackman, A. L.; Taylor, G. A.; Gibson, W.; Kimbell, R.; Brown, M.; Hilary Calvert, A.; Judson, I. R.; Hughes, L. R. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5579.

⁷³ Civantos Calzada, B.; Aleixandre de Artinano, A. *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 195.

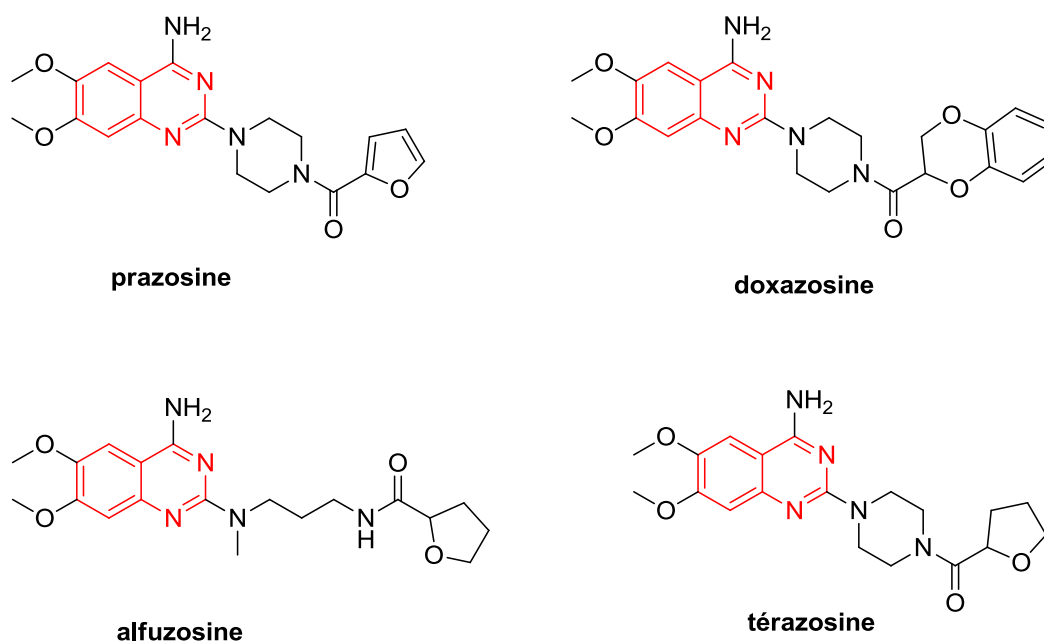


Figure 2.7.

I.4 Activité hypnotique

Plusieurs médicaments sont actuellement utilisés en clinique en tant qu'agents anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivants.⁷⁴ Toutes ces molécules présentent un motif arylquinazolin-4(3*H*)-one. En effet, ce noyau présente une certaine analogie structurale avec celle des benzodiazépines. De plus, ces molécules sont connues pour se lier sur le site spécifique aux benzodiazépines des récepteurs gabaergiques.⁷⁵ Parmi les molécules issues de ce noyau, on trouve le **méthqualone** et l'**afloqualone** qui se présentent comme relaxants musculaire, et le **diproqualone** avec des effets analgésiques sédatifs.

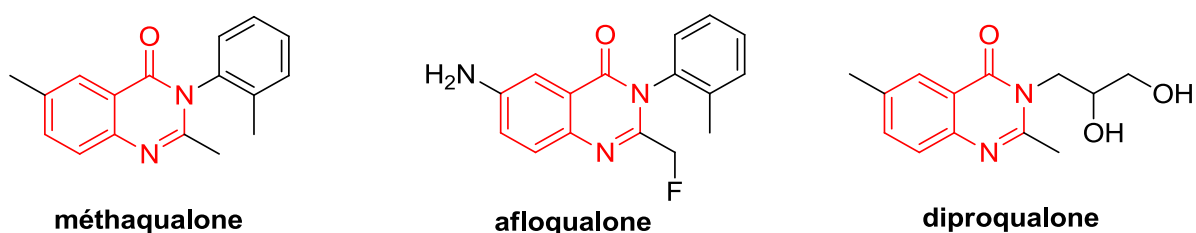


Figure 2.8.

⁷⁴ Wolfe, J. F.; Rathman, T. L.; Sleevi, M. C.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 161.

⁷⁵ Koe, B. K.; Minor, K. W.; Kondratas, E.; Lebel, L. A.; Koch, S. W. *Drug Dev. Res.* **1986**, *7*, 255.

I.5 Activité inhibitrice des phosphodiésterases

En 1998, une équipe suisse⁷⁶ a démontré que des molécules dérivées du noyau 2-alkyl-4-phénylquinazoline présentaient des propriétés inhibitrices en thérapeutique comme bronchodilatateurs (PDE3 et PDE4) et anti-inflammatoires (PDE4). Parmi celle la molécule présentée ci-dessous.

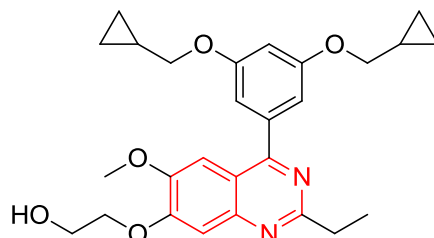


Figure 2.9.

Un travail récent publié en 2014 par une équipe américaine⁷⁷ a démontré que des molécules dérivées du noyau 4-aminoquinazoline (PF-04471141) et les 4-indanylquinazoline (PF-04822163) présentaient des propriétés inhibitrices puissantes et plus sélectives de phosphodiésterases (PDE1) et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. De tels inhibiteurs seraient utilisables en thérapeutique pour traiter les troubles neuropsychiatriques.

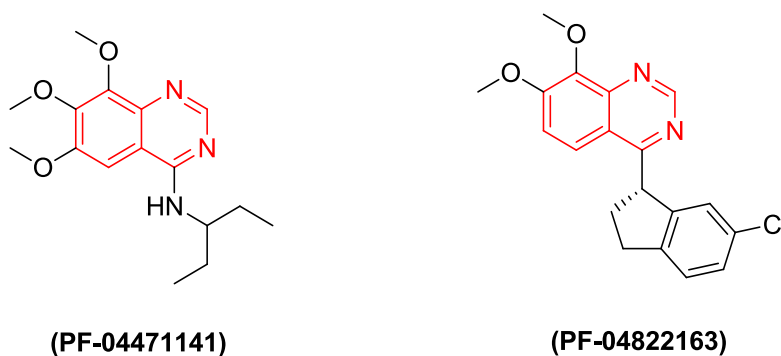


Figure 2.10.

⁷⁶Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891.

⁷⁷Humphrey, J. M.; Yang, E.; Ende, C. W. A.; Arnold, E. P.; Head, J. L.; Jenkinson, S.; Lebel, L. a.; Liras, S.; Pandit, J.; Samas, B.; Vajdos, F.; Simons, S. P.; Evdokimov, A.; Mansour, M.; Menniti, F. S. *Med.chem.comm.* **2014**, *5*, 1290.

I.6 Activité antiplasmodiales

En 2010, des études précliniques menées sur le composé **QN254** ont montré que ce dérivé possédait une activité antiplasmodiale intéressante, en dépit d'un index de sélectivité insuffisant pour une utilisation à forte dose en monothérapie.⁷⁸

Entre 2009 et 2010, l'équipe indienne de Batra présentait les structures de hits antiplasmodiaux obtenus en série 6-uréido-⁷⁹ et 6-thiouréido-4-anilinoquinazoline.⁸⁰

En 2014, l'équipe anglaise de Fuchter *et al.*, a établi que des dérivés de quinazolines avaient une activité antiplasmodiale *via* une cible originale, à savoir l'histone méthyltransférase^{81,82} une enzyme jouant un rôle notamment dans la régulation de la transcription de l'ADN.

Depuis 2006, l'équipe française de Rathelot *et al.*, ont développé un programme de synthèse et d'étude des propriétés anti-infectieuses d'hétérocycles azotés trichlorométhylés.⁸³

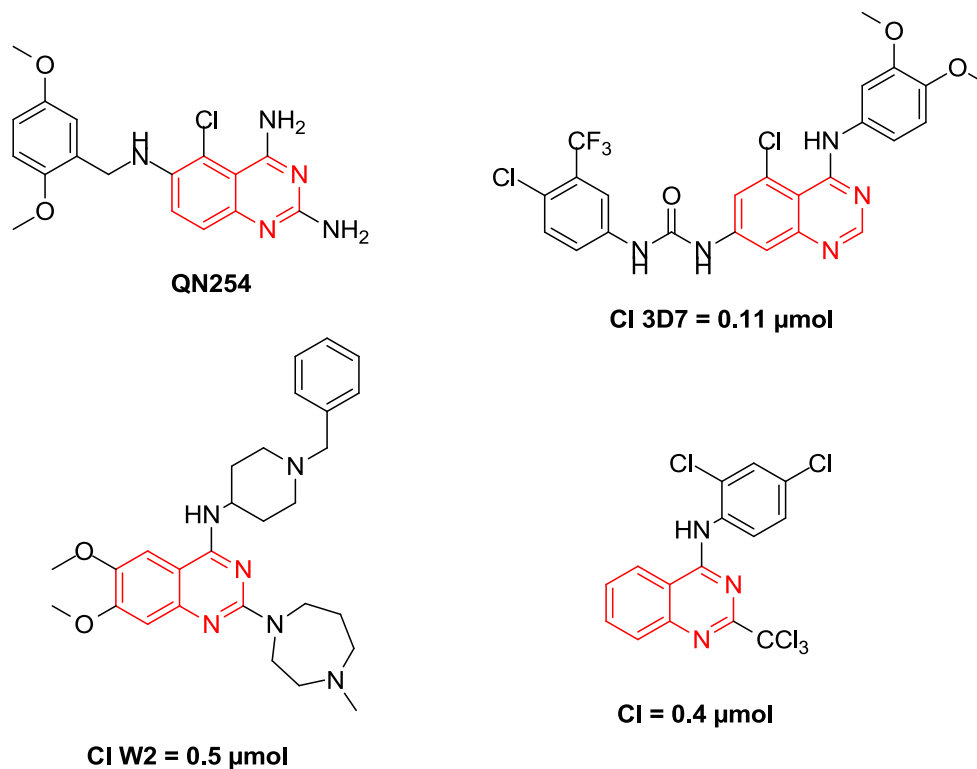


Figure 2.11. Exemples de quinazolines antiplasmodiales.

⁷⁸Nzila, A.; Rottmann, M.; Chitnumsub, P.; Kiara, S. M.; Kamchonwongpaisan, S.; Maneeruttanarungroj, C.; Taweechai, S.; Yeung, B. K.; Goh, A.; Lakshminarayana, S. B.; Zou, B.; Wong, J.; Ma, N. L.; Weaver, M.; Keller, T. H.; Dartois, V.; Wittlin, S.; Brun, R.; Yuthavong, Y.; Diagana, T. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2603.

⁷⁹Madapa, S.; Tusi, Z.; Mishra, A.; Srivastava, K.; Pandey, S. K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 222.

⁸⁰Mishra, A.; Srivastava, K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4404.

⁸¹Malmquist, N. A.; Moss, T. A.; Mecheri, S.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2012**, *109*, 16708.

⁸²Sundriyal, S.; Malmquist, N. A.; Caron, J.; Blundell, S.; Liu, F.; Chen, X.; Srimongkolpithak, N.; Jin, J.; Charman, S. A.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 2360.

⁸³Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.

Partie I

Synthèse des 1,2-dihydroquinazolines via les réactions
multicomposants

II Synthèse des hétérocycles 1,2-dihydroquinazolines

II.1 Bibliographie

Le concept de « synthèse idéale » est fondé sur l'obtention du produit souhaité, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu coûteux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement.

En effet, les réactions multicomposants respectent plus au moins cette notion, il s'agit donc d'un assemblage efficace de trois réactifs ou plus afin d'obtenir un produit complexe, polyfonctionnalisé, dans lequel la majorité des atomes de départ s'y retrouvent.⁸⁴

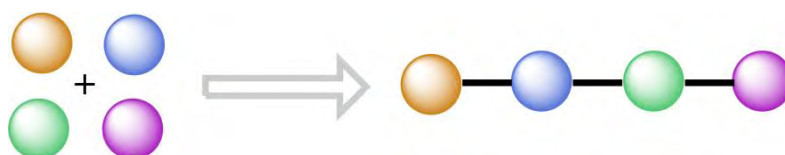


Figure 2.12

L'appellation MCR est apparue dans les années 60, cependant, la première réaction multicomposant est attribuée à deux chimistes français, Auguste Laurent et Charles Gerhardt qui, en 1838, réalisèrent la synthèse d'une imine fonctionnalisée par traitement de l'huile d'amande amère, contenant du benzaldéhyde et de l'acide cyanhydrique, par l'ammoniaque. L'aminonitrile issu de cette réaction à trois composants réagit avec une autre molécule de benzaldéhyde pour conduire à l'imine correspondante (base de schiff).⁸⁵ Cette réaction sera, douze ans plus tard (en 1850),⁸⁶ étendue à des aldéhydes variés et sera connue sous le nom de la synthèse de Strecker des aminoacides, ces derniers étant obtenus par hydrolyse des aminonitriles correspondants.

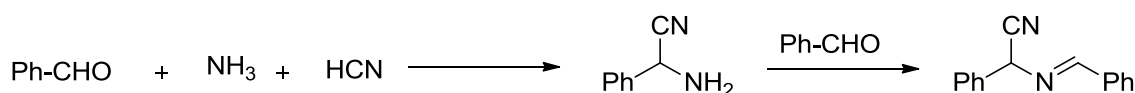


Schéma 2.1. Synthèse de Laurent et Gerhardt, 1838

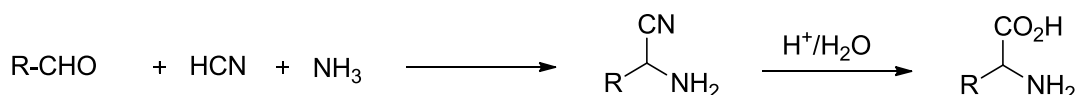


Schéma 2.2. Synthèse de Strecker, 1850

⁸⁴Ugi I., Werner B., Dömling A. *Molecules*. **2003**, 8, 53.

⁸⁵Balme, G.; Montiero, N. "Reactions Multicomposants et Organometalliques"2010

⁸⁶(a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles.⁸⁷ Un aldéhyde est mis à réagir avec deux équivalents de β -cétoester en présence d'ammoniaque pour former des 1,4-dihydropyridines. Cette méthode reste couramment employée de nos jours, tout comme la préparation de dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones à partir d'un β -cétoester, d'un aldéhyde et de l'urée, mise au point par Biginelli en 1891.⁸⁸

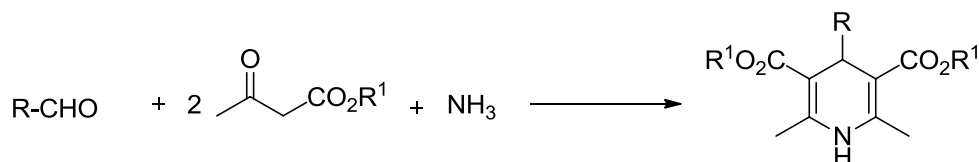


Schéma 2.3. Synthèse de Hantzsch, 1882

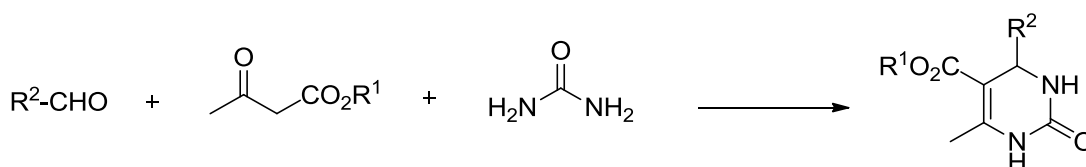


Schéma 2.4. Synthèse de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones de Biginelli, 1891

L'une des MCRs les plus importantes en termes d'applications est sans aucune ambiguïté la réaction de Mannich,⁸⁹ découverte en 1912. Cette réaction est la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle énolesable conduisant à la formation d'une β -aminocétone.

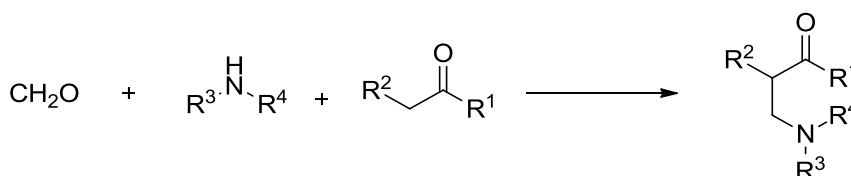


Schéma 2.5. Réaction de Mannich, 1912

Cette réaction a été très utilisée, notamment pour la synthèse de produits naturels, nous pouvons citer celle de la tropinone, réalisée par Robinson en 1917.⁹⁰

⁸⁷ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

⁸⁸a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

⁸⁹Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. Weinheim, Ger.* **1912**, 250, 647.

⁹⁰ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

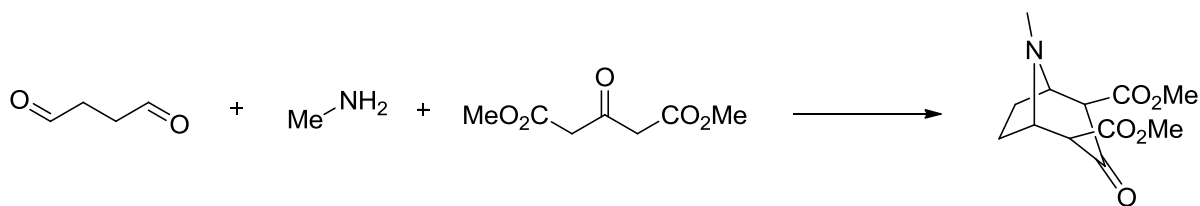


Schéma 2.6. Synthèse de la tropinone de Robinson *via* la réaction de Mannich

La réaction de Bucherer-Bergs⁹¹ en 1929 est considérée comme une extension de la synthèse de Strecker, comprenant le dioxyde de carbone. Mais la conversion est bien meilleure puisque l'étape supplémentaire est irréversible.

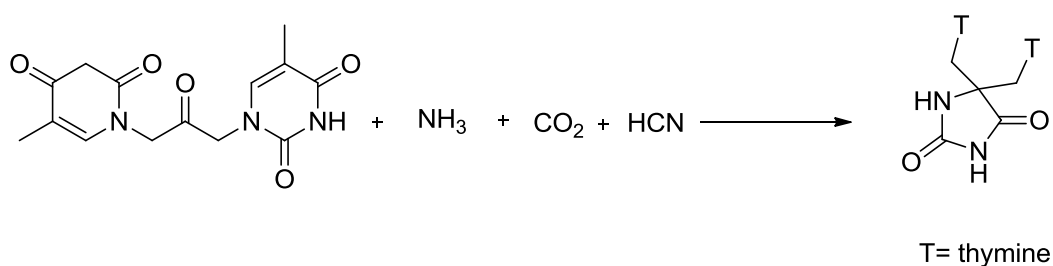


Schéma 2.7. Synthèse d'hydantoïne de Bucherer- Bergs, 1929

Les 1,2-dihydroquinazolines représentent une famille de composés hétérocycliques aux propriétés pharmacologiques extrêmement variées. Par exemple, certains dérivés de 2-aryl-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline ont été montrés une forte activité anti-inflammatoire vis-à-vis des différentes souches bactériennes⁹². D'autre part, des dérivés de 4-amino-1,2-dihydroquinazoline présentent inhibition de l'oxyde nitrique synthase (NOS).⁹³ (Figure 2.13)

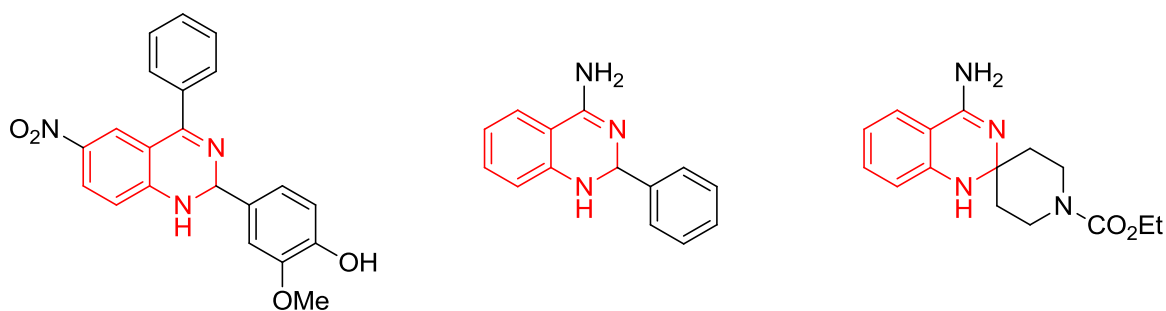


Figure 2.13. Exemples de molécules bioactives à base 1,2-dihydroquinazoline

⁹¹Bucherer, T.; Barsch, H. J. *Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151.

⁹²Kamal, A.; Babu, K. S.; Poornachandra, Y.; Nagaraju, B.; Ali Hussaini, S. M.; Shaik, S. P.; Ganesh Kumar, C.; Alarifi, A. *Arab. J. Chem.* **2015**. dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.10.013.

⁹³Tinker, A. C.; Beaton, H. G.; Boughton-smith, N.; Cook, T. R.; Cooper, S. L.; Fraser-rae, L.; Hallam, K.; Hamley, P.; Mcinally, T.; Nicholls, D. J.; Pimm, A. D.; Wallace, A. V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 913.

De nombreuses synthèses multicomposants ont décrit la synthèse des quinazolines à titre d'exemple, le couplage en cascade de 2-bromobenzaldéhyde avec le chlorhydrate d'acétamidine catalysée par le cuivre⁹⁴ du même la cyclisation de méthanoneoximes substitués suivant des méthodes photochimiques.⁹⁵ Nous retrouvant également les réactions en tandem à partir de 2-aminobenzophénone et des amines benzyliques,⁹⁶ les réactions en *one-pot* entre les 2-aminoaryl cétones, les aldéhydes et NH₄OAc qui impliquent un mélange de maltose-diméthyle-urée (DMU)-NH₄Cl comme solvant vert.⁹⁷

Parmi les synthèses catalytiques, on trouve le couplage de Ullmann via une condensation d'*o*-iodobenzaldéhyde avec le chlorhydrate de benzamidine catalysée par le cuivre,⁹⁸ la cyclisation et l'alcynylation de N-phénylbenzamide catalysée aussi par le cuivre.⁹⁹ On peut citer par ailleurs l'utilisation des irradiations micro-ondes¹⁰⁰ et la condensation des aldéhydes avec des 2-aminobenzylamines en utilisant le l'hypochlorite de sodium¹⁰¹ ou le MnO₂ comme oxydant.¹⁰²

En effet, il n'existe seulement que quelques méthodes ont été rapportés dans la littérature décrivant la synthèse de 1,2-dihydroquinazolines.

Le noyau 1,2-dihydroquinazoline a été mentionné pour la première fois dans la littérature en 1955 par Carrington et *al.*,¹⁰³ par la suite une équipe américaine en 1971,¹⁰⁴ a pu isoler les 4-amino-1,2-dihydroquinazolines en faisant réagir l'*o*-aminobenzamidine chlorhydraté avec différents dérivés du benzaldéhyde dans l'éthanol sous atmosphère d'argon puis un traitement avec le NaH afin d'obtenir le noyau dihydroquinazoline (Schéma 2.8).

⁹⁴ Huang, C.; Fu, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.Y.; Zhao, Y.F. *Chem. Commun*, **2008**, 6333.

⁹⁵ Alonso, R.; Caballero, A.; Campos, P.J.; Sampedro, D.; Rodriguez, M.A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4469.

⁹⁶ Zhang, J.T.; Zhu, D.P.; Yu, C.M.; Wan, C.F.; Wang, Z.Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2841.

⁹⁷ Zhang, Z.H.; Zhang, X.N.; Mo, L.P.; Li, Y.X.; Ma, F.P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1502.

⁹⁸ Truong, V.L.; Morrow, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 758.

⁹⁹ Ohta, Y.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3963.

¹⁰⁰ Portela-Cubillo, F.; Scott, J.S.; Walton, J.C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4934.

¹⁰¹ Maheswari, C.U.; Kumar, G.S.; Venkateshwar, M.; Kumar, R.A.; Kantam, M.L.; Reddy, K.R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 341.

¹⁰² Peng, Y.Y.; Zeng, Y.Y.; Qiu, G.Y.S.; Cai, L.S.; Pike, V.W.J. *Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1240.

¹⁰³ Carrington, H.C.J. *Chem. Soc.* **1955**, 2527.

¹⁰⁴ Finch, N.; Gschwend, H.W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1463.

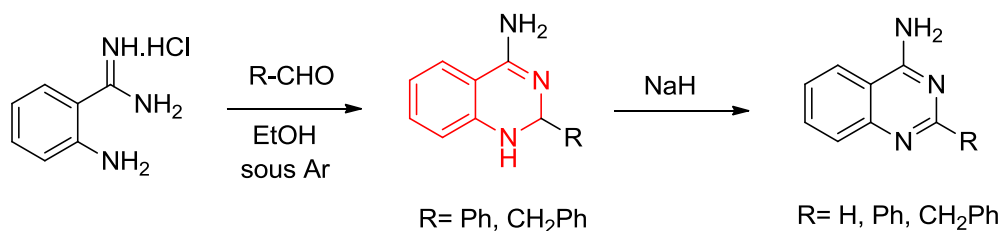


Schéma 2.8

Bergman, J et *al.*¹⁰⁵ en 1986 ont préparé le 2,4-diphényl-1,2-dihydroquinazoline par la réaction de l'intermédiaire **A** avec le benzaldéhyde. En revanche, le produit isolé subi une oxydation lors de la recristallisation dans l'éthanol et afin d'éviter cette oxydation, il est indispensable de recristalliser le produit sous atmosphère inerte.

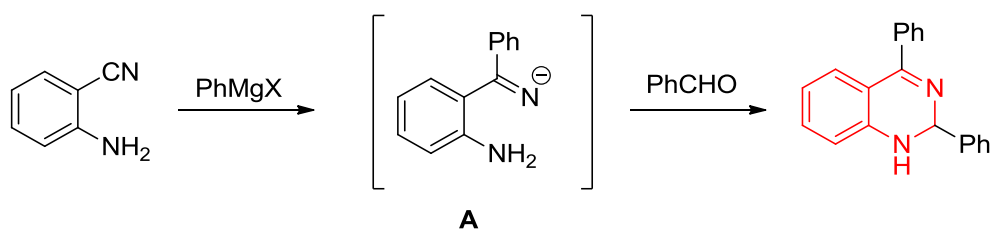
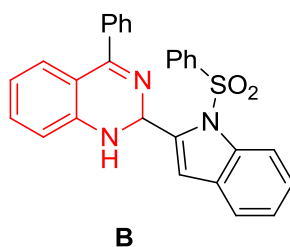


Schéma 2.9

Par contre, ils ont remarqué que le dérivé 4-phényl-2-(1-(phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl)-1,2-dihydroquinazoline **B** est beaucoup plus stable que le produit précédemment synthétisé, car il peut être recristallisé sans « air-protection ».



En 1988, Strekowski, L et *al.*¹⁰⁶ ont amélioré cette méthode de synthèse en mettant le THF comme milieu réactionnel, le produit désiré est obtenu avec un bon rendement.

¹⁰⁵Bergman, J.; Brynolf, A.; Elman, B.; Vuorinen, E. *Tetrahedron*. **1986**, 42, 3697.

¹⁰⁶Strekowski, L.; Cegła, M.T.; Harden, D.B.; Mokrosz, J.L.; Mokrosz, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4265.

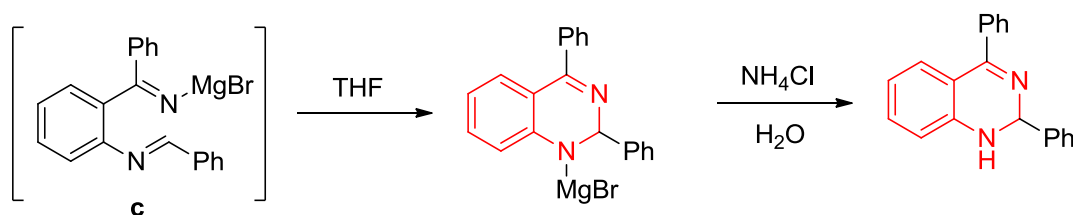


Schéma 2.10

Portela, C.F et *al.*¹⁰⁷ ont développé un processus rapide pour la synthèse des 1,2-dihydroquinazolines à l'aide des irradiations micro-ondes, la réaction se fait en deux étapes à partir de 1-(2-aminophényl)éthanone-O-phényl oxime avec 5 différents composés carbonylés.

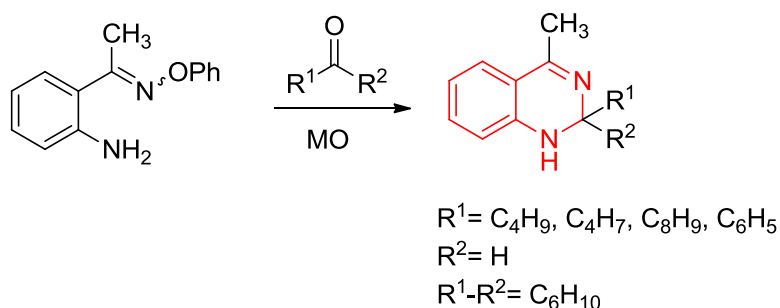


Schéma 2.11

La synthèse en « *one pot* » a été décrite dans la littérature par Rupam, S. et *al.*¹⁰⁸ Il ont réalisé à l'aide des irradiations micro ondes en absence du solvant et de catalyseur, une condensation à trois composants qui utilise le 2-aminobenzophénone et les dérivés de benzaldéhyde en présence de l'urée ou de l'acétate d'ammonium (source d'ammoniaque) pour donner des rendements où les produits désirés ont été obtenu majoritairement.

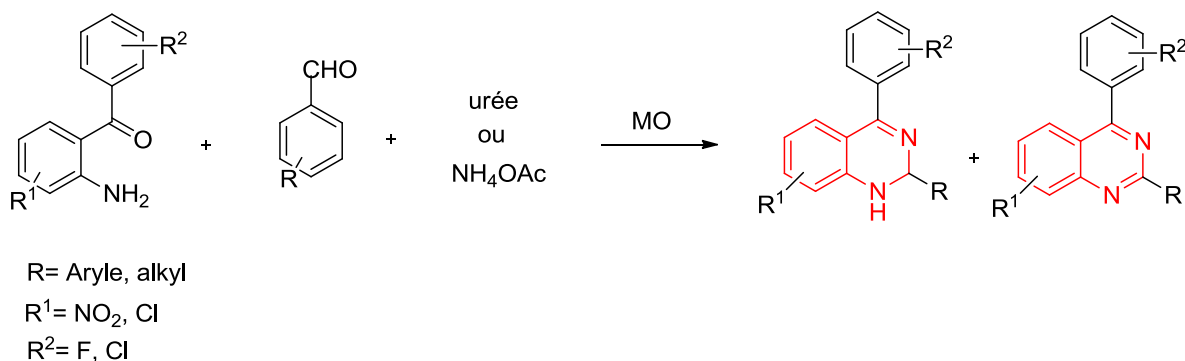


Schéma 2.12

¹⁰⁷ Portela, C. F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 25, 2935.

¹⁰⁸ Rupam, S.; Dipak, P. *Green Chem.* **2011**, 13, 718.

Une méthode récente décrite par Ahmed Kamal et *al.*,⁹⁴ on synthétise les 1,2-dihydroquinazolines en faisant appliquer les mêmes conditions décrites précédemment avec un catalyseur « vert » en l'occurrence l'acide sulfamique. Suivant cette méthode ils ont pu préparer 23 nouveaux produits. D'après les résultats rapportés, les produits désirés ont été obtenu sans aucuns produits concurrents.

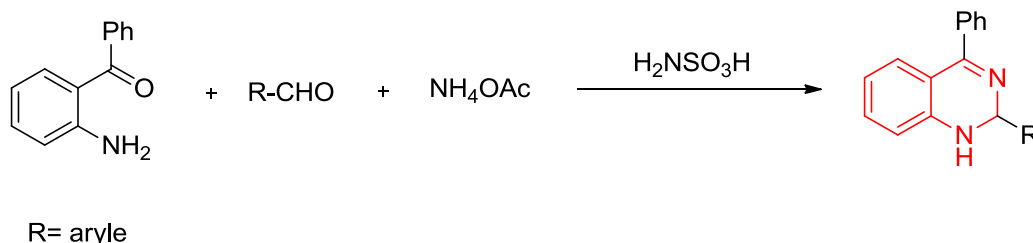


Schéma 2.13

II.2 Résultats expérimentaux

II.2.1 La synthèse des 1,2 dihydroquinazolines

Dans le cadre de nos travaux sur les réactions multicomposants et le développement d'une synthèse catalytique efficace, nous nous sommes intéressé de synthétiser les 1,2-dihydroquinazolines **18-34** et d'étudier la réactivité de 2-aminobenzophénone avec différents aldéhydes, en s'appuyant sur l'utilité de la DMAP comme catalyseur.

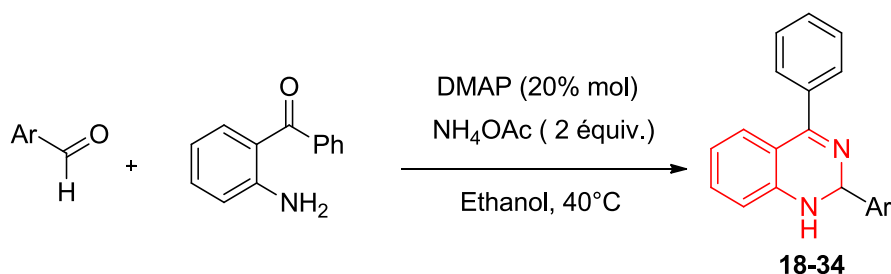
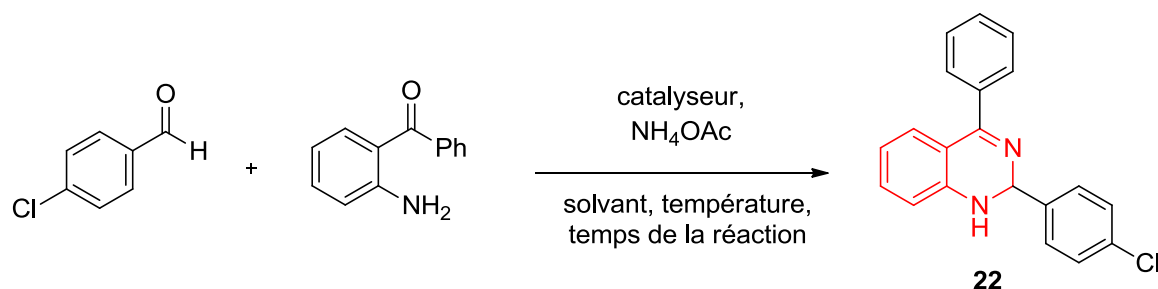


Schéma 2.14

II.2.2 Premiers essais

L'optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée sur une réaction model de la 2-aminobenzophénone avec un dérivé du benzaldéhyde.

La réaction faisant intervenir la 2-aminobenzophénone et le 4-chlorobenzaldéhyde est la suivante :



Afin d'obtenir les conditions optimales de la réaction, nous avons étudié successivement l'effet des paramètres suivants :

- La température.
- La nature du solvant,
- La nature et la quantité de catalyseur,
- La quantité de l'acétate d'ammonium,

Le temps de réaction approprié a été déterminé par CCM.

II.2.2.1 Etude de la température

Dans les conditions classiques (sans catalyseur et à 25°C), la molécule **22** est obtenue avec un rendement de 65% après 2 heures de réaction à température ambiante dans l'EtOH. Nous sommes ainsi parvenus à synthétiser la 1,2 dihydroquinazoline avec un temps de réaction plus court et des conditions plus douces.

En premier lieu, la réaction a été évaluée sous différentes températures, vu les résultats obtenus, la réaction à 40 °C a montré une amélioration de rendement par rapport à d'autres températures. En effet, 78% de rendement a été réalisé après 1 heure de réaction dans l'EtOH.

II.2.2.2 Etude de l'influence du solvant

Afin de déterminer le bon solvant de la réaction. Nous avons examiné la réaction avec plusieurs solvants protiques. En effet, la condensation effectuée dans le méthanol a donné le produit **22** avec un rendement de 63% après une heure de réaction. Cependant, aucun résultat n'a été observé lorsqu'on a effectué la réaction dans l'éthanol aqueux à 50% ou dans du CH_3CN . Par conséquent, parmi les systèmes de solvants évalués, nous avons constaté que l'éthanol est le solvant adéquat pour cette condensation.

II.2.2.3 Etude de l'influence du catalyseur

Par ailleurs, divers catalyseurs type acides de Lewis tels que CAN, PhB(OH)₂, SnCl₂, et FeCl₃.6H₂O ont été testés. D'après les résultats obtenus, PhB(OH)₂ et SnCl₂ ont montré une bonne activité catalytique. Ces résultats nous ont incités à examiner la réaction avec d'autres catalyseurs comme les bases de Lewis. Dans le cas de la DMAP, la réaction se déroule plus efficacement, et elle a permis la préparation de la molécule **22** avec un rendement relativement excellent. Parmi les différentes concentrations utilisées, la DMAP à 20% mol a donné le produit correspondant avec un rendement de 87%. D'autre part, l'utilisation du DABCO comme la triéthylamine ou d'autres catalyseurs de type base de Brønsted ont mené à des résultats similaires, mais avec des rendements réduits.

II.2.2.4 Etude de l'influence du NH₄OAc

Nous avons choisi le NH₄OAc comme source d'ammoniaque dans cette condensation en raison de sa présence récurrente dans la littérature. Après différentes concentrations utilisées (1 équiv., 1,5 équiv., 2 équiv.), la réaction aura lieu et nous avons pu isoler le produit désiré, quand le NH₄OAc est employé en 2 équiv. par rapport aux autres réactifs.

II.2.2.5 Conclusion des essais réalisés

Nous retrouvons dans le tableau 1 l'ensemble des conditions ayant été testées dans le but d'optimiser la réaction de la formation de la 1,2 dihydroquinazoline **22** entre le 2-aminobenzophénone et le 4-chlorobenzaldéhyde.

Après plus de 20 essais réalisés, nous avons pu mettre en évidence les conditions les plus optimales pour cette condensation. En effet, l'emploi de la DMAP à 20% mol dans l'éthanol à 40°C a donné le produit attendu avec un rendement très satisfaisant.

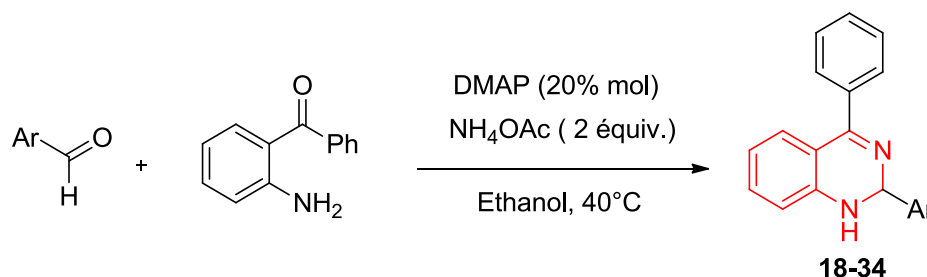
Tableau 1. Conditions de réaction explorées dans le but d'optimiser la réaction de 2-aminobenzophénone avec le 4-chlorobenzaldéhyde.

Entrée	Solvants	Temps (h)	Catalyseur	Catalyseur (%)	Température (C°)	Rdt (%)
1	EtOH	2	-	-	t.a.	65
2	EtOH	1	-	-	40	78
3	EtOH	1	-	-	Reflux	68
4	MeOH	1	-	-	40	63
5	H ₂ O-EtOH	1	-	-	40	-
6	CH ₃ CN	1	-	-	40	-

7	EtOH	2	CAN	5	40	17
8	EtOH	2	CAN	10	40	39
9	EtOH	2	PhB(OH) ₂	10	40	74
10	EtOH	1.5	SnCl ₂	10	40	71
11	EtOH	1.5	FeCl ₃ .6H ₂ O	10	40	34
12	EtOH	1.5	DMAP	10	40	82
13	EtOH	1.5	DMAP	5	40	82
14	EtOH	1	DMAP	15	40	83
15	EtOH	1	DMAP	20	40	87
16	EtOH	1	DMAP	30	40	85
17	EtOH	1.5	DABCO	20	40	81
18	EtOH	1.5	Et ₃ N	20	40	65

Ces résultats montrent l'intérêt de l'utilisation de catalyseur DMAP, avec un gain de temps considérable et une nette amélioration des rendements observés pour l'obtention de la 2-(4-chlorophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline **22**.

Cette méthode a été généralisée à différents autres aldéhydes aromatiques, permettant ainsi la synthèse des produits **18-34** avec de bons rendements (67-98%) (Tableau 2).



II.2.3 Étude de la séquence de préparation

A fin d'évaluer l'efficacité de ce protocole opératoire, nous avons remplacé la 2-aminobenzophénone par la 2-aminoacétophénone dans les mêmes conditions opératoires décrites précédemment. Cependant, la réaction a donné un mélange de produits secondaires en plus de la présence des produits de départ qui n'ont pas totalement réagi. Par conséquent nous ne sommes pas capables d'isoler la 1,2 dihydroquinazoline souhaitée.

Malgré que nous ayons pu remarquer que les 1,2-dihydroquinazolines préparées ont été isolées avec des rendements élevés comme produits majoritaires. Par ailleurs, l'examen des spectres RMN du proton de ces produits nous a permis de détecter la formation d'un autre produit secondaire qu'on a pu interpréter sa présence, par l'oxydation des 1,2-dihydroquinazolines en quinazolines pendant le stockage des produits **18-34** car l'observation

des plaques de chromatographie sur couche mince après purification des produits ne révèle aucun produit concurrent.

Les résultats spectroscopiques du produit **33** par exemple, montrent la présence de deux produits **33** et **33'**, qui sont présents dans un rapport de 82/18 (déterminé par spectroscopie RMN ^1H , Figure 2.14). Ceci est confirmé par le dédoublement des signaux des protons quinazoliques, ainsi que celui du groupement méthoxyle lié à la quinoléine qui résonne à 3.88 et 3.94 (Avec un rapport de 82/18).

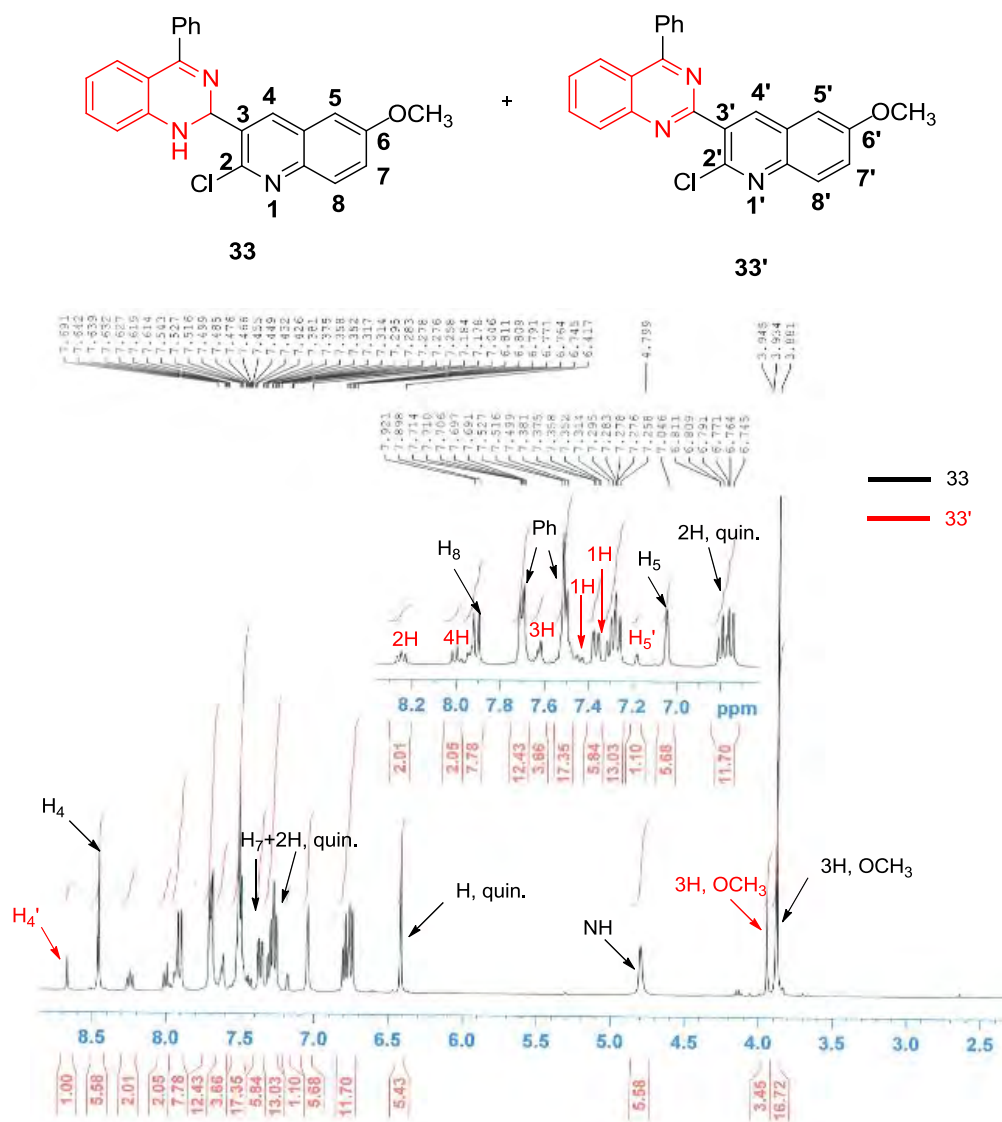


Figure 2.14. Spectre RMN ^1H du mélange des produits **33** et **33'**

L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) montre que pour le produit minoritaire, le proton H-4' résonne sous forme d'un singulet à 8.70 ppm, un autre signal singulet d'intégration 1H résonne à 7.20 ppm est attribué à H-5'.

Le produit majoritaire présente un signal singulet à 8,48 ppm attribué à H-4, suivi d'un doublet d'intégration 1H à 7,91 ppm avec une constante de couplage $J=9.2$ Hz, tandis que les protons du noyau phényle apparaissent sous forme de deux multiplets dans les intervalles [7.71-7.69] ppm et [7.53-7.50] ppm, d'intégration 2H et 3H respectivement. Un second multiplet dans l'intervalle [7,31-7,26] ppm est assigné au proton H-7. Les protons du noyau quinazoline résonnent sous forme de deux multiplets dans l'intervalle [5.20-5.15] ppm et [5.20-5.15] ppm. Ainsi deux signaux caractéristiques du noyau 1,2-dihydroquinazoline, le premier un signal singulet à environ 6.41 ppm, tandis que le proton porté par l'atome d'azote résonne à 4.80 sous forme un signal singulet large.

La quantité de ces produits minoritaires peut être augmentée en abandonnant les 1,2-dihydroquinazolines à l'air libre pendant quelques heures. Pour minimiser cette aromatisation, il était nécessaire donc de stocker les produits sous atmosphère inerte (N_2 ou Argon). Les rapports des produits oxydés **18'**-**34'** obtenus ont été calculés à partir des spectres RMN H^1 . Et sont réunis dans les tableaux 2 et 3.

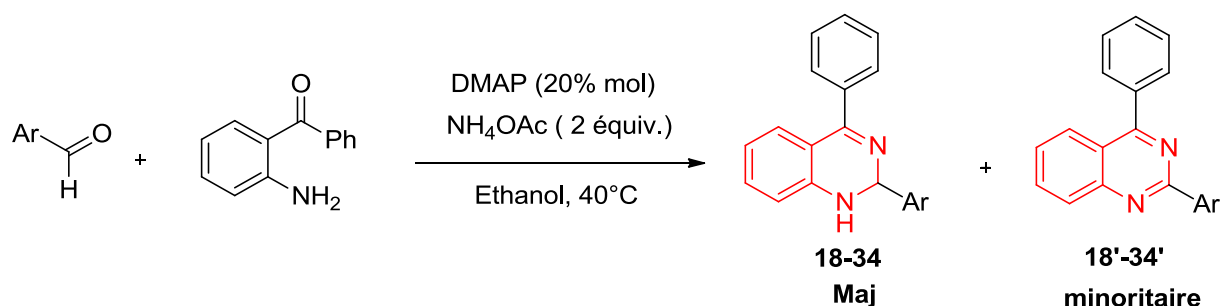
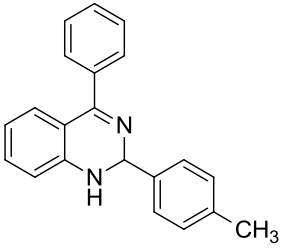
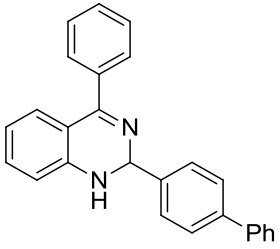
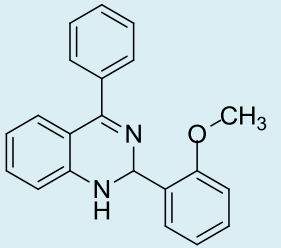
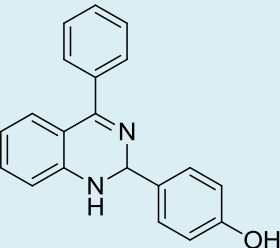
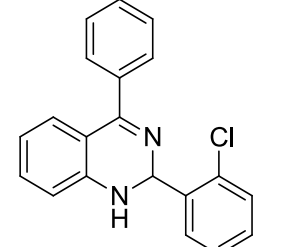
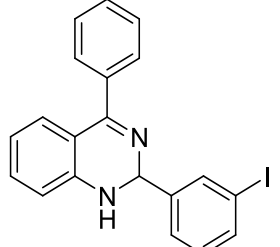
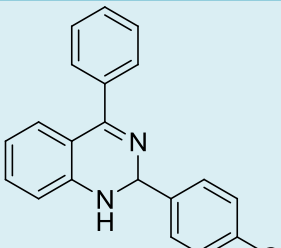
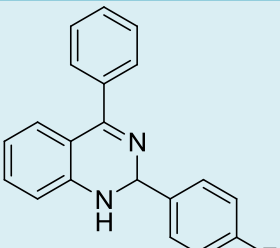
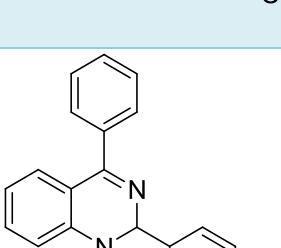
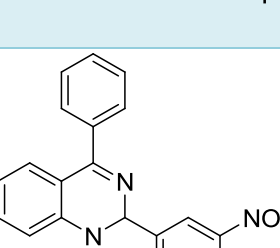


Tableau 2. Extension des conditions de la réaction avec divers aldéhydes aromatiques

N°	Produits	Ratio de produits ^b	Rdt ^a (%)	N°	Produits	Ratio de produits ^b	Rdt ^a (%)
18		90:10	84	24		100:0	76

19		90:10	91	25		84:16	98
20		86:14	83	26		99:trace	67
21		100:0	78	27		75:25	86
22		100:0	87	28		90:10	80
23		100:0	80	29		100:0	87

^a Rendements en produits purs.

^b Rapports déterminés à partir des spectres RMN ¹H.

II.2.4 Alternatives synthétiques envisagées

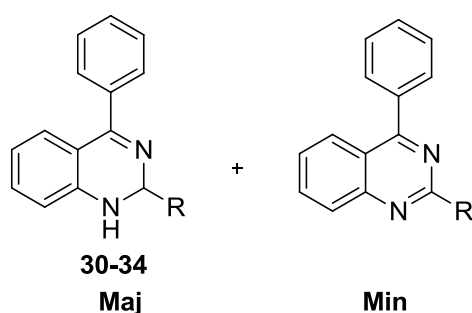
II.2.4.1 Influence de la nature des substituant porté par le benzène

Nous remarquons, que ces rendements ne sont pas influencés par la nature des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le noyau benzénique. Cependant, on observe une

légère baisse de rendements lors de l'utilisation des substituants comme le 2-chloro, le 4-N,N-diméthylamino, ou du groupement 4-hydroxy sur le cycle aromatique (Tableau 2, produits **21**, **24** et **26**).

Ultérieurement, nous avons procédé à l'extension de la réaction en faisant appliquer le même protocole opératoire décrit précédemment avec divers aldéhydes hétérocycliques. Dans le but de préparer de nouveaux composés 1,2 dihydroquinazolines portant un noyau hétérocyclique en position 2. L'ensemble des réactions réalisées ont montré de bons rendements (67-98%), et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Synthèse des 2-hétéroaryl-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline



N°	R	Ratio de produits ^b	Rdt ^a (%)	N°	R	Ratio de produits ^b	Rdt ^a (%)
30		85:15	68	33		82:18	98
31		90:10	94	34		99:trace	78
32		100:0	85	-	-	-	-

^a Rendement en produits purs.

^b Rapports déterminés à partir des spectres RMN ¹H.

II.2.5 Etude spectral

Les structures des composés **18-34** ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, RMN ¹³C et I.R), et sont conformes à celles proposées.

Les spectres RMN ^1H des dérivés de 1,2-dihydroquinazolines sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte et ils sont caractérisés par le signal du groupement NH.

L'analyse du spectre RMN ^1H du composé **22** par exemple, montre l'apparition d'un singulet large à 4.38 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par l'atome d'azote du noyau 1,2-dihydroquinazoline, un autre singulet d'intégration 1H résonne à 6.02 correspondant aux protons H-2. Pour le noyau aromatique, ses protons résonnent dans la zone caractéristique (7.63- 6.71 ppm) et le changement du déplacement dans cette zone est lié à la substituant portée par le noyau benzénique.

L'analyse de spectre du carbone du composé **22** montre en particulier la présence d'un signal attribué au carbone 2 à 72.4 ppm ainsi, les autres carbones résonnent dans la zone aromatique (165.8-114.3 ppm).

De même, le composé **32** présente la même empreinte que ses homologues de la 1^{ère} série aromatique avec l'apparition de quelques pics en plus dans la zone aromatique, ceux-ci sont attribués aux protons du noyau quinoléique en position 2 et avec la présence également d'un signal singulet d'intégration 3H à 2,81 ppm correspondant au groupement méthyle porté par le noyau quinoléique.

Le spectre RMN ^{13}C de ce produit présente la même empreinte que le précédent, sauf que dans ce cas, on note zone aromatique s'étale sur une large zone résonnant à (167.4-114.8) ppm à cause de la présence des signaux des carbones du noyau quinoléique, ainsi la présence d'un pic à 18.0 ppm qui est celui du CH_3 quinoléique.

Les structures des molécules **22** et **32** ont été confirmées davantage par diffraction des rayons X réalisée au laboratoire de la cristallographie (Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, CHEMS, Université des Frères Mentouri-Constantine). D'après les structures cristallographiques représentées sur les **figures 2.15** et **2.16**, nous avons pu déterminer d'une part, la configuration absolue du carbone C-2 pour ces deux cristaux, et d'autre part, confirmer la position 3-4 de la double liaison C=N.

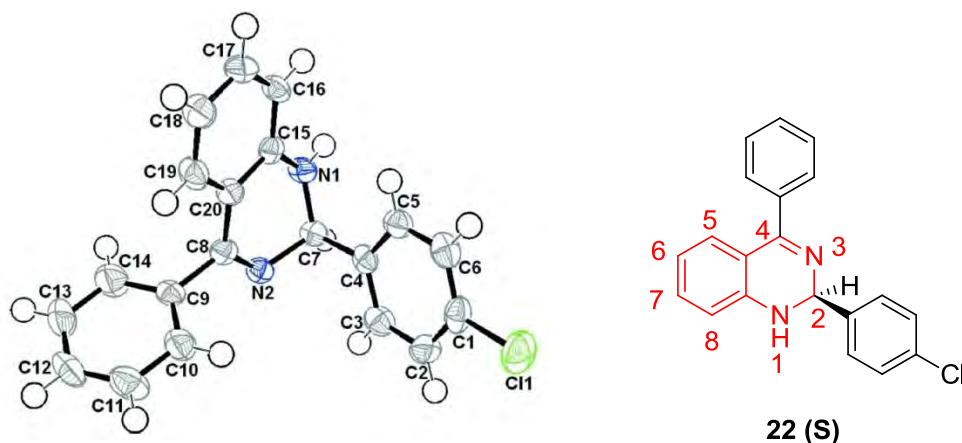


Figure 2.15. Structure cristallographique de la molécule **22**¹⁰⁹

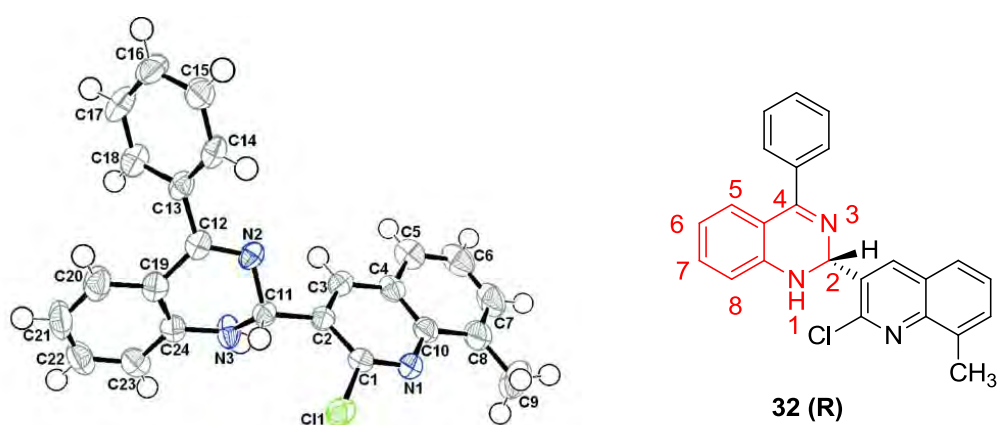


Figure 2.16. Structure cristallographique de la molécule **32**¹¹⁰

II.2.6 Etude du mécanisme réactionnel

Afin d'étudier le mécanisme de la réaction, nous avons proposée deux voies de synthèses possibles :

- *La première voie mécanistique (voie a)*

Il a été proposé qu'on procède à l'aldimine **A** par la condensation de l'aldéhyde avec la 2-aminobenzophénone. Par la suite, ce dernier va se condenser avec l'acétate d'ammonium pour donner le diimine **B** qu'on a pu isoler et identifié par la spectroscopie RMN ¹H. L'étape clé de cette réaction se fait par la DMAP qui va déprotoner le diimine **B** pour produire le carbanion **C**, qui va subir par la suite une cyclisation intramoléculaire afin de former la 1,2-

¹⁰⁹Derabli, C.; Boulcina, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Debache, A. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct.* **2013**, 69, 1653.

¹¹⁰Derabli, C.; Boulcina, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Debache, A. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2013**, 69, 1719.

dihydroquinazoline **18-34** désirée, qui peut être oxydée par l'air donnant lieu à la quinazoline **F** avec une quantité minoritaire.

- *La deuxième voie mécanistique (voie b)*

La condensation de l'aldéhyde avec le NH_4OAc mène à la formation d'aldimine **D**, qui va réagir avec la 2-aminobenzophénone présente dans le milieu réactionnel, ceci conduit après une déshydratation au produit désiré **18-34**. Le mécanisme détaillé présenté dans la Schéma 2.15

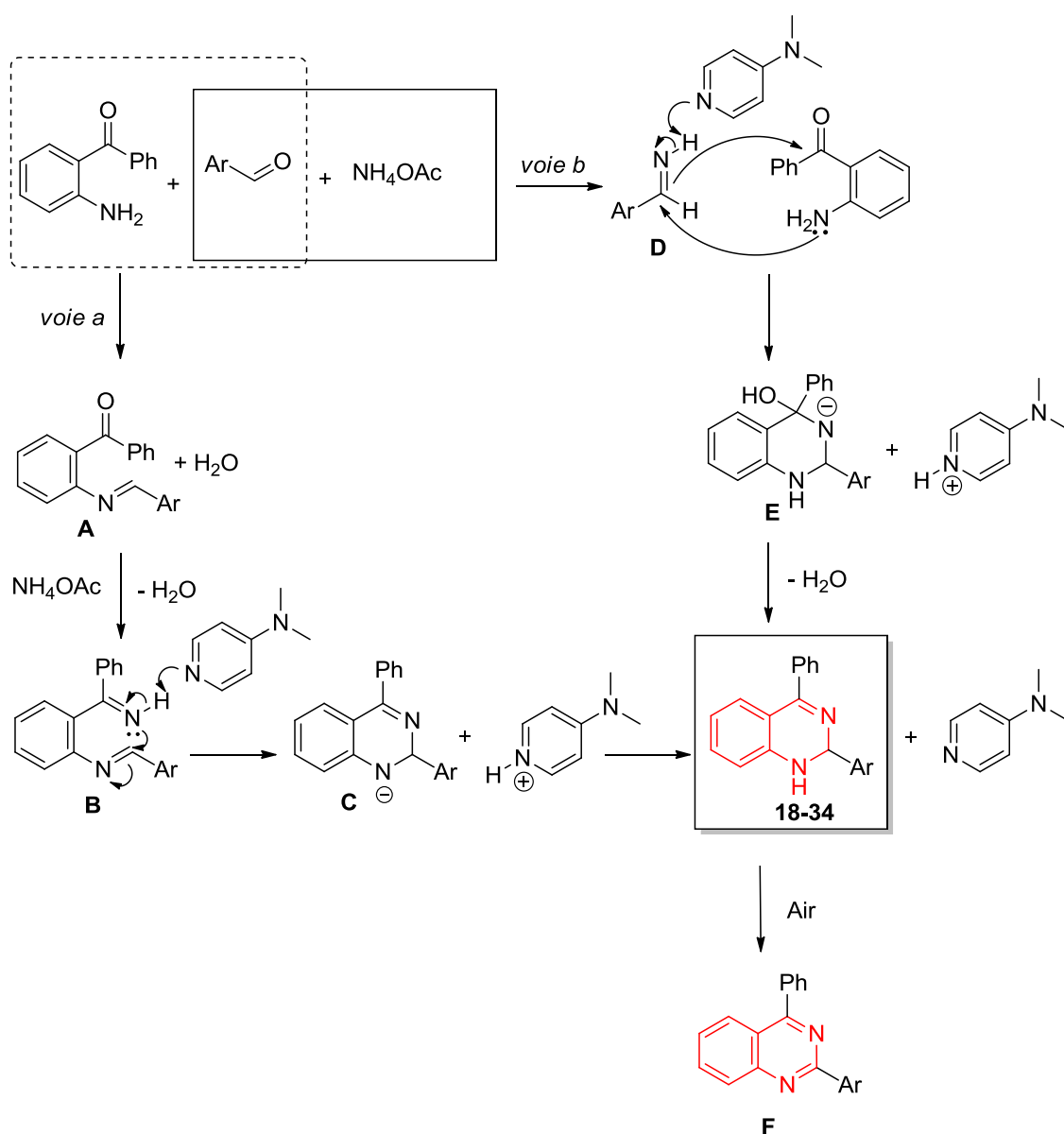


Schéma 2.15

II.2.7 Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons pu synthétiser de nouveaux dérivés 1,2-dihydroquinazolines avec de bons rendements selon une réaction en *one pot*. En effet, il s'agit d'une condensation à trois composants utilisant des dérivés du benzaldéhyde, l'acétate d'ammonium, et des 2-aminoacétophénone. En conséquence, une nouvelle méthode pour la préparation de ce noyau a été mise au point en utilisant la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme nouveau catalyseur de cette réaction.

Cette méthode a été étendue sur des dérivés quinoléiques en permettant la synthèse des dérivés hybrides 1,2-dihydroquinazoline quinoléiques.

Partie II

Synthèse des dérivés hybrides quinazolines-
quinoléines

III Préparation des quinazolin-4(3H)-ones quinoléiques

III.1.1 Bibliographie

Dans la littérature, il existe un grand nombre d'articles et de brevets concernant la synthèse et l'application des quinazolin-4(3H)-ones.¹¹¹ Parmi les différentes voies de synthèse décrites, on trouve un nombre considérable de synthèses développées sur support solide, notamment dans l'industrie pharmaceutique en vue d'une utilisation en chimie parallèle.¹¹²

Ces produits sont les résultats d'une condensation entre l'acide anthranilique et l'amide obtenues couramment par la synthèse de Niementouski,¹¹³ dont l'ouvrage original a été publié en 1895 dans lequel l'utilité de la réaction a été examinée.¹¹⁴ Cependant, le développement de cette réaction continue afin de trouver de nouvelles procédures de synthèses plus efficaces.

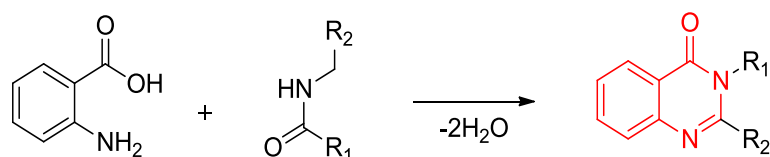


Schéma 2.16. La synthèse des quinazolinones de Niementouski

Nous verrons aussi que les principaux précurseurs permettant l'accès aux quinazolin-4(3H)-ones sont les dérivés d'acide benzoïque, de benzamides ou de benzonitriles. Nous regroupons ces différentes voies de synthèses dans la figure suivante :

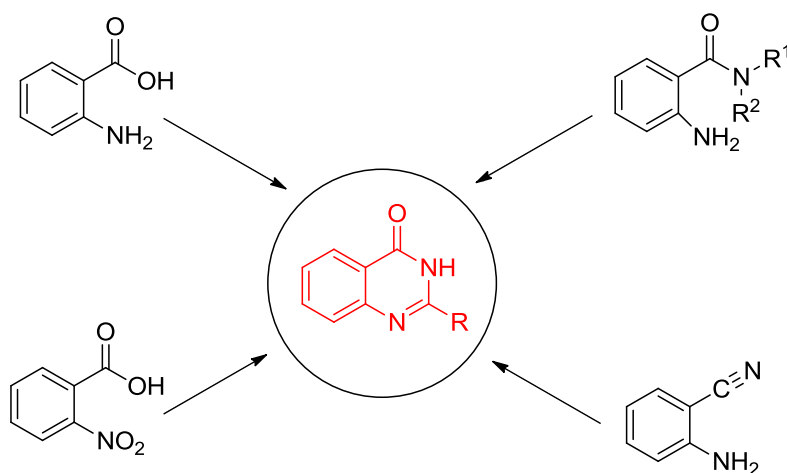


Schéma 2.17

¹¹¹Connolly, D. J.; Cusack, D.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10153.

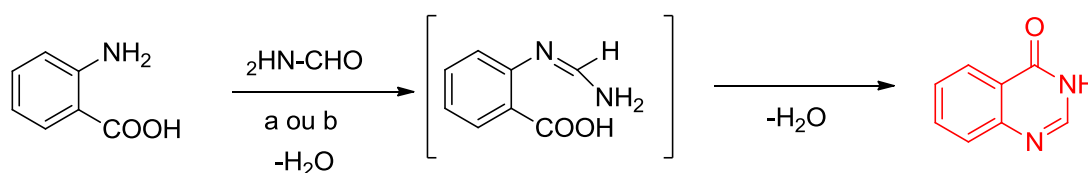
¹¹²Vogle, M. M.; Marzinzik, A. L. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 440.

¹¹³Zieborak, K. *Przemysl Chemiczny*, **1995**, *74*, 387.

¹¹⁴Hisano, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1973**, *5*, 145.

III.1.2 A partir de l'acide 2-aminobenzoïque (acide anthranilique)

Alexandre et *al.*¹¹⁵ ont développé deux modes opératoires pour la synthèse du noyau quinazolin-4(3*H*)-one à partir de l'acide 2-aminobenzoïque en présence de formamide. Le premier a été réalisé dans des conditions classiques, le milieu réactionnel est chauffé à 150 °C pendant 6 heures et le produit désiré est obtenu avec un rendement de 59%. Dans le deuxième, le même produit est obtenu sous irradiations micro-ondes (60 W, 150 °C) avec un excellent rendement de 90% après seulement 20 minutes de temps de réaction.



a : Conditions classiques : 150 °C, 6 h, 59%
b : Conditions MO : 60 W, 150 °C, 20 min, 90%

Schéma 2.18

Flanagan et *al.*¹¹⁶ comme Connolly et *al.*¹¹⁷ ont synthétisé les 2-arylquinazolin-4(3*H*)-ones par une cyclocondensation de l'acide 2-aminobenzoïque avec des dérivés cyano-hétéroaromatiques. La réaction est entamée à température ambiante pour une durée de 1 heure en présence de méthanolate de sodium formé *in situ*, puis chauffée à 85 °C pendant 18 heures supplémentaires.

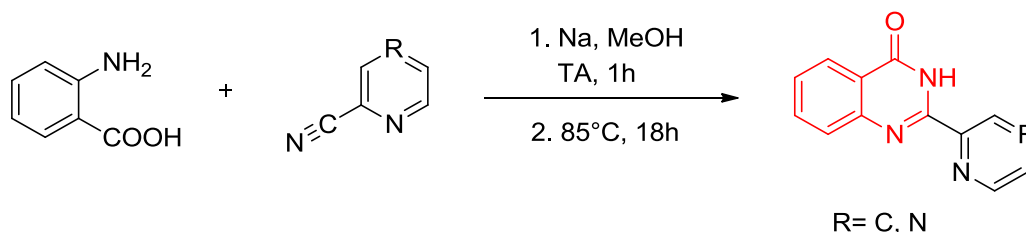


Schéma 2.19

Dans un autre exemple, la synthèse des dérivés quinazolin-4(3*H*)-ones a été étudiée par Rad-Moghadam et *al.*¹¹⁸ en impliquant la condensation de l'acide anthranilique avec divers orthoesters, en présence d'acétate d'ammonium sous des irradiations micro-ondes. Les produits de la réaction ont été obtenus avec des rendements entre 77 et 83% selon la nature du dérivé orthoester utilisé.

¹¹⁵Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3911.

¹¹⁶Flanagan, S. P.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 9808.

¹¹⁷Connolly, D. J.; Guiry, P. J. *Synlett.* **2001**, 1707.

¹¹⁸Rad-Moghadam, K.; Mohseni, M. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 487.

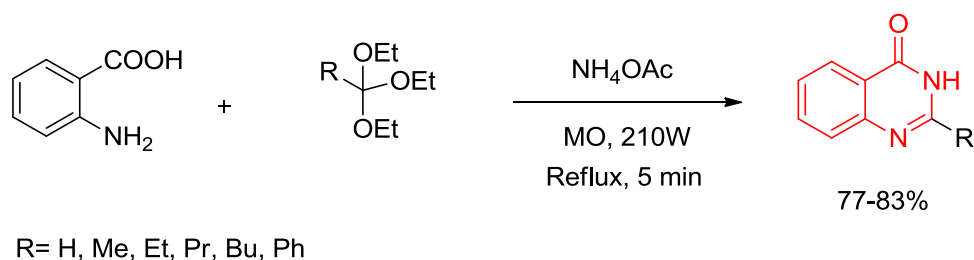


Schéma 2.20

III.1.3 A partir de l'acide 2-aminobenzoïque monosubstitué

Une synthèse de la 2,5-diméthylquinazolin-4(3H)-one à partir de l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque a été décrite par Cao et *al.*¹¹⁹ La réaction est réalisée en présence de thioacétamide en l'absence de solvant. En chauffant entre 135 et 150 °C pendant 2 heures, la 2,6-diméthylquinazolin-4(3H)-one est obtenue avec un rendement de 73%.

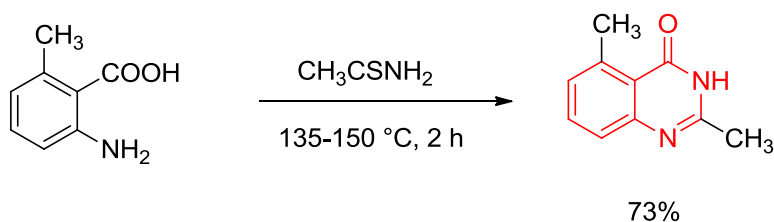


Schéma 2.21

La réaction des dérivés de l'acide 2-aminobenzoïque avec le chlorure de benzoyle dans la pyridine anhydre à 0-5 °C pendant 4 heures conduit aux produits intermédiaires, les 4Hbenzo[d][1,3]oxazin-4-ones disubstituées en position 2 et 6. Dans cette méthode décrite par Raghu Ram Rao et *al.*,¹²⁰ les intermédiaires obtenus sont traités par l'ammoniaque à température ambiante et conduisent aux dérivés 2-benzamidobenzamides comme il a été rapporté également par Rocco et *al.*¹²¹ La dernière étape d'après Bahekar et *al.*¹²² et Mani Chandrika et *al.*,¹²³ consiste en une cyclisation est produite en présence d'hydroxyde de sodium aqueux, au reflux, permettant la synthèse de 2-phénylquinazolin-4(3H)-ones substituées.

¹¹⁹Cao, S. L.; Ma, X. Q. *Huaxue Shiji*. **2004**, 26, 27.

¹²⁰Raghu Ram Rao, A.; Bahekar, R. H. *Indian J. Chem.* **1999**, 38, 434.

¹²¹Rocco, S. A.; Barbarini, J. E.; Rittner, R. *Synthesis*, **2004**, 429.

¹²²Bahekar, R. H.; Raghu Ram Rao, A. *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.* **2001**, 51, 284.

¹²³Mani Chandrika, P.; Yakaiah, T.; Raghu Ram Rao, A.; Narsaiah, B.; Chakra Reddy, N.; Sridhar, V.; Venkateshwara Rao, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 846.

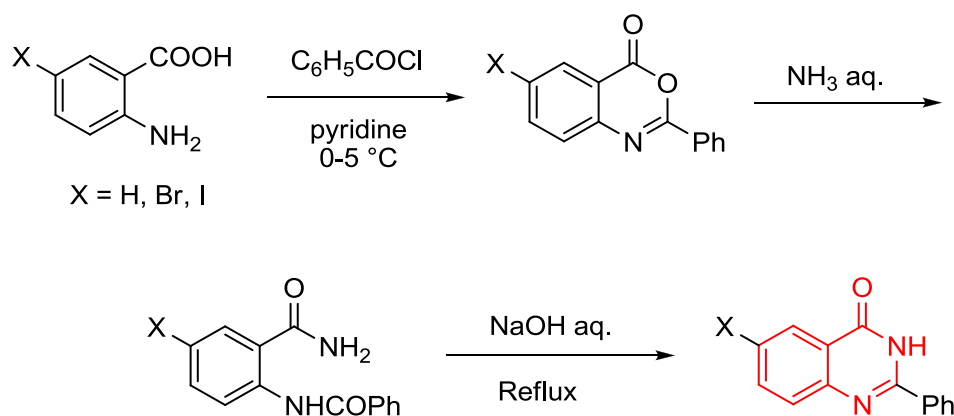


Schéma 2.22

III.1.4 A partir de l'acide 2-nitrobenzoïque

Kamel *et al.*¹²⁴ ont converti l'acide 2-nitrobenzoïque en quinazolin-4(3*H*)-one en employant le mélange zinc / formiate d'ammonium sous irradiations micro-ondes. L'imine intermédiaire est obtenue après réduction du groupement nitro en amine qui réagit avec le formamide issu de la décomposition du formiate d'ammonium. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire conduit à la quinazolin-4(3*H*)-one avec un rendement de 75%.

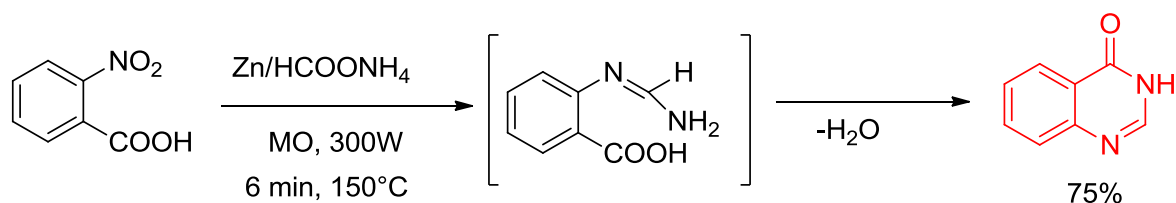


Schéma 2.23

III.1.5 A partir de 2-aminobenzamide

A partir de 2-amino-N,N-diéthylbenzamide et en présence du LDA, Couture *et al.*¹²⁵ ont fait réagir l'intermédiaire 2-(diéthylcarbamoyl)phénylamidure de lithium avec le benzonitrile. La 2-phénylquinazolin-4(3*H*)-one est obtenue avec un rendement de 75%.

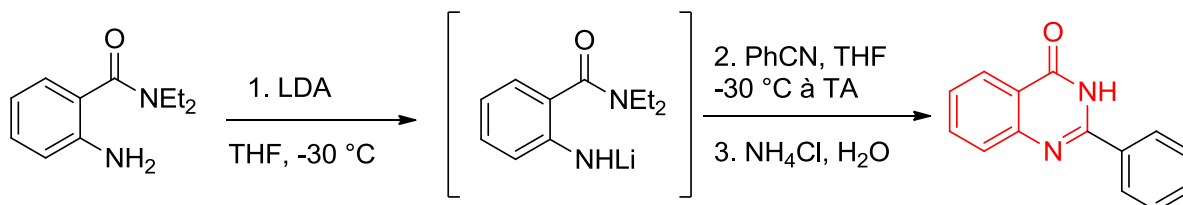


Schéma 2.24

¹²⁴Kamel, A.; Reddy, K. S.; Prasad, B. R.; Babu, A. H.; Ramana, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6517.

¹²⁵Couture, A.; Cornet, H.; Grandclaudeon, P. *Synthesis*, **1991**, 1009.

Les quinazolin-4(3*H*)-ones substituées en position 2 peuvent être préparées à partir du 2-aminobenzamide et d'acides carboxyliques. Rahimizadeh et *al.*¹²⁶ ont adapté un mode opératoire sans solvant. Sous irradiations micro-ondes, le mélange réactionnel est chauffé à une température qui varie entre 110 et 220 °C selon l'acide carboxylique utilisé. La réaction dure entre 3 et 5 minutes et les composés désirés sont obtenus avec de bons rendements (70 - 90%).

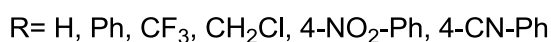
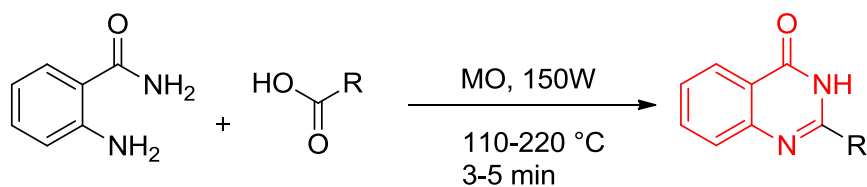


Schéma 2.25

Selon la procédure réalisée sous irradiations micro-ondes par Bakavoli et *al.*¹²⁷ les 2-arylquinazolin-4(3*H*)-ones peuvent être synthétisées en deux étapes, la première effectuée à partir des 2-aminobenzamides par des réactions avec divers aldéhydes, tandis que la deuxième est en présence de permanganate de potassium dans le diméthylacétamide. Le milieu réactionnel est irradié avec une puissance de 210 W à 150 °C pendant 6 minutes, conduisant aux produits oxydés.

III.1.6 A partir de 2-aminobenzamide monosubstitué

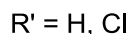
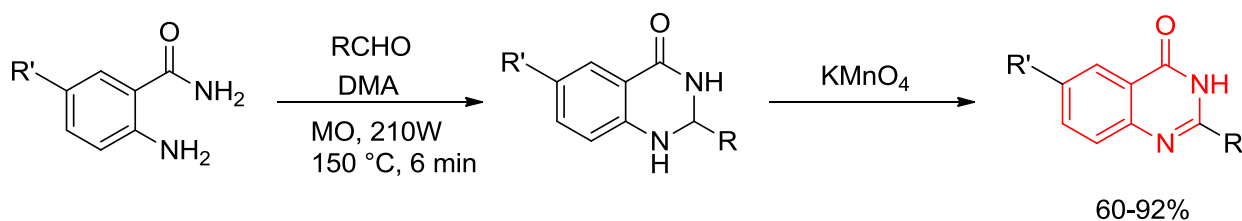


Schéma 2.26

¹²⁶Rahimizadeh, M.; Tavallai, Z.; Bakavoli, M. *Indian J. Chem.* **2004**, *43*, 679.

¹²⁷Bakavoli, M.; Sabzevari, O.; Rahimizadeh, M. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1466.

III.1.7 A partir de la 2-aminobenzamide bisubstitué

Selon Wang et *al.*¹²⁸ la 7-méthoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4(3*H*)-one est obtenue en chauffant à 100 °C le 2-amino-4-méthoxy-5-(3-morpholinopropoxy)benzamide dans le formamide en présence de l'acide formique. Cette synthèse permet d'accéder facilement à des précurseurs de quinazolines pourvues d'activités inhibitrices d'EGFR1 (cf. chapitre II, partie biologique).

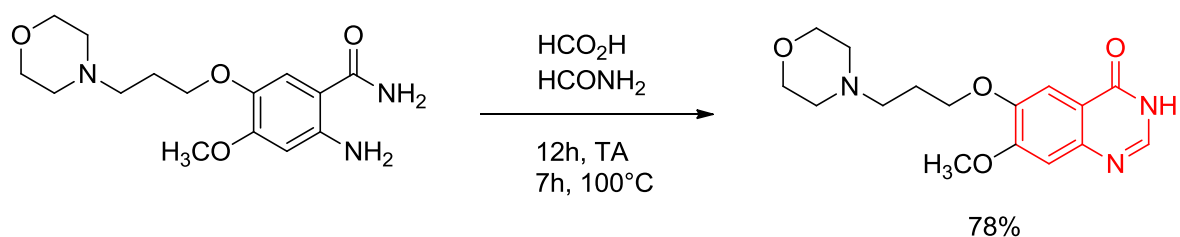


Schéma 2.27

III.1.8 A partir de 2-aminobenzonitrile

Bavetsias et *al.*¹²⁹ ont synthétisé la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one selon un protocole en deux étapes. La première étape se fait selon la réaction de Niementowski¹³⁰ par une condensation du 2-aminobenzonitrile avec le chlorure de chloroacétyle dans le DMF, en présence de pyridine. La réaction est réalisée à température ambiante pendant 3 heures pour conduire à l'intermédiaire amide avec un rendement de 54%. La deuxième étape est une hydrolyse partielle du groupement nitrile en présence de l'urée-peroxyde d'hydrogène (UHP) et de carbonate de potassium, suivie d'une cyclisation. Après 30 h d'agitation à 84 °C, la 2-chlorométhylquinazolin-4(3*H*)-one est obtenue avec 55% de rendement.

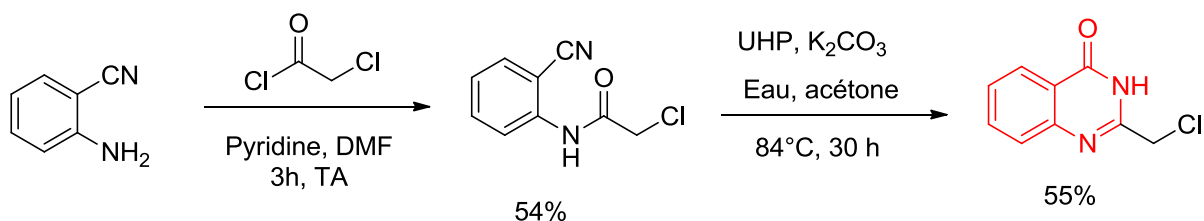


Schéma 2.28

¹²⁸Wang, J.-Q.; Gao, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Zheng, Q.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4102.

¹²⁹Bavetsias, V. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4547.

¹³⁰ Niementowski, S. V. *J. Prakt. Chem.* **1895**, *51*, 564

III.2 Résultats expérimentaux

III.2.1 Synthèse des dérivés hybrides quinazolin-4(3H)-one quinoléiques

Les noyaux hétérocycliques, particulièrement azotés, représentent plus de 150 alcaloïdes isolés à partir de produits naturels d'origine végétale.¹³¹ Parmi les hétérocycles à six chaînons, la quinoléine et ses dérivés, sont bien connus. On rencontre ce noyau dans une large gamme de molécules biologiquement actives, comme des antimicrobiens,¹³² des anti-inflammatoires,¹³³ des anti-malariques¹³⁴ et notamment des anti-tumorales.¹³⁵

Plusieurs stratégies ont été développées pour préparer des dérivés de 2-chloro-quinoléine-3-carbaldéhydes de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées à partir de l'acétanilides via une réaction de Vilsmeier-Haack, soit par des méthodes traditionnelles¹³⁶ ou par micro-ondes,¹³⁷ ou irradiation ultrasonique¹³⁸ suivant le schéma présenté ci-dessous.

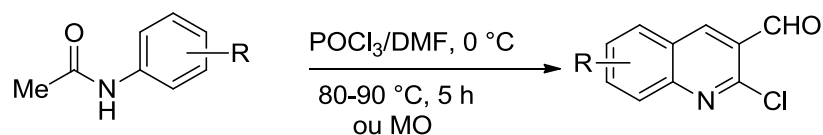


Schéma 2.29

Étant donné l'importance de ces structures et dans le prolongement de notre démarche portant sur la synthèse et la réactivité de nouveaux dérivés de la quinazoline, nous nous sommes intéressés par le couplage d'entités quinoléiques de structures diverses au noyau quinazoline afin d'accéder à des dérivés hybrides originaux susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

¹³¹Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9787.

¹³²(a) Khidre, R. E.; Abu-Hashem, A. A.; El-Shazly, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5057; (b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Khalilur Rahman Khan, M.; Thukral, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 816.

¹³³Khidre, R. E.; Abdel-Wahab, B. F.; Badria, F. A.-R. *Lett. Drug Design Discov.* **2011**, *8*, 640.

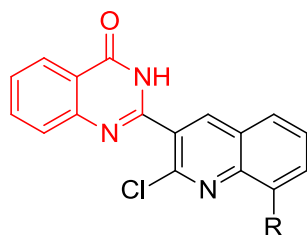
¹³⁴Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245.

¹³⁵(a) Patin, A.; Belmont, P. *Synthesis* **2005**, *14*, 2400; (b) Abdou, W. M.; Khidre, R. E. Kamel, A. A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 123.

¹³⁶(a) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1981**, 1520; (b) Meth-Cohn, O.; Taylor, D. N. *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870.

¹³⁷Mogilaiah, K.; Reddy, N. V.; Rao, R. B. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *11*, 253.

¹³⁸Ali, M. M.; Sana, S.; Tasneem, R. K. C.; Saiprakash, P. K. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1351.



R = H, Me (**41**, **42**)

Nous avons procédé en premier lieu à la synthèse des composés **41** et **42** à partir de produits commercialement disponibles en l'occurrence le 2-aminobenzamide, ainsi que l'utilisation de quelque aldéhydes quinoléines (synthétisé au laboratoire¹³⁹) afin d'obtenir des hétérocycles quinoléino-quinazolines originales.

Nous avons, donc réalisé cette réaction en nous inspirant des travaux de Juvale, K. et Wiese, M.¹⁴⁰ en chauffant à 80-90 °C un mélange de 2-aminobenzamide avec des aldéhydes quinoléiques différemment substitués.

En effet, le traitement de ce mélange par K_2CO_3 et l'iode n'a pas permis d'obtenir directement et en une seule étape les composés oxydés **41-42**. Malgré de nombreux essais, nous n'avons pas pu isoler ces produits avec des quantités abondantes.

En revanche, la réaction du 2-aminobenzamide avec les 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde en présence de K_2CO_3 seul conduit aux produits intermédiaires **35-36**.

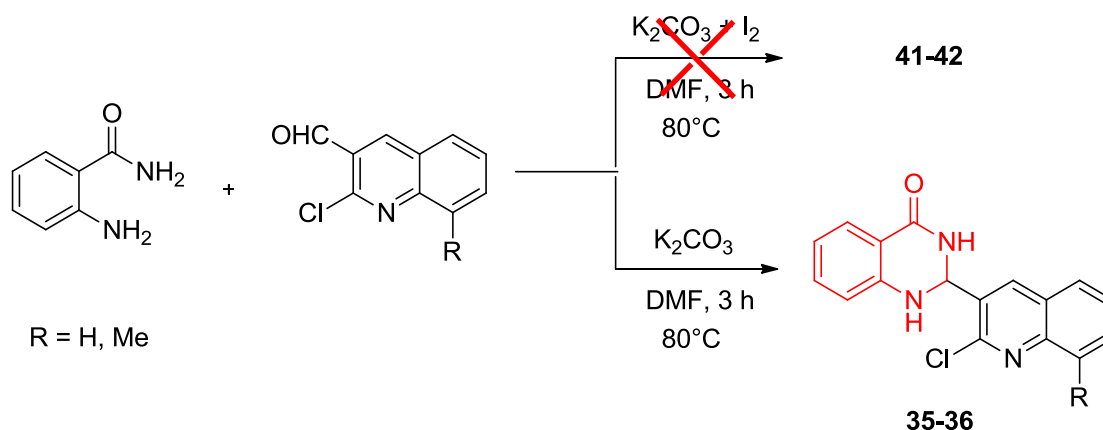


Schéma 2.30

Nous avons alors reconduit la même méthode pour la généralisée par la suite sur différents aldéhydes quinoléiques, permettant la synthèse des produits **35-40** avec de bons rendements (Tableau 4).

¹³⁹Boulcina, R. Thèse de Doctorat ès-Sciences **2009**.

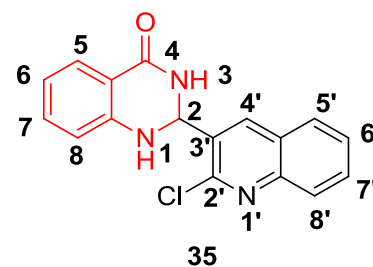
¹⁴⁰Juvale, K.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6766.

Tableau 4: Réaction du 2-aminobenzamide avec différents aldéhydes quinoléiques

N°	Produit	Rdt (%)	N°	Produit	Rdt (%)
35		>90	38		>90
36		>90	39		80
37		>90	40		>90

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13), sont en accord avec les structures proposées.

L'analyse spectrale du composé **35** en RMN ^1H par exemple, montre en particulier, trois signaux caractéristiques : un signal singulet large, à environ 8.59 ppm, correspond au proton porté par l'azote N-3 du groupement amide, un autre singulet à 6.90 ppm attribué au H-2 du noyau quinazolinone et un dernier signal singulet d'intégration 1H attribué au proton porté par l'atome d'azote N-1 à 6.24 ppm.



En spectroscopie RMN du carbone 13, on observe en particulier, la présence d'un signal à 163.8 ppm attribué au carbone de la fonction amide.

Par la suite, nous avons sélectionné deux dihydroquinazolinones **35** et **36** pour étudier la réaction d'oxydation en utilisant comme agent soit le KMnO_4 ou l'iode. Les composés **35** et **36** et sans isolement du milieu réactionnel sont engagés directement dans la réaction

d'oxydation en présence de I₂ dans DMF à 80-90 °C. Ceci a conduit à l'obtention des produits **41** et **42** avec des rendements de 75 et 80% respectivement.

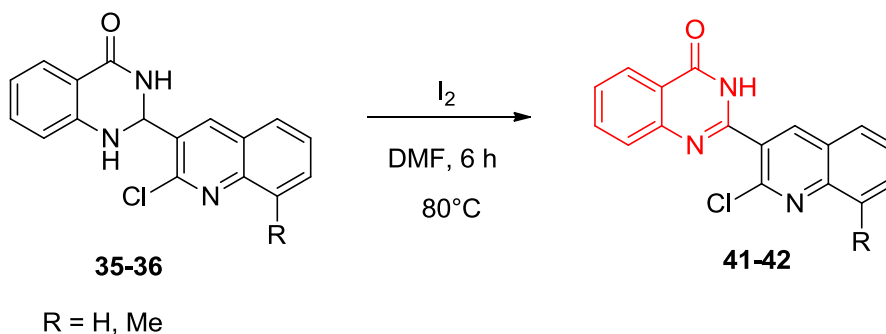


Schéma 2.31

Les structures des dérivés **41-42** ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques (RMN ¹H et RMN ¹³C). On retiendra particulièrement, par comparaison avec les structures de départ, la disparition des signaux des protons H₂ et celui de la fonction amine (en N-1). Par contre, le proton de la fonction amide du noyau quinazolinone donne toujours un singulet large mais cette fois plus déblindé dans l'intervalle [12.68-12.75].

IV Synthèse des hétérocycles 4-amino-quinazolines quinoléiques

IV.1 Bibliographie

La synthèse et la réactivité des composés quinazoliques est bien décrite dans la littérature,¹⁴¹ Parmi les différentes voies de synthèse décrites nous citons celle-ci

Seijas, J. A et *al.*¹⁴² ont fait réagir le 2-aminobenzonitrile avec le benzonitrile en présence de *ter*-butylate de potassium (*t*-BuOK) afin d'obtenir la 4-amino-2-(phényl)quinazoline. La réaction est réalisée sous irradiations micro-ondes et sans l'emploi de solvants organiques. La 4-amino-2-(phényl)-quinazoline est isolée après 2 minutes de réaction avec un rendement de 93%.

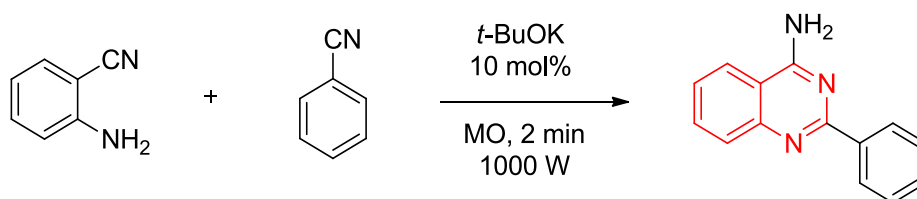
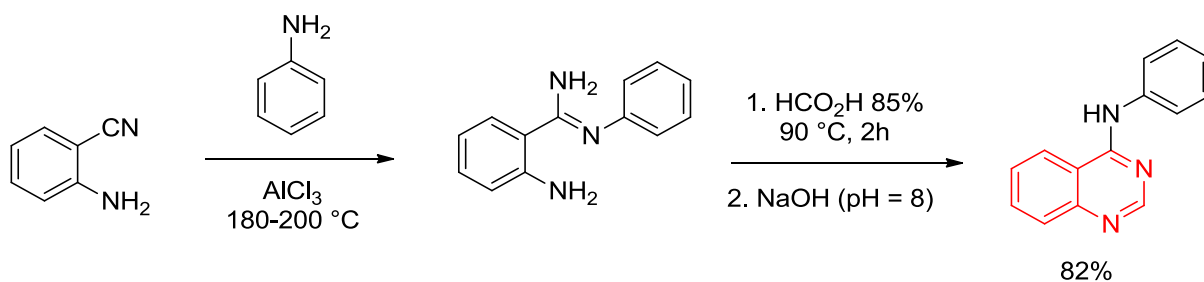


Schéma 2.32

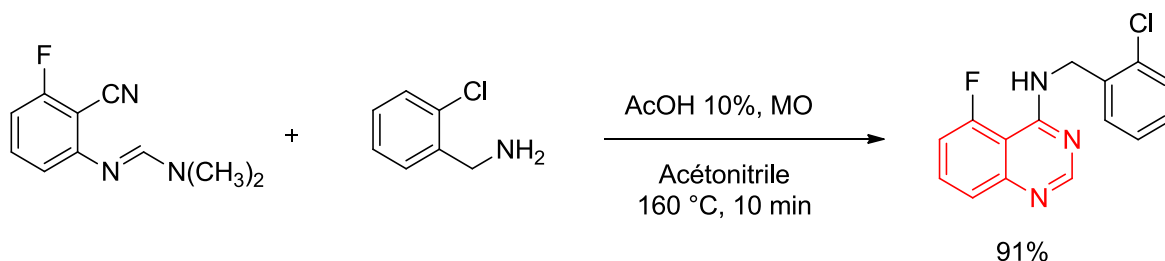
¹⁴¹Connolly, D. J.; Cusack, D.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10153.

¹⁴²Seijas, J. A.; Pilar Vázquez-Tato, M.; Montserrat Martínez, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2215.

Selon la méthode décrite par Szczepankiewicz, W et *al.*¹⁴³ la 4-anilinoquinazoline se prépare en deux étapes, la première est une réaction du 2-aminobenzonitrile avec l'aniline en présence du chlorure d'aluminium anhydre en chauffant le mélange entre 180 et 200 °C. L'intermédiaire 2-amino-*N*-phénylbenzimidamide obtenu, sera converti en deuxième étape en produit désiré avec un rendement 82%, après un chauffage à 90 °C dans l'acide formique pendant 2 heures.



La *N*-(2-chlorobenzyl)-5-fluoro-quinazolin-4-amine est préparée à partir du (*E*)-*N'*-(2-cyano-3-fluorophényl)-*N,N*-diméthylformimidamide et de la 2-chlorobenzylamine d'après Yoon, D. S et *al.*¹⁴⁴ Le mélange dissout dans l'acétonitrile, en présence d'acide acétique à 10%, est exposé aux irradiations micro-ondes, en chauffant à 160 °C pendant 10 minutes pour conduire à un rendement de 91% du produit désiré.



Ferrini, S. et *al.*¹⁴⁵ ont synthétisé la 4-méthylquinazoline substituée en position 2 à partir du *N*-(2-acétylphényl)alkylamide et du formiate d'ammonium (HCOONH₄). Le formiate d'ammonium se décompose par chauffage, et l'ammoniac formé *in situ*, (NH₃) génère l'imine qui se cyclise en milieu acide. La réaction est accélérée par le biais des irradiations micro-ondes et les dérivés 4-méthylquinazolines sont obtenus avec des rendements qui varient entre 50 et 65%.

¹⁴³ (a) Szczepankiewicz, W.; Suwinski, J.; Bujok, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9343, (b) Szczepankiewicz, W.; Suwinski, J. *Tetrahedron.Lett.* **1998**, *39*, 1785.

¹⁴⁴ Yoon, D. S.; Han, Y.; Stark, T. M.; Haber, J. C.; Gregg, B. T.; Stankovich, S. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4775.

¹⁴⁵ Ferrini, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 69.

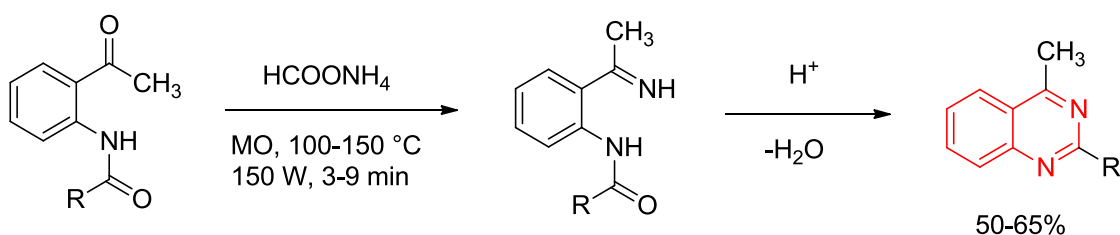


Schéma 2.35

De leur part, Kumar, V. et *al.*¹⁴⁶ ont préparé également les dérivés des 4-phénylquinazolines substituées en position 2 et 6. La réaction est réalisée sous irradiations micro-ondes, dans des conditions exemptes de solvant, en faisant réagir la *N*-arylbenzamidine avec divers aldéhydes aromatiques. Après 15 minutes, les produits attendus ont été isolés avec des rendements qui varient entre 70 et 77%.

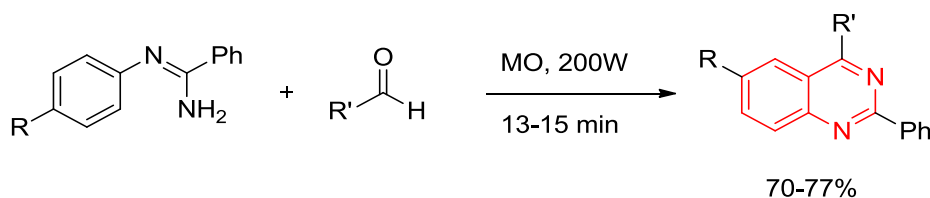


Schéma 2.36

La méthode réalisée par Chilin, A. et *al.*¹⁴⁷ consiste à synthétiser la 7-méthylquinazoline en faisant réagir en premier lieu le *p*-tolylcarbamate d'éthyle avec l'hexaméthylénetétramine (HMTA) dans l'acide trifluoroacétique (TFA). Ceci a permis de réaliser une double méthylation sur la position *ortho* et sur l'atome d'azote du groupement carbamate, suivie par une cyclisation conduisant au 7-méthylquinazoline-1(2*H*)-carboxylate d'éthyle. Ce dernier est traité au reflux de l'éthanol par le ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) et l'hydroxyde de potassium pour conduire après déshydrogénation oxydative et déprotection au dérivé attendu, avec un rendement de 44%.

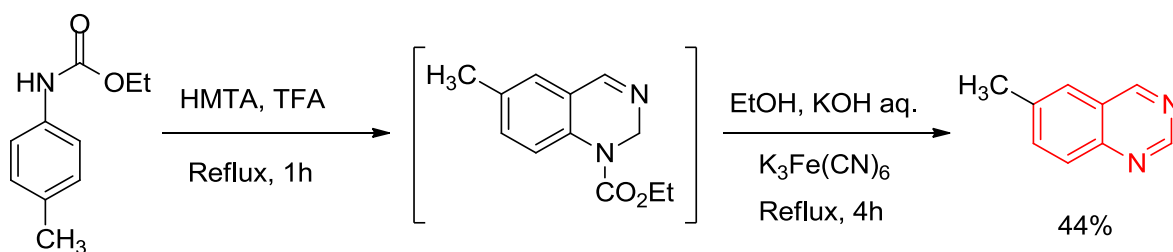
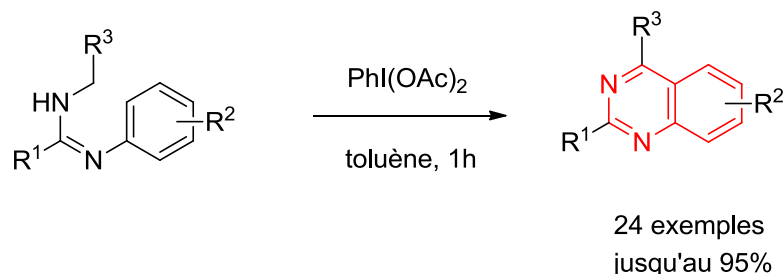


Schéma 2.37

¹⁴⁶Kumar, V.; Mohan, C.; Gupta, M.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 3533.

¹⁴⁷ Chilin, A.; Marzaro, G.; Zanatta, S.; Barbieri V.; Pastorini, G.; Manzini, P.; Guiotto, A. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 12351.

Long, Ya-Qiu. et *al.*¹⁴⁸ ont développé une synthèse divergente, simple, rapide et efficace d'une large gamme de quinazolines en utilisant les amidines. Ces produits sont facilement préparés à l'aide de l'iodobenzène diacétate en absence du catalyseur métallique par une oxydation qui se traduit par la formation de la liaison C(sp²)-N dans des solvants non polaires comme milieux réactionnels (Schéma 2.38).



R¹= Ph, 2-F-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-Cl-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-OMe-Ph, *t*-Bu, naphthyl

R²= Br, CF₃, Cl, OMe, Me, *t*-Bu

R³= Me, Ph, 4-OMe-Ph, 4-F-Ph, 3-CF₃-Ph, 3,4-diMe-Ph, cyclopropyl, pyridyl

Schéma 2.38

Vanelle, P. et *al.*¹⁴⁹ ont déplié une synthèse pratique et efficace des 2,4,6,8-quinazolines tétrasubstituées via une réaction en *one pot* chimiosélectives et bi-séquentielles S_NAr/Suzuki-Miyaura sous irradiations micro-ondes (Schéma 2.39). Cette approche a permis un accès rapide aux produits désirés avec des rendements élevés.

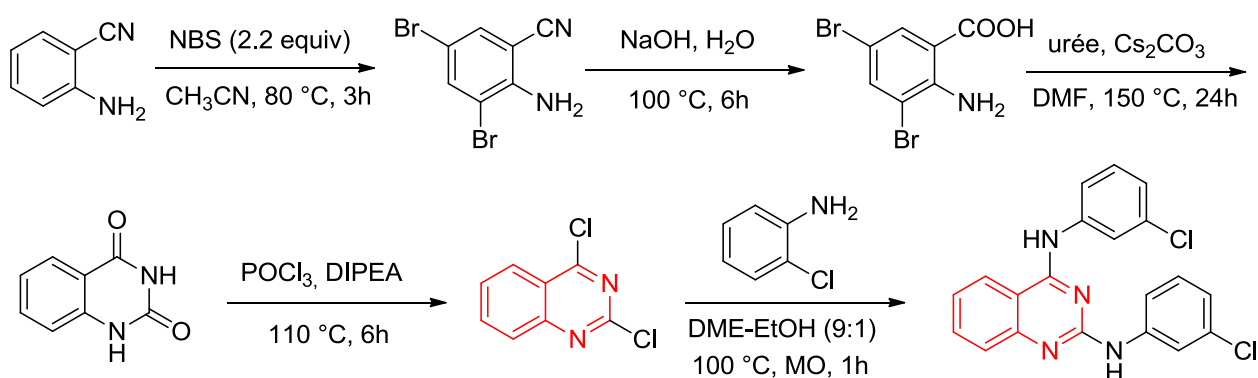
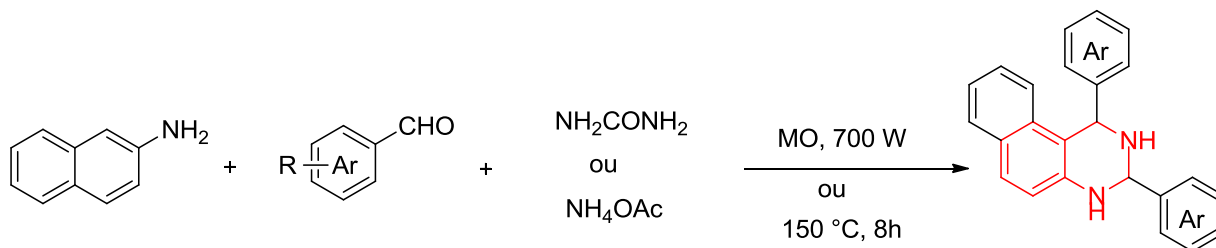


Schéma 2.39

¹⁴⁸Lin, J.-P.; Zhang, F.-H.; Long, Y.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2822.

¹⁴⁹Kabri, Y.; Crozet, M. D.; Redon, S.; Vanelle, P. *Synthesis*, **2014**, *46*, 1613.

Prajapati D. et *al.*¹⁵⁰ ont réussi à développer un protocole suivant une réaction efficace de type aza-Diels-Alder pour la synthèse des dérivés 2,4-diaryltetrahydroquinazolines différemment substitués (Schéma 2.40).



R= H, 4-F-Ph, 4-NO₂-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 2-Br-Ph, 2-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 2-thienyl

Schéma 2.40

Baghbanian, S.M. et Farhang M.¹⁵¹ ont décrit une synthèse intéressante de dérivés de quinazoline utilisant les propriétés magnétiques des nanoparticules de CuFe₂O₄ réutilisables dans des milieux aqueux (Schéma 2.41).

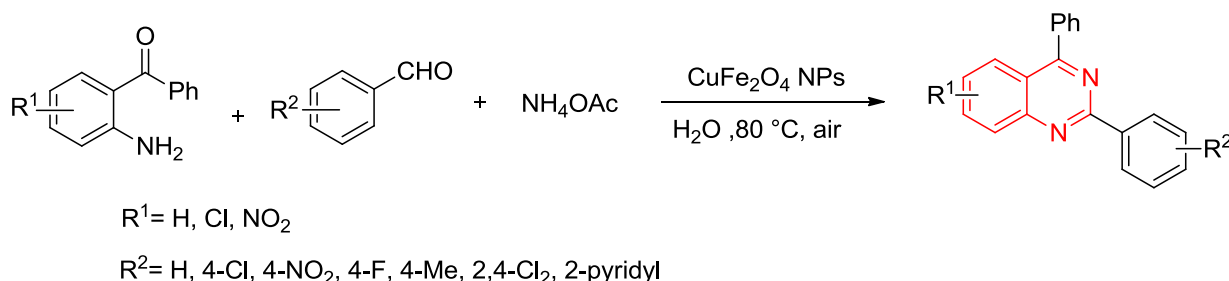


Schéma 2.41

Zhang, W. et *al.*¹⁵² ont publié récemment une synthèse élégante de dérivés de la quinazoline avec des rendements bons à excellents par une réaction de condensation entre la N-arylamidure avec des aldéhydes aromatiques ou des alcools benzyliques dans l'air en utilisant des nanoparticules de CuO comme catalyseur recyclable (Schéma 2.42).

¹⁵⁰Bhuyan, D.; Sarma, R.; Dommaraju, Y.; Prajapati, D. **2014**, 16, 1158.

¹⁵¹ Baghbanian, S.M.; Farhang, M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 11624.

¹⁵² Zhang, W.; Guo, F.; Wang, F.; Zhao, N.; Liu, L.; Li, J.; Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5752.

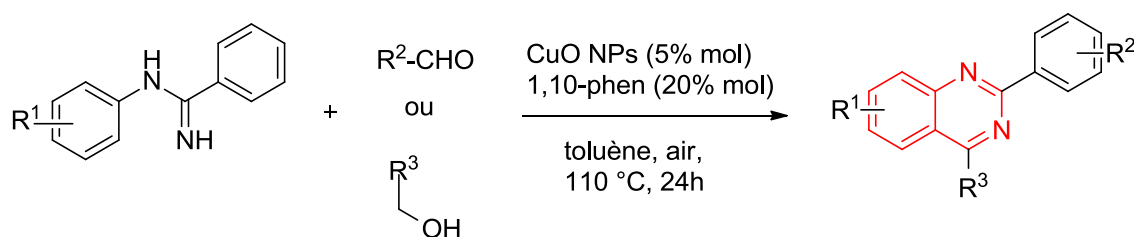


Schéma 2.42

Beifuss, U. et *al.*¹⁵³ ont développé une synthèse en domino des quinazolines catalysée par l'iodure de cuivre (CuI), en faisant réagir les 1-(2-bromophényl)méthanamines et l'amidines en une seule étape par l'utilisation de K_3PO_4 comme base avec l'assistance de l'acide pivalique en tant qu'additif, ainsi que l'oxygène de l'air comme oxydant (Schéma 2.43). Cette méthode représente une nouvelle voie d'accès aux produits quinazolines souhaités avec des rendements variant entre 43 et 90%.

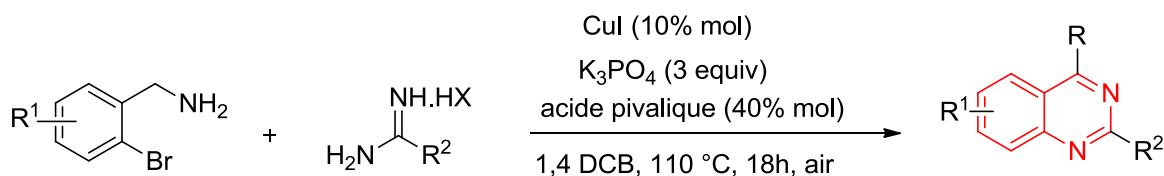
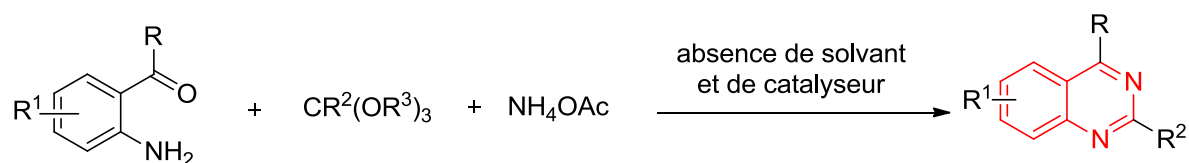


Schéma 2.43

Trivedi et *al.*¹⁵⁴ ont décrit un protocole « vert » et efficace pour la synthèse de quinazolines en l'absence de catalyseurs et de solvants. En effet, les quinazolines 2,4-disubstituées ont été synthétisées à partir d'une réaction à trois composants et en une seule étape en utilisant les 2-aminoaryles cétones, orthoesters et l'acétate d'ammonium (Schéma 2.44).

¹⁵³Omar, M.A.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 3061.

¹⁵⁴Bhat, S.I.; Das, U.K.; Trivedi, D.R. *J. Heterocyclic Chem.* **2014** (<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.2220>).



R= Me, Ph, 2-F-Ph

R¹= H, 5-Cl, 5-NO₂, 4,5-diOMe

R²= H, Me, Et, Bu

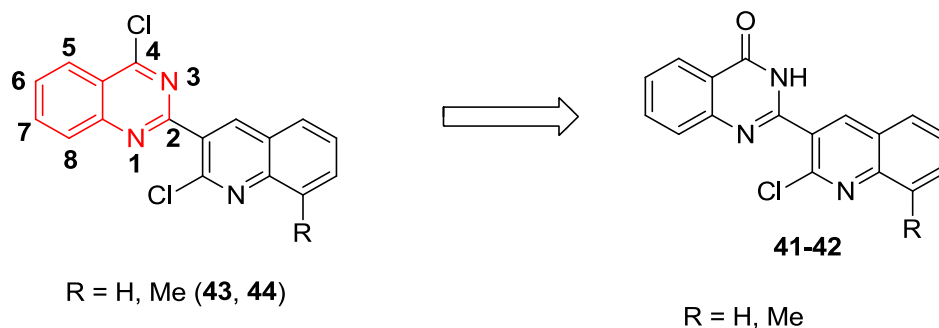
R³= Me, Et

Schéma 2.44

IV.2 Résultats expérimentaux

IV.2.1 Synthèse de dérivés de 4-chloro-2-(2-chloroquinolin-3-yl)quinazoline

Dans la suite de nos travaux centrés sur la synthèse de nouveaux produits biologiquement actifs, et afin de préparer des dérivés originaux possédant un noyau quinazoline fonctionnalisé en positions 2 et 4, nous allons étudier la réactivité de deux dérivés quinoléïques de la 4-chloroquinazoline diversement substitués vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique.



Dans cette partie, nous présenterons dans un premier temps la synthèse des molécules **43** et **44**, puis nous aborderons, à partir de ces précurseurs, l'étude de la réaction de substitution nucléophile aromatique avec diverses arylamines.

IV.2.2 Chloration en position 4 du noyau quinazoline

Nous nous sommes ensuite intéressés par la synthèse des précurseurs chlorés en position 4, afin d'étudier par la suite la réactivité de cette position vis-à-vis la réaction de substitution nucléophile aromatique.

Pour effectuer la réaction de chloration des composés **35-36**, nous avons appliqué la méthode rapportée par M. Wiese et *al.*¹⁵⁵ sur la réaction de chloration du noyau quinazolin-4(3*H*)-one en faisant varier le substituant en position 2. Ils ont réalisé la réaction au reflux de l'agent de chloration en l'occurrence le POCl₃, pendant 8 heures. Les dérivés de 4-chloroquinazolines ont été obtenus avec des rendements qui varient entre 71 et 87%.

Nous avons appliqué ces mêmes conditions sur notre substrat, la 2-(2-chloroquinolin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one **41** et nous avons suivi la réaction par CCM.

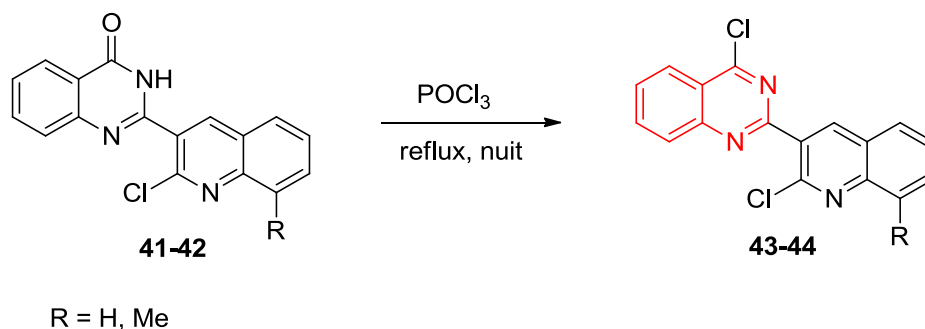


Schéma 2.45

Le produit **43** chloré en position 4 est isolé après une nuit de reflux dans le POCl₃, en plus de ce produit, nous avons observé la présence résiduelle de quelques résines. En effet, nous avons procédé à une purification par recristallisation dans l'éthanol afin d'éliminer ces résines. Le produit **43**, chloré en position 4, est alors isolé pur avec un rendement de 76%. Nous avons appliqué par la suite cette méthode sur le composé **42**, en utilisant les mêmes conditions. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Réaction de chloration des dérivés quinazolin-4(3*H*)-ones **44-45**

N°	Produit	Rdt (%)	N°	Produit	Rdt (%)
43		76	44		73

Ces résultats montrent que les rendements de la réaction sont peu influencés par la variation du groupement R sur le noyau quinoléine.

Les résultats spectroscopiques des deux composés préparés **43** et **44** sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton

¹⁵⁵Juvale, K.; Gallus, J.; Wiese, M.J. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.

(RMN¹H), montre en particulier, par comparaison avec les quinazolinones **41** et **42**, la disparition du signal du groupement NH de la fonction amide du noyau quinazolinone.

De même, en spectroscopie RMN ¹³C, les spectres de ces composés présentent tous des similitudes. On notera en particulier, la disparition du signal attribué à la fonction C=O de l'amide.

IV.2.3 Réaction de S_NAr en série 4-chloroquinazoline

La fonctionnalisation du noyau quinazoline en position 4 par un atome de chlore, permet de réaliser facilement des réactions de substitution nucléophile aromatique à l'aide de divers nucléophiles. Parmi ceux-ci, les amines aromatiques ont retenu notre attention du fait de la très large représentation des 4-aminoquinazolines dans la littérature parmi les molécules d'intérêt pharmaceutique présentant un motif quinazoline. Ainsi, nous avons étudié cette réaction avec les deux dérivés des 4-chloroquinazolines **43** et **44**, préparés précédemment.

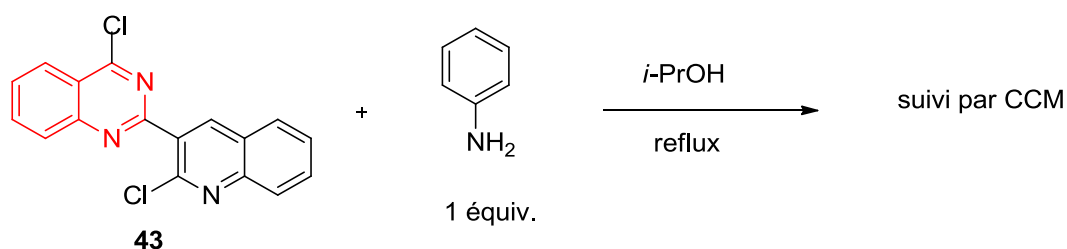
La littérature évoque plusieurs modes opératoires qui traitent la réaction de substitution nucléophile aromatique entre la 4-chloroquinazoline ou 4-chloroquinoléine avec différentes amines (primaires, secondaires et arylamines).

IV.2.3.1 Premiers essais

L'étude bibliographique générale des réactions de substitution nucléophile sur la 4-chloroquinazoline nous a, tout d'abord, permis de noter que certains paramètres réactionnels sont retrouvés dans une très grande majorité de publications. Parmi ceux-ci, l'emploi de l'isopropanol (*i*-PrOH) comme solvant à 80 °C. Afin de réaliser le premier essai réactionnel, nous avons donc conservé ces deux paramètres.

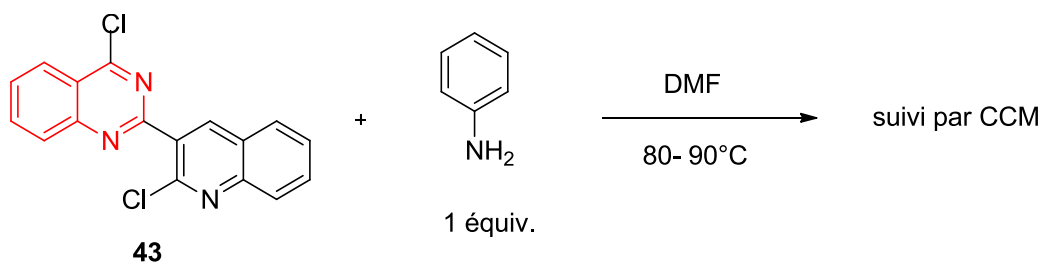
L'optimisation des conditions a été effectuée sur les réactions du substrat **43** avec l'aniline.

La réaction faisant intervenir le substrat **43** et l'aniline est la suivante :



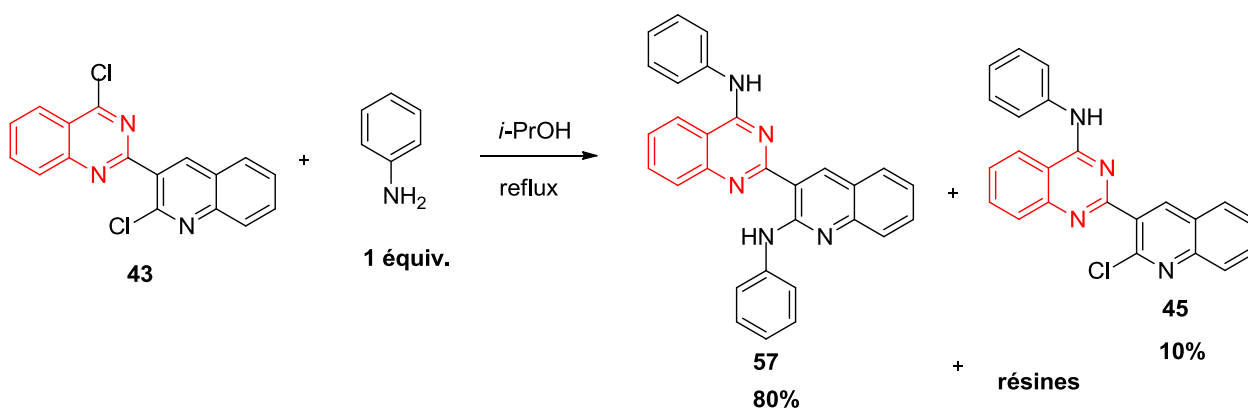
Le suivi de l'avancement de la réaction a été effectué par CCM, permettant l'obtention, au bout de 45 min de chauffage à reflux de l'isopropanol, un produit brut qui comprenait de nombreux constituants. La structure correspondante a été attribuée à l'aide des informations tirées de spectres RMN proton et ^{13}C .

De même, la réaction mettant en jeu le substrat **43** et l'aniline dans le DMF comme solvant a conduit à l'obtention des résultats similaires.



Les deux réactions ont été réalisées en parallèle sur 10 mmol de substrat **43** afin d'isoler et de caractériser les produits de chacune d'entre elles :

A/ Utilisation de l'*i*-PrOH



B/ Utilisation du DMF

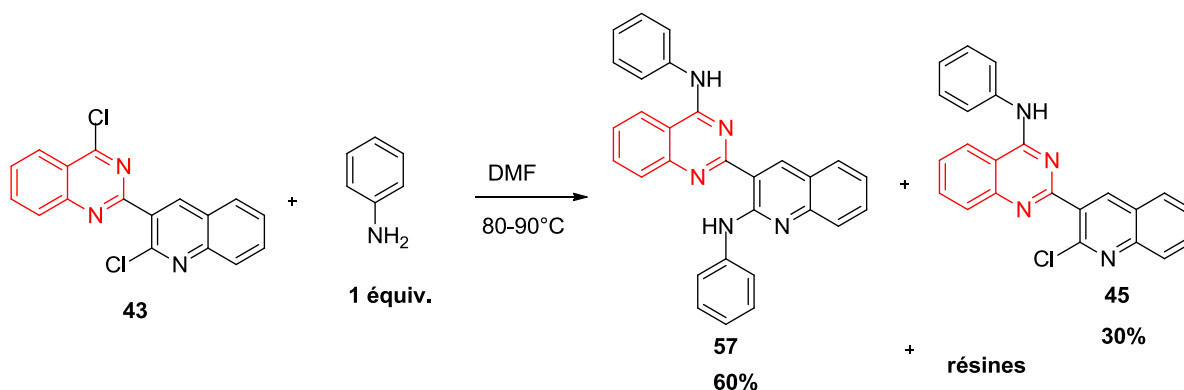


Schéma 2.46

Dans les deux cas, les réactions montrent un très faible pourcentage en produit attendu **45** (10% dans *i*-PrOH et 30% dans le cas du DMF), du fait de la formation importante de produit **57** avec un pourcentage de 80% dans l'*i*-PrOH et 60% dans le DMF ainsi que la présence de sous-produits (résines).

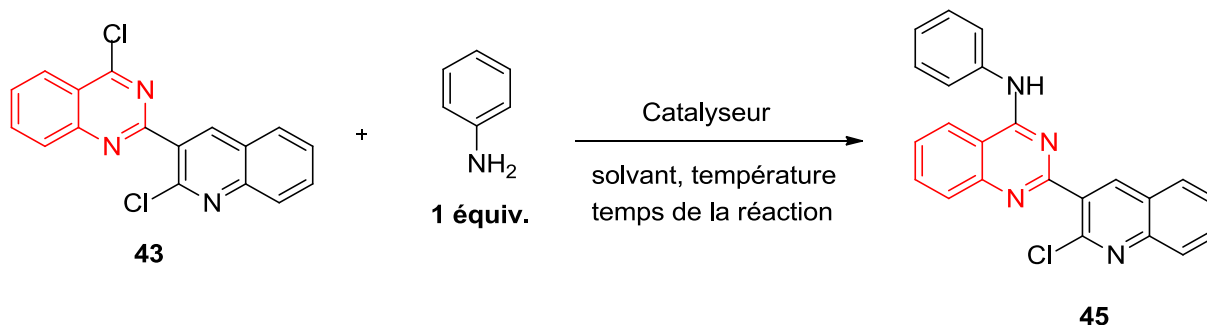
- **Dans le cas A**, nous retrouvons au sein du milieu, le produit **45** avec 10%, et le produit **57** avec un rendement important de 80%, résultant de la bi-substitution du substrat **43**.

- **Dans le cas B**, nous avons isolé le produit désiré **45** en quantité supérieure par rapport à la première méthode, quoi qu'elle soit en dessous de ce qu'on a espéré. En revanche, la présence du produit **57** reste toujours importante avec un pourcentage de 60%.

Dans ces deux essais, le solvant semble avoir peu d'influence sur le rendement de la réaction.

IV.2.4 Exploration des paramètres réactionnels

Devant la présence de ce produits concurrent issu de la substitution sur les deux chlores obtenus lors des premiers essais, nous avons voulu améliorer la réaction en faveur de l'obtention du produit de la mono-substitution seul, et ce en étudiant davantage l'influence des différents paramètres de la réaction.



Afin d'obtenir les conditions optimales, nous avons étudié successivement :

- La nature du solvant,
- La température,
- La présence ou l'absence du catalyseur.

Le temps de réaction approprié a été déterminé par CCM.

IV.2.4.1 Etude de l'influence du solvant

Initialement, Nous avons étudié la réaction avec l'isopropanol car c'est le solvant le plus couramment retrouvé dans la littérature. Les résultats obtenus précédemment montrent que la formation du produit de la bi-substitution **57** a lieu après 45 min de reflux et a été isolé avec

80% de rendement. Ensuite, nous avons testé deux solvants supplémentaires : L'éthanol (EtOH), le diméthylsulfoxyde (DMSO) afin de définir le bon solvant de cette réaction.

En effet, la réaction effectuée dans l'éthanol a donné des résultats assez similaires à ceux obtenu dans l'isopropanol, cependant, l'emploi du DMSO, a présenté des résultats qui favorisent la formation du produit **45** mieux que l'isopropanol et l'éthanol, mais sans amélioration notable du rendement de la réaction.

En revanche, l'utilisation du DMF semble améliorer la réaction avec une petite diminution de la formation du produit concurrent **57** qui reste présent dans le mélange brut.

IV.2.4.2 Etude de la température

En appliquant les conditions décrites dans la littérature (sans catalyseur et à 80-90°C dans le DMF), la molécule **45** a été obtenue avec un rendement de 30% après 1 heure de réaction. Ces résultats nous ont amené à changer la température afin d'améliorer le rendement du produit désiré. D'ailleurs, lorsque nous avons testé la réaction à température ambiante et après 24 h d'agitation, nous avons remarqué un très bon développement de la réaction vers la formation du produit **45** qui a été isolé avec un rendement de 70 % ainsi que la disparition totale du produit concurrent **57**.

IV.2.4.3 Etude de l'influence du catalyseur

En parallèle, nous avons testé la réaction avec deux différents catalyseurs à caractère acide ou basique : HCl et K₂CO₃.

L'utilisation de ces deux catalyseurs a conduit à des résultats totalement différents. En effet, les essais réalisés avec une quantité catalytique de HCl (1N) ont permis la consommation totale du produit de départ et la formation du produit désiré **45** au bout de 3 h à température ambiante. Cependant, l'utilisation d'un équivalent de K₂CO₃ n'a pas conduit à la disparition du produit de départ qu'après 24h en donnant des résultats quasiment pareils à ceux obtenus sans l'utilisation du catalyseur. L'utilisation de HCl (1N) permettait ainsi de réduire le temps de la réaction en passant de 24 h à 3 h seulement.

IV.2.4.4 Conclusion des essais réalisés

Après des dizaines d'essais réalisés, nous retrouvons dans le tableau 6 l'ensemble des conditions ayant été testées dans le but d'optimiser la réaction de substitution nucléophile sur le substrat **43** avec l'aniline.

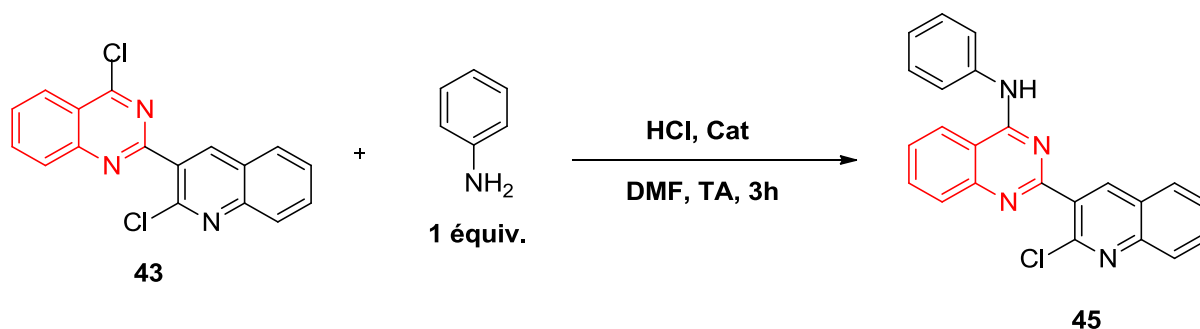


Tableau 6. Conditions réactionnelles explorées dans le but d'optimiser la réaction de 4-chloro-2-(2-chloroquinolin-3-yl)quinazoline **43** avec l'aniline

Paramètres étudiés	Essais	Conditions retenues
Solvant	EtOH, <i>i</i> -PrOH, DMSO, DMF	DMF
Catalyseur	K ₂ CO ₃ , HCl	HCl
Température	25 °C, 80 °C	25°C
Temps de réaction	Suivi par CCM	3h
Nombre d'équiv. de catalyseur	1N	Quantité catalytique

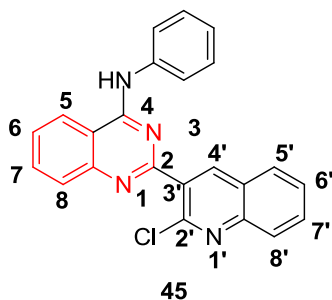
Ces conditions optimales, nous ont encouragé à synthétiser une série de produits quinoléino-quinazolines avec des rendements variant entre 48-75%. Les molécules **45-56** préparées sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Synthèse des N-(4-hétéroaryl)-2-(2-chloroquinolin-3-yl)quinazolin-4-amines

N°	Produit	Rdt (%)	N°	Produit	Rdt (%)
45		71	51		68
46		75	52		72

47		66	53		64
48		70	54		72
49		67	55		63
50		53	56		48

Les structures des composés **45-56** ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C et I.R), et sont conformes à celles proposées.



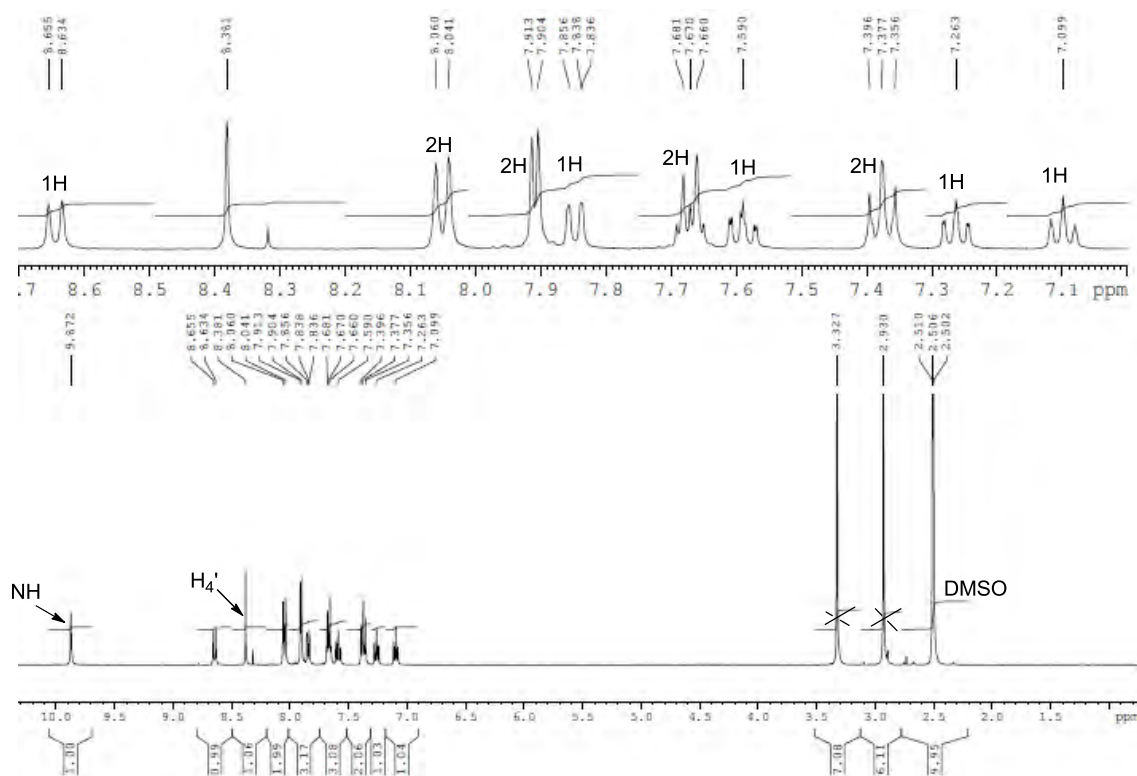


Figure 2.17. Spectre RMN ^1H du composé **45**

L'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton à haut champ du composé **45** par exemple, montre en particulier, deux signaux caractéristiques : un signal singulet large, à environ 9.87 ppm, correspond au proton porté par l'atome d'azote et un autre singulet à 8.38 ppm attribué au H-4' du noyau quinoléine.

Le tableau 8 résume les résultats de la réaction des substrats **43-44** et 2 équivalents de l'aniline ou ses dérivés dont les rendements sont compris entre 79 et 90%.

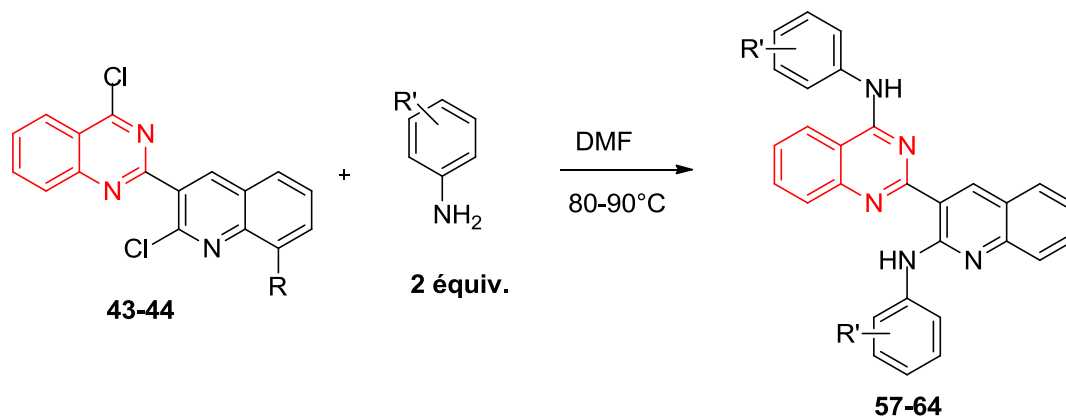
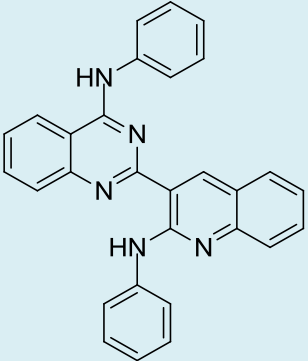
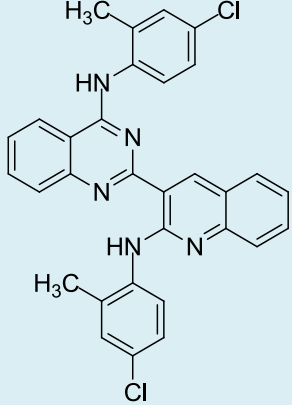
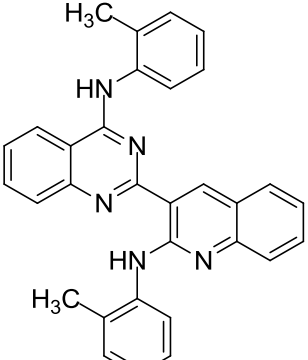
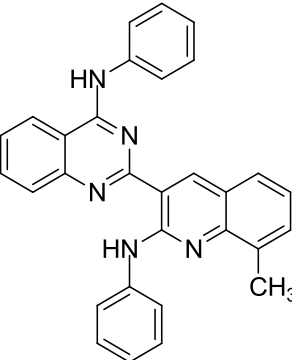
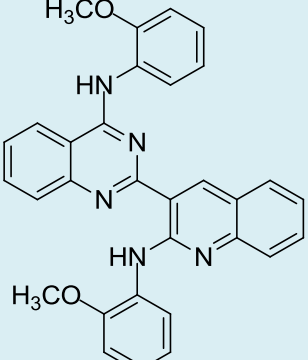
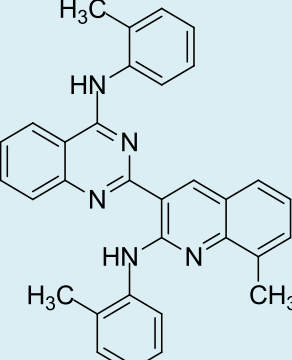
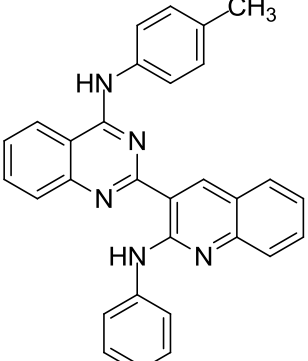
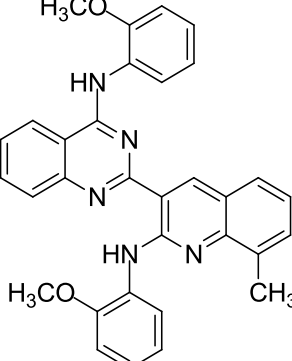


Tableau 8. Synthèse des N-hétéroaryl-2-(2-(hétéroarylamino)quinolin-3-yl)quinazolin-4-amines

N°	Produit	Rdt (%)	N°	Produit	Rdt (%)
57		84	61		79
58		85	62		82
59		90	63		86
60		83	64		88

L'analyse spectrale en RMN ^1H et RMN ^{13}C , ainsi que l'utilisation des techniques de la RMN bidimensionnelle (2D) à haut champ (HMBC, HSQC), nous ont permis d'établir les structures des composés **57-64**.

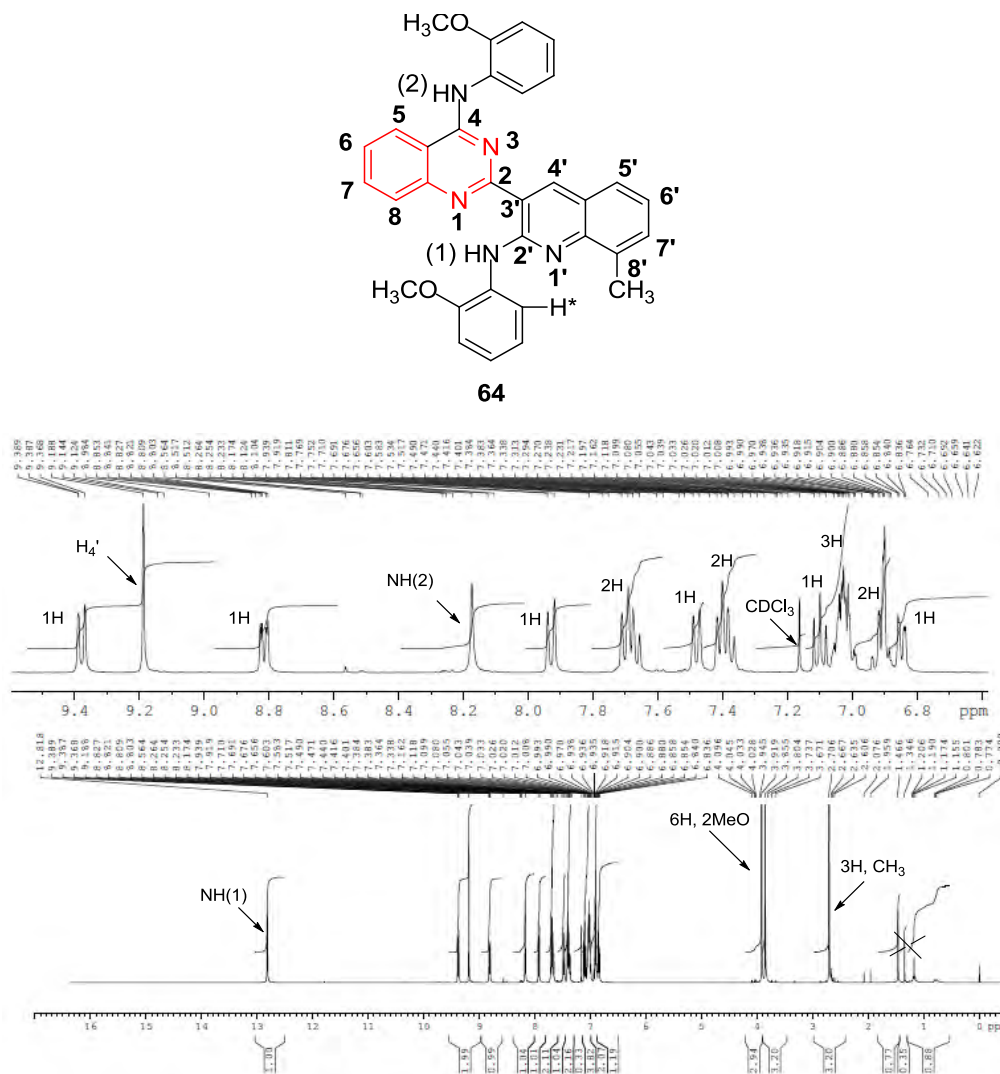


Figure 2.17. Spectre RMN ^1H du composé **64**

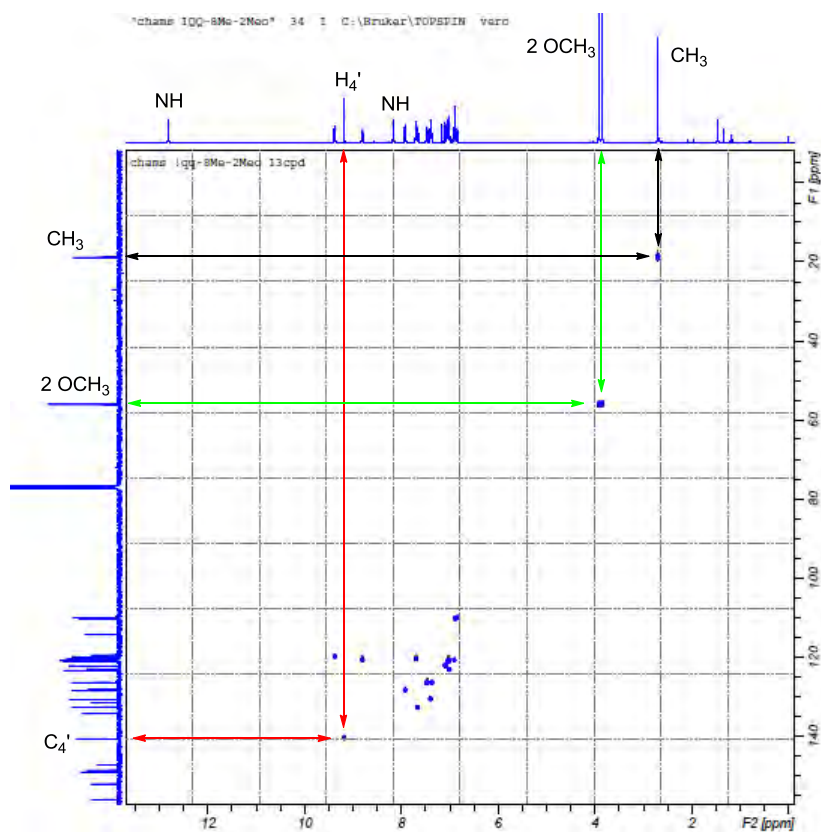


Figure 2.18. Spectre HSQC du composé **64** présentant les principales corrélations $1J_{\text{C,H}}$

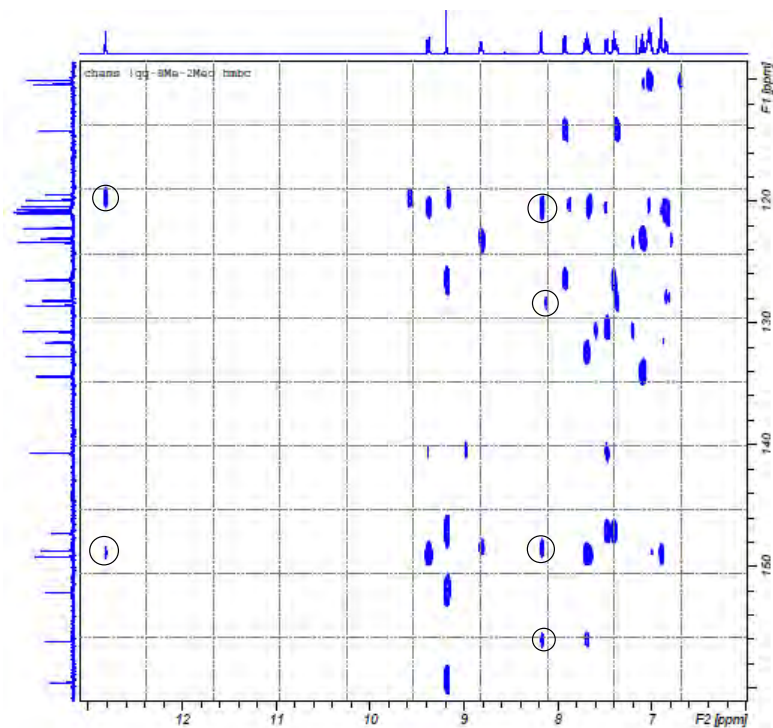


Figure 2.19. Spectre HMBC du composé **64**

Tableau 9. Données de la RMN ^1H , HSQC, HMBC du composé **64**

N°	RMN ^1H	HSQC	HMBC
1	12.81	-	119.9, 148.7
2	9.38	119.9	120.4, 131.6, 140.7, 148.7
3	9.18	140.7	119.4, 126.5, 126.4, 147.3, 152.1, 159.5
4	8.83	120.9	123.4, 148.7
5	8.17	-	120.4, 148.7
6	7.93	128.5	114.2, 120.5, 136.4
7	7.75	120.4	149.2, 132.7
8	7.75	132.7	149.2, 120.4

Les données des spectres de la RMN ^1H , HSQC et HMBC sont réunies dans le tableau ci-dessus. Les informations que nous avons pu tirer sont les suivantes :

- Les signaux en 12.81 et 8.17 ppm ne sont pas portés par des carbones car ils ne donnent aucune tache de corrélation sur le spectre HSQC, ce sont alors les deux fonctions amines.
- Le signal qui résonne à 9.18 ppm correspond au proton H-4' (signal singulet), est lié au carbone qui résonne à 140.7 ppm (d'après la HSQC).
- le proton qui résonne à 9.38 ppm porté par le carbone 119.9 ppm (d'après la HSQC) et correspond au proton H* car il donne un *dd* très déblindé en RMN ^1H .
- Le signal qui résonne à 12.81 correspond au NH-1 (d'après la HMBC), car il se corréle avec le carbone 119.9 donc le NH-1 est le plus déblindé.

Les résultats que nous avons tirés des spectres RMN ^1H , HSQC et HMBC, ils peuvent être affirmés par la possibilité d'une formation de liaison hydrogène entre le NH-1 et le N-1 en formant un cycle à six stables qui rend le proton porté par l'atome d'azote NH-1 plus acide.

V Evaluation biologique des composés hybrides quinazoline-quinoléine

V.1 Le paludisme

Le paludisme est la plus fréquente des infections parasitaires observées dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en décembre 2015, que 214 millions de personnes souffraient de cette pathologie, et qu'environ 438 000 personnes en étaient décédées¹⁵⁶ Ainsi en 2015 et toujours selon l'OMS, le paludisme continuait à avoir des

¹⁵⁶ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>

conséquences horribles sur la santé de millions de personnes à travers le monde, avec 3,2 milliards étaient exposées au risque de contracter le paludisme dans 97 pays, essentiellement en voie de développement (Figure 2.20) L'Afrique intertropicale regroupe le plus grand nombre de cas et 90% des décès recensés. L'Asie, l'Amérique latine et, dans une moindre mesure, le Moyen-Orient sont également affectés.

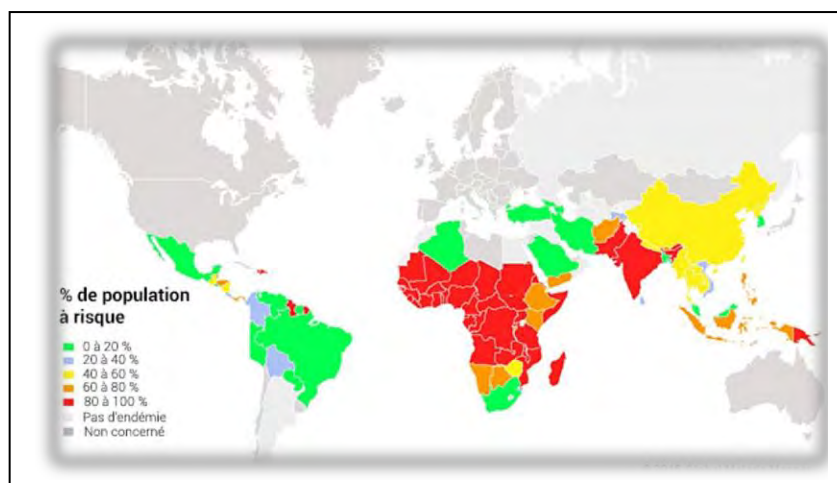


Figure 2.20. Pays et territoires affectés par le paludisme en 2015 (OMS).

Dans les régions endémiques, les populations les plus vulnérables sont les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes : deux groupes présentant une immunité faible ou réduite à cette maladie. Cette infection parasitaire se caractérise par des épisodes fébriles aigus. Les symptômes apparaissent 7 à 15 jours après une piqûre de moustique infectant. Les premiers symptômes, non spécifiques, incluent une fièvre, des maux de tête, des frissons et des vomissements. Sans prise en charge, des défaillances multi-organes, incluant notamment une anémie sévère et une détresse respiratoire, peuvent se développer rapidement, en particulier chez les enfants. Le neuropaludisme, également appelé « accès palustre perniciosus » se manifeste par un coma d'apparition progressive, parfois accompagné de convulsions et de troubles neurologiques. Il représente la complication la plus grave de cette pathologie.

V.2 Evaluation de l'activité antiplasmodiale

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche de nouvelles molécules à activité antiprotozoaire potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs.¹⁵⁷

¹⁵⁷ Kieffer, C. Thèse de Doctorat ès-Sciences 2014.

Dans ce contexte, nous avons procédé à l'évaluation préliminaire de l'activité anti-malarique de quelques composés originaux que nous avons préparés (figure 2.21), et sélectionnés arbitrairement vis-à-vis le *Plasmodium falciparum*.

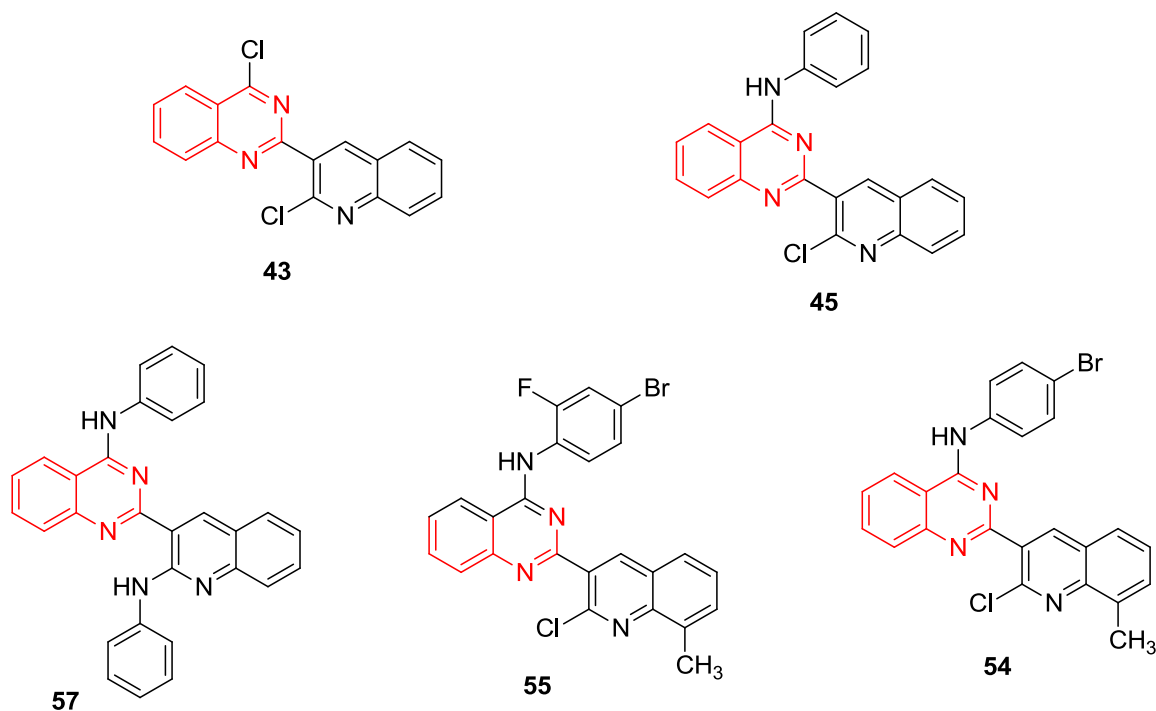
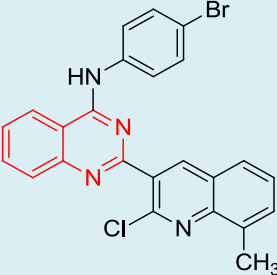
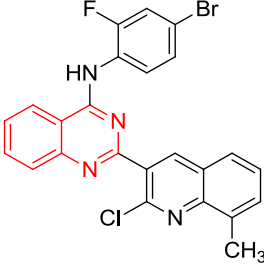
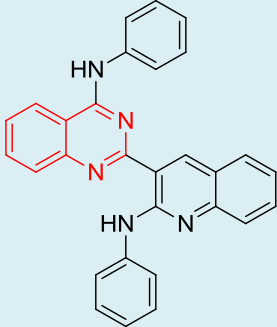
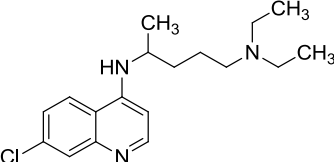


Figure 2.21 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation anti-malarique

Les résultats obtenus ont montré que le produit **54** possède une très bonne activité par rapport aux autres produits testés (Tableau 9).

N°	Produit	IC ₅₀ (μmol/l)
43		NA
45		4.916

54		0.421
55		3.564
57		NA
Chloroquine		0.005

V.3 Conclusion

En conclusion, nous avons adapté des séries de réaction pour obtenir 20 nouveaux 4-amino-quinazoline-quinoléines **45-64**. Cette méthode nous a permis d'accéder rapidement à de nombreux nouveaux analogues hétérocycliques de la chloroquine. Ceux-ci sont testés par une équipe de biologie pour leur potentiel en tant qu'agents antiplasmodiaux. Les résultats de cette étude ont montré que le produit **54** possède une bonne activité anti-malarique par rapport aux produits testés.

L'ensemble de ces résultats sera prochainement l'objet d'une publication dans une revue scientifique de spécialité.

Partie expérimentale II

V.3.1 Préparation de 2-aryl-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (18-34):

V.3.1.1 Procédure générale

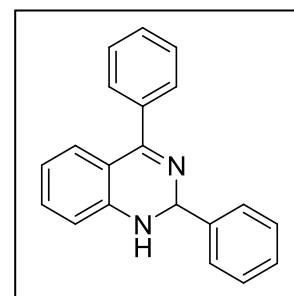
Un mélange d'aldéhyde (1 mmol), 2-aminobenzophénone (1 mmol), l'acétate d'ammonium (2 mmol) et du diméthylaminopyridine (DMAP) (0.2 mmol) dans 5 mL d'éthanol absolu sont agités pendant 1-4 h à 40 °C (voir tableau 2), ensuite le mélange réactionnel est versé sur la glace pillée avec agitation magnétique pendant quelques minutes afin de faire précipiter le produit. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau et purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle si nécessaire.

2-Phényl-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (18)

Rendement: 84%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 94-96 °C (lit. : 95-97 °C)¹⁵⁸



FT-IR ν_{max} (KBr): 3267; 2317; 1608; 1558; 1437; 1336; 1152; 747; 690 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,66-7,59 (m; 4H; arom.); 7,48-7,41 (m; 6H; arom.); 7,30 (td; $J = 7,7$; 1,5 Hz; 1H; arom.); 7,21 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H, arom.); 6,73 (td, $J = 7,6$ Hz; 1,0 Hz, 1H, arom.); 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 5.97 (s, 1H, CH); 4,30 (br s; 1H; NH).

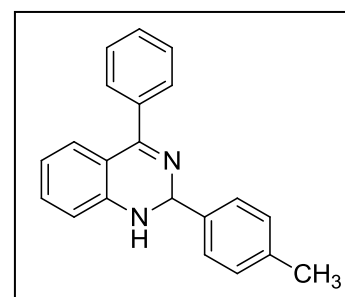
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 165,9; 147,0; 142,7; 138,3; 132,9; 129,5; 129,3; 129,0; 128,8; 128,5; 128,2; 127,5; 120,3; 118,4; 118,0; 114,3; 72,8.

2-(4-Méthylphényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (19)

Rendement: 91%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 122-124 °C (lit. : 127-129 °C)¹⁵⁸



¹⁵⁸Rupam, S.; Dipak, P. *Green Chem.* **2011**, *13*, 718.

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3387; 1612; 1543; 1477; 1335; 1242; 1026; 752; 698 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,64-7,59 (m; 2H; arom.); 7,51 (d; $J = 8,0$ Hz, 2H, arom.); 7,47-7,41 (m; 3H; arom.); 7,30-7,18 (m; 4H; arom.); 6,74 (td; $J = 7,6; 1,0$ Hz, 1H, arom.); 6,68 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 5,94 (s; 1H; CH); 4,30 (br s; 1H; NH); 2,38 (s; 3H; CH_3).

RMN ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 165,6; 146,9; 139,7; 138,2; 132,7; 130,2; 129,9; 129,3; 129,2; 128,7; 127,2; 118,2; 117,9; 114,3; 72,4; 21,2.

2-(2-Méthoxyphényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (20)

Rendement: 91%

Aspect: Gomme jaune

Point de fusion: huile

Microanalyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

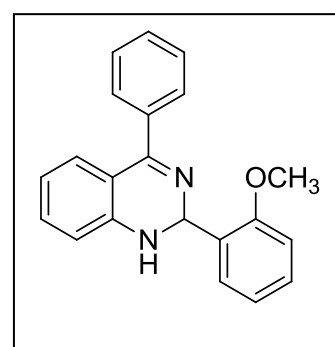
- Calculée: C = 80,23 ; H = 5,77 ; N = 8,91

- Trouvée: C = 80,88 ; H = 5,85 ; N = 8,77

HRMS (EI^+):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 314,1419

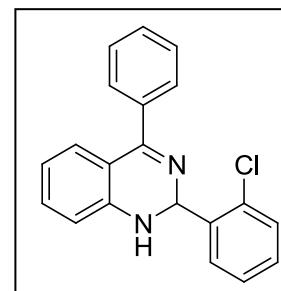
- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 314,1364



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3387; 1608; 1547; 1477; 1242; 1026; 752; 698 cm^{-1} .

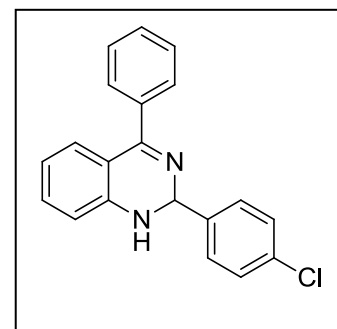
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,71-7,68 (m; 3H; arom.), 7,50-7,46 (m; 3H; arom.), 7,32 (td; $J = 7,8; 1,6$ Hz; 1H; arom.), 7,24-7,19 (m; 2H; arom.), 7,03-6,96 (m; 2H; arom.), 6,69 (td; $J = 7,6; 1,2$ Hz; 1H; arom.), 6,62 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H; arom.), 6,44 (s; 1H; CH); 4,73 (br s; 1H; NH); 3,94 (s; 3H; CH_3).

RMN ^{13}C (62.5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,5; 156,6; 147,3; 138,4; 132,6; 130,2; 123,0; 129,4; 129,2; 129,1; 128,9; 128,7; 128,6; 128,1; 66,4; 55,7.

2-(2-Chlorophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (21)**Rendement:** 78%**Aspect:** Gomme jaune**Point de fusion:** huile (lit. : huile)¹⁵⁹**FT-IR ν_{\max} (KBr):** 3294; 2320, 1613, 1569, 1470, 1315, 1078, 754, 697 cm^{-1} .**RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** δ (ppm) 7,70-7,66 (m; 1H; arom.); 7,51-7,48 (m; 2H; arom.); 7,35-7,29 (m, 4H, arom.); 7,19-7,05 (m; 4H; arom.); 6,67-6,57 (m; 2H; arom.); 6,26 (s; 1H; CH); 4,95 (br s; 1H; NH).**RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3):** δ (ppm) 166,3; 146,9; 139,2; 137,8; 132,6; 132,3; 130,7; 129,2; 129,1; 128,9; 128,7; 128,4; 127,9; 126,9; 117,8; 117,1; 114,2; 68,6.**2-(4-Chlorophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (22)****Rendement:** 87%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 142-144 $^{\circ}\text{C}$ **Microanalyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$**

- Calculée : C = 75,35; H = 4,74; N = 8,78

- Trouvée : C = 75,75; H = 4,95; N = 9,50

HRMS (EI^+):- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 318.0924- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 318.0863**FT-IR ν_{\max} (KBr):** 3320; 2364; 1620; 1537; 1486; 1321; 1263; 1155; 1015; 964; 805; 741; 697 cm^{-1} .**RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3):** δ (ppm) 7,72-7,61 (m; 5H; arom.); 7,49-7,36 (m; 4H; arom.); 7,32-7,21 (m; 2H; arom.); 6,77 (td; $J = 8,0; 1,0$ Hz, 1H, arom.), 6,72 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,02 (s; 1H; CH); 4,38 (br s; 1H; NH).¹⁵⁹Rupam, S.; Dipak, P. *Green Chem.* 13, 2011, 718.

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 165,8; 146,9; 141,5; 141,4; 140,9; 138,1; 132,9; 130,2; 129,4; 129,3; 129,1; 128,1; 127,8; 127,5; 127,3; 127,2; 118,3; 117,9; 114,3; 72,4.

2-(4-Bromophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (23)

Rendement: 80%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 178-180 °C

Microanalyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Br}$

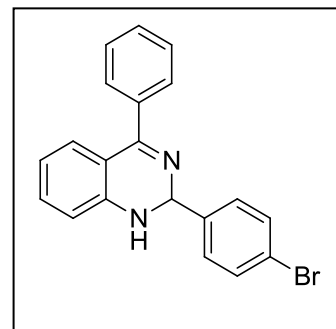
- Calculée: C = 66,13; H = 4,16; N = 7,71

- Trouvée: C = 66,83; H = 4,42; N = 8,01

HRMS (EI^+):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 362.0419

- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 362.0355



FT-IR ν_{max} (KBr): 3258; 2359; 1622; 1575; 1484; 1319; 1011; 740; 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,61-7,19 (m; 9H; arom.); 7,30 (td; $J = 7,7$; 1,5 Hz, 1H; arom.); 7,20 (d; $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,77 (td, $J = 7,6$; 1,0 Hz, 1H; arom.); 6,72 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,92 (s; 1H; CH); 4,29 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,6; 147,2; 142,1; 138,5; 133,5; 132,3; 130,1; 129,8; 129,7; 129,6; 128,8; 122,9; 119,1; 118,5; 114,9; 72,6.

2-(4-N,N-diméthylaminophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazolin-2-yl (24)

Rendement: 76%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 172-174 °C

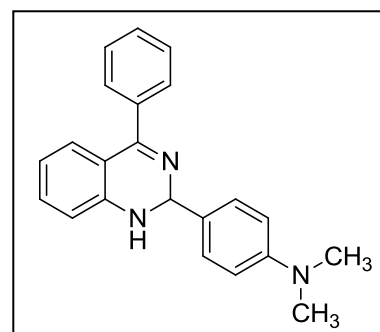
Microanalyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3$

- Calculée: C = 80,70 ; H = 6,46 ; N = 12,83

- Trouvée: C = 80,55 ; H = 6,94 ; N = 12,72

HRMS (EI^+):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 327.1735



- Valeur expérimentale $[M]^+$: 327.1685

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3294; 2320; 1613; 1594; 1486; 1345; 1168; 702; 671 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,63-7,60 (m; 2H; arom.); 7,50-7,43 (m; 5H; arom.), 7,30-7,18 (m; 2H; arom.), 6,79-6,70 (m; 3H; arom.), 6,67 (d; $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.), 5,89 (s; 1H; CH); 4,28 (br s; 1H; NH); 2,97 (s; 6H; 2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 165,9; 151,4; 147,6; 138,9; 133,2; 131,2; 129,9; 129,4; 128,6; 118,5; 114,7; 113,2; 72,9; 41,3; 31,6.

2-(Biphényl-4-yl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (25)

Rendement: 98%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 138-140 $^{\circ}\text{C}$

Microanalyse pour $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2$

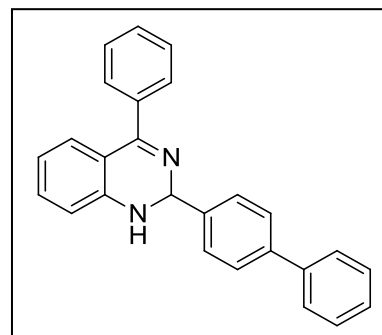
- Calculée: C = 86,64; H = 5,59; N = 7,77

- Trouvée: C = 86,63; H = 5,79; N = 8,04

HRMS (EI^+):

- Valeur théorique $[M]^+$: 360,1626

- Valeur expérimentale $[M]^+$: 360,1587



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3375, 1616, 1566, 1481, 1335, 1261, 1072, 752, 698 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,74-7,62 (m; 8H; arom.); 7,53-7,40 (m, 6H, arom.); 7,34-7,22 (m; 2H; arom.); 6,79 (td; $J = 7,6; 1,1$ Hz; 1H; arom.), 6,72 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 6,02 (s; 1H; CH); 4,39 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 165,9; 146,9; 141,6; 141,4; 140,9; 138,2; 132,9; 130,3; 129,5; 129,3; 129,0; 128,9; 128,7; 128,2; 127,9; 127,5; 127,4; 127,3; 119,9; 118,4; 117,9; 114,4; 72,5.

2-(4-Hydroxyphényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (26)

Rendement: 67%

Aspect: Solide orange

Point de fusion: 200-202 °C

Microanalyse pour C₂₆H₁₆N₂O

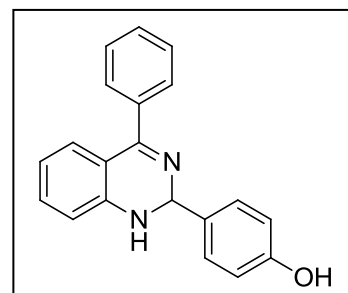
- Calculée: C = 79,98; H = 5,37; N = 9,33

- Trouvée: C = 79,39; H = 5,86; N = 9,35

HRMS (EI⁺):

- Valeur théorique [M]⁺ : 300,1263

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 300,1191



FT-IR ν_{max} (KBr) : 3287; 1605; 1551; 1474; 1331; 1246; 1161; 752; 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7,56-7,52 (m; 2H; arom.); 7,43-7,38 (m; 5H; arom.); 7,21 (td; $J=7,7$; 1,4 Hz; 1H; arom.); 7,09 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H; arom.); 6,85-6,73 (m; 3H; arom.); 6,64 (td; $J = 7,5$; 1,0 Hz; 1H; arom.); 5,82 (s; 1H; CH); 5,53 (br s; 1H; NH); 3,14 (br s; 1H; OH).

RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 164,7; 156,7; 147,0; 137,7; 133,2; 132,1; 128,6; 128,5; 128,3; 127,9; 127,9; 127,4; 116,6; 114,7; 113,8; 71,3.

2-(3-Iodophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (27)

Rendement: 86%

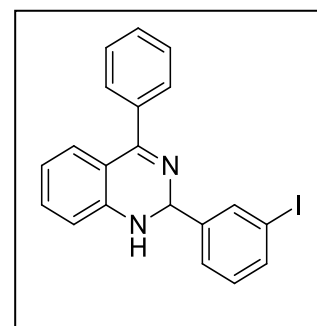
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 112-114°C

HRMS (EI⁺):

- Valeur théorique [M]⁺ : 410.0280

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 410.0218



FT-IR ν_{max} (KBr) 3234; 2318; 1610; 1539; 1486; 1336; 746; 694 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7,99 (s; 1H; arom.); 7,69 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 7.60-7.55 (m; 3H; arom.); 7,50-7,43 (m; 3H; arom.); 7,29 (t; $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 7,19 (d;

$J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 7,13 (t; $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 6,76 (t; $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 6,67 (d; $J = 8.0$ Hz; 1H; arom.); 5,84 (s; 1H; CH); 4,35 (br s; 1H; NH).

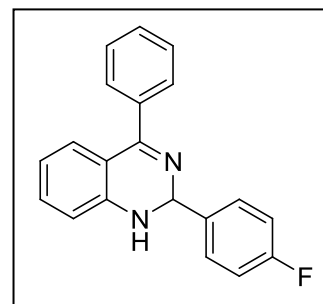
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,1; 146,6; 144,9; 138,0; 137,4; 136,5; 133,0; 130,4; 129,5; 129,1; 129,0; 128,6; 128,2; 126,8; 118,5; 114,4; 94,6; 72,0.

2-(4-Fluorophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (28)

Rendement: 80%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 126-128°C (lit. : 128-130 °C)



FT-IR ν_{max} (KBr) 3263; 1601; 1537; 1485; 1340; 1219; 1155; 741; 671; 530 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,60-7,56 (m; 4H; arom.); 7,46-7,44 (m; 3H; arom.); 7,28 (td; $J = 8,0$; 1,2 Hz; 1H; arom.); 7,20 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 7,09 (t; $J = 8,0$ Hz; 2H; arom.); 6,76 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 6,68 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 5,90 (s; 1H; CH); 4,37 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,1; 160,9; 146,9; 138,6; 138,1; 133,8; 132,9; 129,5; 129,3; 129,1; 128,3; 127,2; 118,5; 115,4; 114,4; 72,2.

2-(3-Nitrophényl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (29)

Rendement: 87%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 134-136°C

Microanalyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

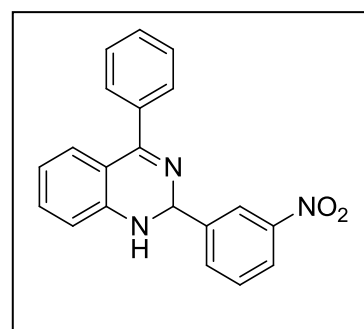
- Calculée: C = 72.94; H = 4.54; N = 12.76

- Trouvée: C = 72.57; H = 4.81; N = 12.84

HRMS (EI $^+$):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 329.1164

- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 329.1086



FT-IR ν_{max} (KBr): 3364; 1609; 1524; 1474; 1342; 748; 698 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,52 (m; 1H; arom.); 8,23 (m; 1H; arom.); 8,01 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H; arom.); 7,63-7,45 (m; 6H; arom.); 7,34 (td; $J = 7,7; 1,4$ Hz; 1H; arom.); 7,23 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,85-6,76 (m; 2H; arom.); 6,08 (s; 1H; CH); 4,38 (br s; 1H; NH).

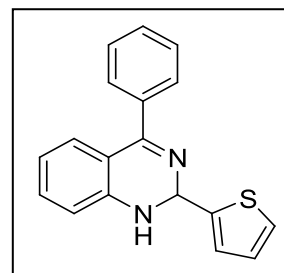
RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,6; 148,5; 146,4; 144,8; 137,9; 133,9; 133,3; 129,8; 129,3; 129,2; 128,4; 123,5; 122,7; 119,1; 118,1; 114,7; 71,9.

2-(2-Thienyl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (30)

Rendement: 68%

Aspect: Gomme marron

Point de fusion: huile (lit. : huile)¹⁶⁰



FT-IR ν_{max} (KBr): 3371; 1613; 1537; 1486; 1333; 1078; 754; 697 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 7,65-7,60 (m; 2H; arom.); 7,51-7,44 (m; 3H; arom.); 7,33-7,27 (m; 2H; arom.); 7,23-7,18 (m; 2H; arom.); 7,01 (dd; $J = 5; 3,5$ Hz; 1H, arom.); 6,77 (td; $J = 7,6; 1,1$ Hz; 1H; arom.); 6,72 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 6,42 (s; 1H; CH); 4,60 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,0; 146,4; 138,0; 133,9; 133,0; 130,3; 129,6; 129,4; 129,3; 129,0; 128,6; 127,3; 125,5; 125,0; 118,7; 114,8; 68,2.

2-(Quinoléin-4-yl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (31)

Rendement: 94%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 218-220°C

Microanalyse pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3$

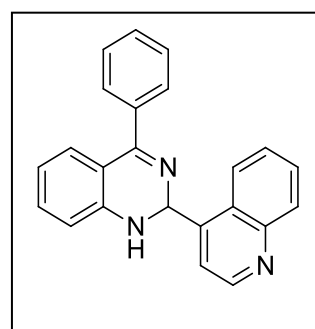
- Calculée: C = 82,36; H = 5,11; N = 12,53

- Trouvée: C = 82,32; H = 5,30; N = 13,07

HRMS (EI⁺):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 335,1422

- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 335,1381



¹⁶⁰Hoefnagel, A. J.; van Koningsveld, H.; van Meurs, F.; Peters, J. A.; Sinnema, A.; van Bekkum, H. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 6899.

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3282; 2358; 1607; 1563; 1467; 1346; 1149; 722; 671 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,91 (d; $J = 4,4$ Hz; 1H; arom.); 8,42 (d; $J = 8,0$ Hz, 1H, arom.), 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 7,76 (td; $J = 8,0$; 1,2Hz; 1H; arom.); 7,69 (d; $J = 4,4$ Hz; 1H; arom.) 7,65-7,57 (m; 3H; arom.); 7,47-7,41 (m; 3H; arom.); 7,34 (td; $J = 8,0$; 1,2 Hz; 1H; arom.); 7,25 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.) 6,83-6,78 (m; 2H; arom.); 6,66 (s; 1H; CH); 4,56 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 166,5; 150,4; 149,2; 146,7; 146,5; 137,8; 133,1; 130,2; 129,7; 129,3; 129,3; 129,2; 128,2; 128,2; 126,9; 126,0; 119,7; 118,8; 117,8; 114,5; 68,8.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (32)

Rendement: 85%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 182-184°C

Microanalyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Cl}$

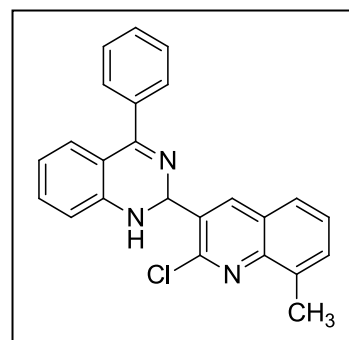
- Calculée: C = 75,09; H = 4,72; N = 10,94

- Trouvée: C = 75,18; H = 4,94; N = 11,37

HRMS (EI $^+$):

- Valeur théorique $[\text{M}]^+$: 383,1189

- Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 383,1130



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3329; 1605; 1551; 1470; 1315; 1080; 756; 698 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,52 (s; 1H; arom.); 7,74-7,41 (m; 8H; arom.); 7,34-7,26 (m; 2H; arom.); 6,83-6,74 (m; 2H; arom.); 6,48 (s; 1H; CH); 4,79 (br s; 1H; NH); 2,81 (s; 3H; CH_3).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 167,4; 148,2; 146,8; 146,6; 139,3; 138,0; 136,4; 133,2; 132,6; 130,9; 129,9; 129,3; 123,0; 128,4; 127,5; 127,1; 126,1; 120,4; 118,9; 117,9; 114,8; 68,8; 18,0.

2-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-4-phényl-1,2-dihydroquinazoline (33)

Rendement: 98%

Aspect: Gomme jaune

Point de fusion: huile

Microanalyse pour C₂₄H₁₈ClN₃O

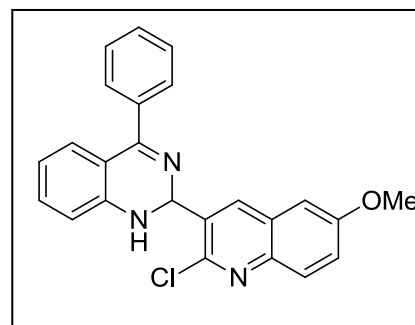
- Calculée: C = 72,08; H = 4,53; N = 10,50

- Trouvée: C = 72,38; H = 5,18; N = 10,42

HRMS (EI⁺):

- Valeur théorique [M]⁺ : 399,1138

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 399,1108



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3387; 1612; 1493; 1331; 1227; 756; 698 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 8,48 (s; 1H; arom.); 7,91 (d; $J = 9,2$; 1H; arom.); 7,71-7,69 (m; 2H; arom.); 7,53-7,50 (m; 3H; arom.); 7,37 (dd; $J = 9,2$; 2,4; 1H; arom.); 7,31-7,26 (m; 2H; arom.); 7,05 (s; 1H; arom.); 6,81-6,75 (m; 2H; arom.); 6,41 (s; 1H; CH); 4,80 (br s; 1H; NH); 3,88 (s; 3H; OCH₃).

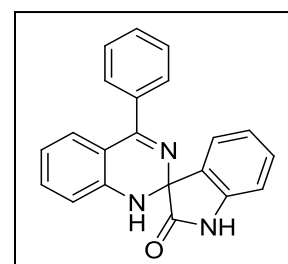
RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 167,2; 158,3; 146,7; 146,4; 143,4; 137,9; 137,7; 133,0; 129,8; 129,7; 129,4; 129,2; 128,7; 128,5; 128,0; 127,5; 127,2; 121,5; 117,8; 115,2; 104,9; 69,3; 55,2.

4'-Phényl-1'H-spiro[indoline-3,2'-quinazolin]-2-one (34)

Rendement: 78%

Aspect: Solide marron

Point de fusion: 144-146°C (lit. : 142-145 °C)¹⁶¹



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3279; 1728; 1612; 1558; 1470; 1335; 1188; 752; 694 cm⁻¹.

¹⁶¹Hoefnagel, A. J.; van Koningsveld, H.; van Meurs, F.; Peters, J. A.; Sinnema, A.; van Bekkum, H. *Tetrahedron*.49, **1993**, 6899.

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,78 (br s; 1H; NH) 7,57-7,15 (m; 9H; arom.); 6,96 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H; arom.); 6,80-6,72 (m; 2H; arom.); 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz; 1H; arom.); 4,63 (br s; 1H; NH).

RMN ^{13}C (62,5 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 177,3; 167,8; 144,7; 139,6; 137,7; 133,4; 132,6; 130,5; 129,7; 129,2; 128,3; 124,7; 123,4; 118,5; 118,7; 116,8; 114,7; 110,9.

V.3.2 Étude cristallographique

Le même appareillage, les mêmes programmes et autres logiciels que ceux décrits précédemment ont été utilisés. Les données collectées sont bien mentionnées dans les tableaux suivants :

V.3.2.1 Données cristallographiques du composé 25

Formule brute	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$
M_r (g mol^{-1})	318.79
Système cristalin, groupe d'espace	Monoclinic, $P2_1/c$
Température (K)	150
a, b, c (Å)	9.2563 (10), 10.6283 (11), 17.6230 (19)
β (°)	116.775 (7)
V (Å ³)	1547.8 (3)
Z	4
Radiation-type	Mo $K\alpha$
μ (mm^{-1})	0.25
Nombre de réflexions indépendantes observées et mesurées [$I > 2\sigma(I)$]	8914, 2724, 2462
R_{int}	0.027

V.3.2.2 Données cristallographiques du composé 32

Formule brute	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$
M_r (g mol^{-1})	383.86
Système cristalin, groupe d'espace	Monoclinic, $P2_1/c$
Température (K)	150
a, b, c (Å)	14.4553 (13), 8.7501 (9), 16.8630 (16)
β (°)	119.696 (6)

V (Å ³)	1852.8 (3)
Z	4
Radiation-type	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.22
Nombre de réflexions indépendantes observées et mesurées [$I > 2\sigma(I)$]	10282, 3276, 2894
R_{int}	0.027

V.3.3 Préparation des composés (35-40)

V.3.3.1 Procédure générale

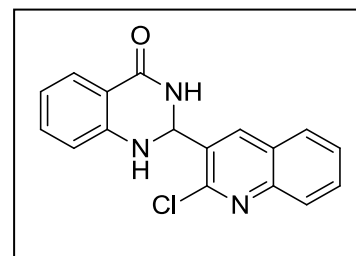
Dans un ballon de 100 mL, sont introduits (680 mg, 5 mmol) de 2-aminobenzamide et (5 mmol) du dérivé quinoléique correspondant avec (5 mmol) de K₂CO₃ dans 10 mL DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures (Le progrès de la réaction est suivi par CCM). Ensuite, le mélange est décomposé sur 100 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (35)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI⁺):

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 350.0276

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 350.0431

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H, -NH-CO), 8.04 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H, -NH).

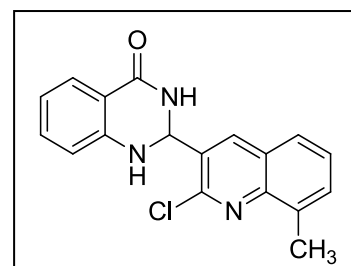
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 163.8 (-C=O), 149.9, 147.7, 147.1, 137.5, 133.2, 131.2, 130.6, 130.5, 127.4, 123.8, 117.7, 117.4, 114.7, 111.4, 111.2, 63.8.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (36)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C (lit. : 262 °C)¹⁶²



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.39 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H, -NH-CO), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.65 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7, 1H), 7.7.41 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*=7, 1.5 Hz, 1H), 6.81-6.67 (m, 2H), 6.60 (s, 1H) 6.25 (s_L, 1H, -NH), 2.66 (s, 3H, CH₃).

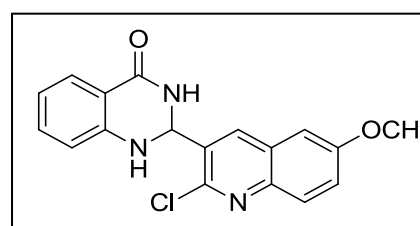
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 163.5 (-C=O), 146.1, 145.4, 136.6, 134.9, 132.8, 130.6, 130.1, 126.8, 126.3, 125.9, 125.0, 117.3, 114.0, 63.0, 44.1.

2-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (37)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI⁺):

- Valeur théorique [M+Na]⁺ : 262.0672

- Valeur expérimentale [M+Na]⁺ : 262.0629

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.55 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H, -NH-CO), 7.89 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H -CH), 6.79 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.76 (td, *J*=8, 1.6 Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H, -NH), 3.89 (s, 3H, -OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 158.0 (-C=O), 147.3, 145.8, 142.7, 136.6, 133.5, 132.0, 128.9, 128.1, 127.5, 123.7, 117.7, 114.8, 115.7, 106.3, 63.9, 55.7.

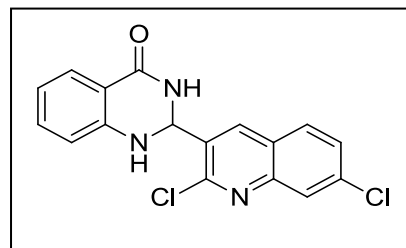
¹⁶² Roopan, S. M.; Nawaz Khan, F.; Jin, J. S.; Senthil Kumar, R. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 919.

2-(2,7-Dichloroquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (38)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI⁺):

- Valeur théorique [M+Na]⁺ : 366.0177

- Valeur expérimentale [M+Na]⁺ : 366.0155

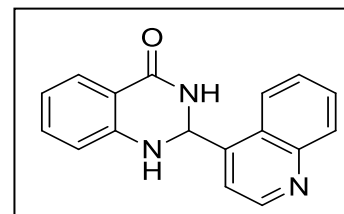
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.32 (td, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 6.27 (s, 1H)

2-(Quinoléin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (39)

Rendement: 80%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI⁺):

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 276,1137

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 276.1114

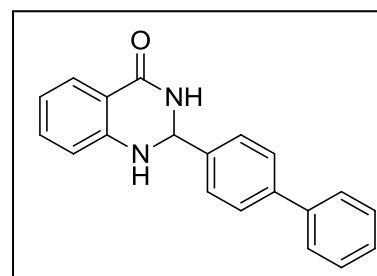
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.94 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.42 (br s, -NH-CO, 1H), 8.10 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H) 7.81 (td, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.59 (br s, 1H, -NH).

2-([1,1'-Biphényl]-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (40)

Rendement : >90%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion: 228-230 °C



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.35 (br s, 1H, -NH-CO), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.63 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (td, $J=7.6, 1.6$, 2H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.68 (td, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H, -NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 163.5 (-C=O), 147.8, 140.8, 140.3, 139.7, 133.3, 128.9, 127.5, 127.4, 127.3, 126.7, 126.6, 117.1, 115.0, 114.4, 66.2.

V.3.4 Préparation des composés (41-42)

V.3.4.1 Procédure générale

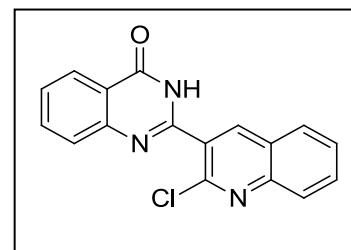
Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, un mélange de (2.72 g, 20 mmol) d'acide anthranilique et 20 mmol du dérivé quinoléique correspondant avec (2,76 g, 20 mmol) carbonate de potassium anhydre sont dissout dans 20 ml de DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures. Ensuite, (3,17 g, 25 mmol) de l'iode est ajouté et le mélange continuera le chauffage pendant 6 heures (Le progrès de la réaction est suivi par CCM). Après refroidissement, le mélange est versé sur 500 mL d'eau. Le précipité formé est filtré sur fritté, lavé avec l'eau (3×50 ml) et 100 ml d'une solution à 20% de thiosulfate de sodium afin d'éliminer les traces d'iode, suivie par un lavage à l'eau le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)quinazolin-4(3H)-one (41)

Rendement: 75%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI⁺): (pour C₁₇H₁₀ClN₃O)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 308,0591

- Valeur expérimentale $[M+H]^+$: 308,0598

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.68 (br s, 1H, -NH-CO), 8.83 (s, 1H), 8.23 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$, 1H), 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61 (td, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H).

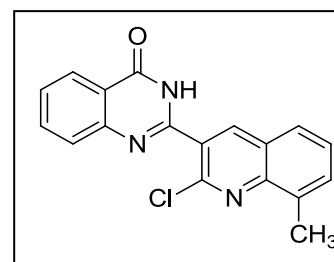
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 161.5 (-C=O), 151.2, 148.5, 147.0, 146.8, 140.4, 134.7, 132.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 126.0, 125.9, 121.3.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4(3H)-one (42)

Rendement: 80%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >260 °C



HRMS (ESI $^+$): (pour $C_{18}H_{12}ClN_3O$)

- Valeur théorique $[M+H]^+$: 322,0747

- Valeur expérimentale $[M+H]^+$: 322,0744

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.75 (br s, 1H, -NH-CO), 8.78 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$, 1H), 7.87 (td, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 162.1 (-C=O), 151.0, 148.7, 146.1, 146.0, 140.6, 135.6, 134.4, 131.9, 128.3, 127.7, 127.3, 127.0, 126.4, 126.1, 125.9, 121.3, 17.3.

V.3.5 Préparation des composés (43-44)

V.3.5.1 Procédure générale

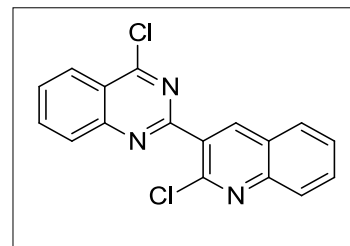
Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, 0,1 mol de quinazolin-4(3H)-one (**42-43**) est dissout dans 30 mL de $POCl_3$. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après élimination du solvant, le résidu est décomposé sur 100 mL d'eau glacée et neutralisée avec l'hydroxyde d'ammonium. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à masse constante. Un petit échantillon du produit est recristallisé dans l'éthanol. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

4-Chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazoline (43)

Rendement: 76%

Aspect: Solide jaune pale

Point de fusion: 172-174 °C



HRMS (ESI⁺): (pour C₁₇H₉Cl₂N₃)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 326,0252

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 326,0257

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.4, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97 (td, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (td, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H).

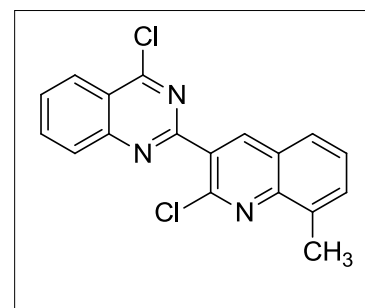
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.1, 151.4, 148.5, 147.7, 141.0, 135.4, 131.6, 131.1, 129.5, 129.0, 128.5, 128.2, 127.5, 126.7, 125.9, 122.4.

4-Chloro-2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazoline (44)

Rendement: 73%

Aspect: Solide jaune pale

Point de fusion: 132-134 °C



HRMS (ESI⁺): (pour C₁₈H₁₁Cl₂N₃)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 340.0408

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 340.0418

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.61 (s, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.4, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.4, 159.4, 151.4, 147.3, 146.9, 141.2, 136.7, 135.3, 131.6, 130.5, 129.3, 129.1, 127.2, 126.1, 125.9, 122.4, 17.8.

V.3.6 Préparation des composés (45-64)

V.3.6.1 Procédure générale

Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant, 0,5 mmol (1 éq.) 4-chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazoline (**43-44**) sont dissous dans 10 mL de DMF. On n'ajoute goutte à goutte 0,5 mmol (1,1 éq.) de l'amine aromatique dans le cas des produits (**45-56**) et (2,2 éq.) dans le cas des composés (**57-64**), dissous dans 5 mL de DMF et une goutte d'HCl à 1N. Après 1-3 heures d'agitation à température ambiante (Le progrès de la réaction est suivi par CCM), on ajoute de l'eau en quantité suffisante pour dissoudre les sels, si un précipité se forme il est filtré sous vide. Le produit est séché et recristalliser dans l'éthanol. Si aucun précipité n'apparaît le produit est extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le produit est purifié par colonne de gel de silice en éluant avec un mélange EtOAc / cyclohexane (1/9).

2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-N-phénylquinazolin-4-amine (**45**)

Rendement: 71%

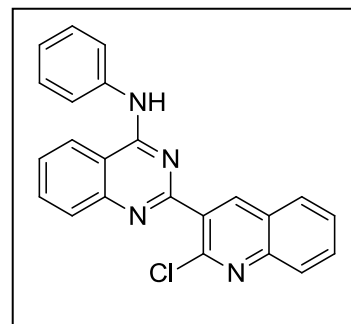
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 242-244 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₃H₁₅ClN₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 383.1063

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 383.1055



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.39 (s, 1H), 7.98-7.81 (m, 4H), 7.77 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4, 1H), 7.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 3H), 7.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=7.2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.0, 158.0, 157.1, 151.1, 147.6, 141.1, 138.8, 133.1, 130.1, 129.1, 128.0, 126.4, 124.9, 123.9, 123.8, 122.5, 120.3, 113.3.

2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-N-(*o*-tolyl)quinazolin-4-amine (46)

Rendement: 75%

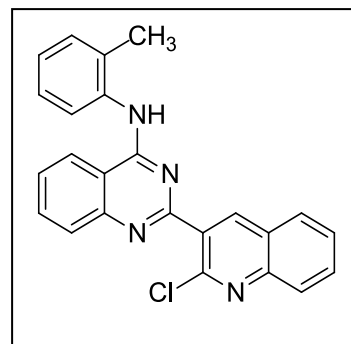
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 192-194 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₄H₁₇ClN₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 397.1220

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 397.1220



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.77 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.15 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H) 2.45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.4, 157.7, 150.6, 148.9, 147.4, 140.1, 136.3, 133.3, 130.8, 130.6, 129.9, 129.4, 128.3, 128.1, 127.1, 126.9, 126.0, 125.4, 124.1, 120.4, 113.8, 18.1.

N-(4-Chloro-2-méthylphényl)-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (47)

Rendement: 66%

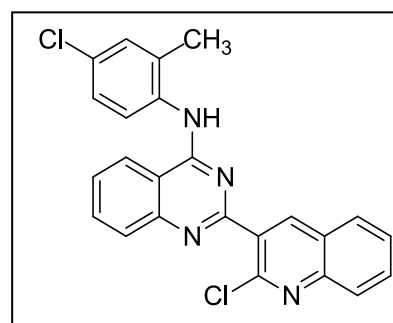
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 224-226 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₄H₁₆Cl₂N₄)

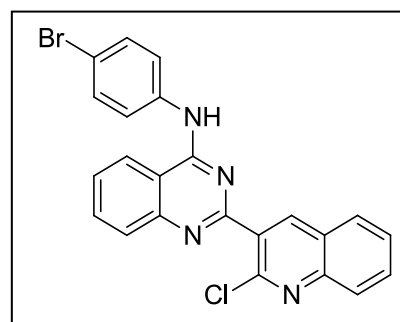
- Valeur théorique [M+H]⁺ : 431.0830

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 431.0841



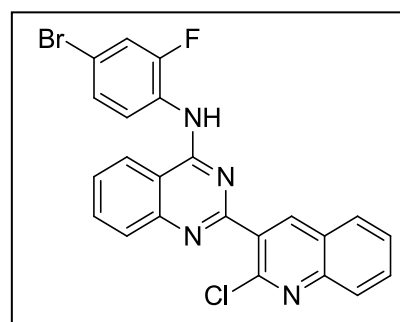
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.79 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 2.43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.3, 157.6, 150.7, 148.7, 147.4, 140.1, 134.8, 133.4, 133.1, 131.8, 130.9, 130.4, 129.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.9, 125.5, 120.2, 113.7, 17.9.

N-(4-Bromophényl)-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (48)**Rendement:** 70%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** >250 °C**HRMS (ESI⁺):** (pour C₂₃H₁₄BrClN₄)- Valeur théorique [M+H]⁺ : 463.0148- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 463.0159

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.83 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 2H), 7.80 (td, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.1, 156.9, 150.5, 148.7, 147.5, 140.2, 137.2, 133.5, 133.0, 132.0, 131.1, 129.4, 128.4, 128.0, 127.3, 126.9, 122.9, 120.2, 117.1, 113.6.

N-(4-bromo-2-fluorophényl)-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (49)**Rendement:** 67%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 226-228 °C**HRMS (ESI⁺):** (pour C₂₄H₁₃BrClFN₄)- Valeur théorique [M+Na]⁺ : 502.9894- Valeur expérimentale [M+Na]⁺ : 502.9890

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.89 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.96-7.89 (s, 2H), 7.84-7.80 (s, 2H), 7.71 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.9, 156.5, 150.6, 148.6, 140.3, 133.6, 133.0, 129.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127.3, 126.9, 126.2, 126.1, 123.8, 120.2, 118.4, 118.2, 115.4, 113.8.

2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-N-(3,5-dichlorophényl)quinazolin-4-amine (50)

Rendement: 53%

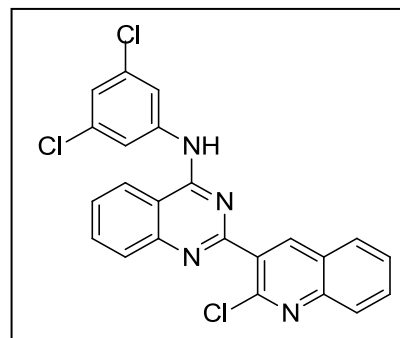
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₃H₁₃Cl₃N₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 451.0284

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 451.0302



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 8.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.91 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (td, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=2.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 164.2, 162.5, 155.5, 152.7, 151.9, 146.7, 145.9, 139.1, 139.0, 137.8, 136.9, 133.7, 133.5, 133.0, 132.8, 132.5, 131.8, 128.2, 127.8, 125.1, 118.9.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-N-phénylquinazolin-4-amine (51)

Rendement: 68%

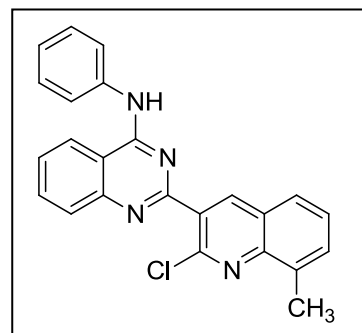
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 222-224 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₄H₁₇ClN₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 397,1220

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 397,1235



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.0, 1H), 7.94 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.90 (td, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.0, 158.0, 157.1, 151.1, 147.6, 141.1, 138.8, 133.1, 130.1, 129.1, 128.0, 126.4, 124.9, 123.9, 123.8, 122.5, 120.3, 113.3.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-N-(*o*-tolyl)quinazolin-4-amine (52)

Rendement: 72%

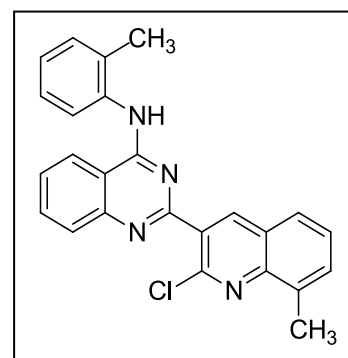
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 210-212 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₅H₁₉ClN₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 411,1376

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 411,1471



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (td, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.15 (t, *J*=8.4, 0.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.6, 146.7, 140.4, 136.5, 134.8, 133.4, 131.1, 130.6, 130.4, 129.6, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.0, 125.6, 120.3, 113.6, 19.6, 17.9, 17.8.

N-(4-Chloro-2-méthylphényl)-2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (53)

Rendement: 64%

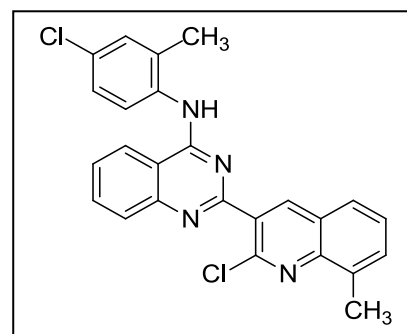
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 234-236 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₅H₁₈Cl₂N₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 445.0987

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 445.1067



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.55 (s, 1H) 8.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.91 (t, *J*=8.0, Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (td, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 2.83 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.5, 157.5, 147.5, 146.7, 141.4, 140.4, 136.5, 134.9, 133.4, 131.8, 131.0, 130.6, 130.3, 129.4, 127.2, 126.9, 126.7, 125.9, 125.5, 122.6, 120.2, 113.6, 18.0, 17.8.

N-(4-Bromophényl)-2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (54)

Rendement: 72%

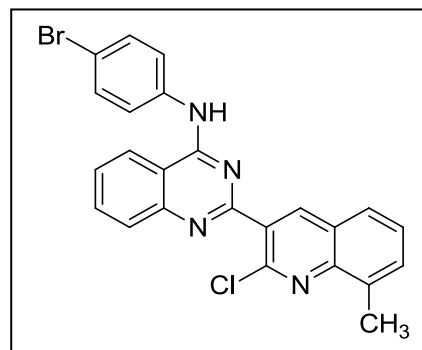
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 230-232 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477,0305

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.0389



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.0, 2.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 2.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.3, 156.9, 150.5, 147.5, 146.7, 140.5, 137.2, 136.5, 133.4, 132.7, 132.0, 131.1, 129.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.0, 122.8, 120.2, 117.0, 113.5, 17.9.

N-(4-bromo-2-fluorophényl)-2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (55)

Rendement: 63%

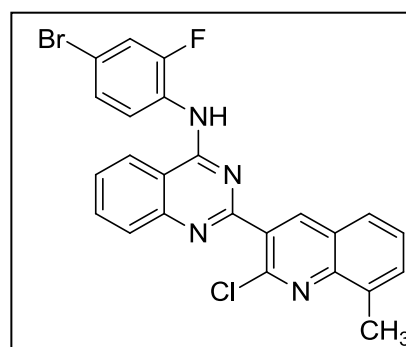
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 240-242 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495,0210

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495,0275



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.93 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

7.71 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 2.87 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.1, 156.5, 147.4, 146.7, 140.6, 136.5, 133.6, 131.2, 129.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.1, 127.0, 126.3, 126.2, 126.0, 123.9, 120.1, 118.4, 118.2, 115.5, 113.8, 17.8.

2-(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-N-(3,5-dichlorophényl)quinazolin-4-amine (56)

Rendement: 48%

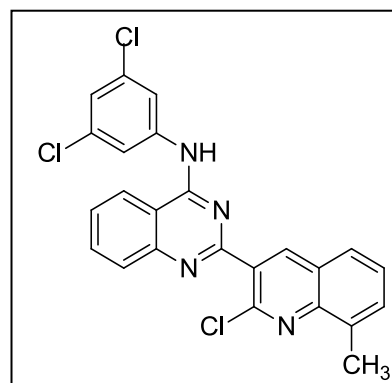
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 224-226 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₄H₁₅Cl₃N₄)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 466.0333

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 466.0354



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 4H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.1, 156.7, 150.8, 147.4, 146.8, 141.0, 140.0, 136.6, 135.3, 133.6, 132.3, 131.2, 129.6, 127.5, 127.0, 126.9, 126.0, 124.1, 120.0, 119.4, 113.5, 17.8.

N-Phényl-2-(2-(phénylamino)quinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (57)

Rendement: 84%

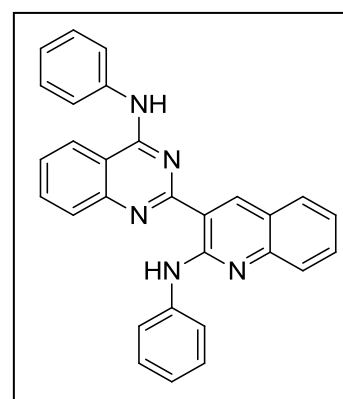
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: >250 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₉H₂₁N₅)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 440.1875

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 440.1924



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.75 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 4H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54

(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 156.7, 153.1, 149.1, 148.3, 141.3, 140.8, 138.0, 133.4, 130.8, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 126.8, 126.4, 124.9, 123.3, 122.6, 122.1, 121.6, 120.4, 119.7, 118.7, 113.5.

N-(*o*-Tolyl)-2-(2-(*o*-tolylamino)quinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (58)

Rendement: 85%

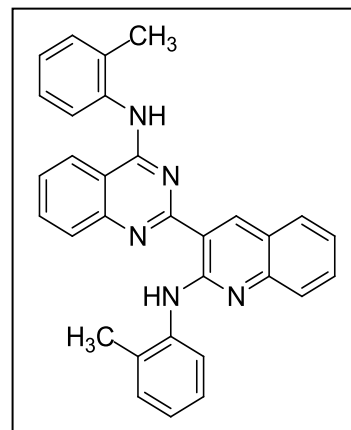
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 202-204 °C

HRMS (ESI $^+$): (pour $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.2188

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.2176



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.10 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.0$, 1H), 7.88 (td, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.88 (td, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.23 (m, 6H), 7.05 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.6, 157.3, 153.4, 149.4, 141.1, 139.4, 136.3, 133.4, 133.4, 131.5, 130.9, 130.7, 130.2, 128.8, 128.6, 128.3, 126.7, 126.6, 126.4, 126.2, 126.0, 124.9, 123.4, 122.5, 122.4, 122.2, 120.6, 119.2, 19.6, 18.2.

N-(2-Méthoxyphényl)-2-(2-((2-méthoxyphényl)amino)quinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (59)

Rendement: 90%

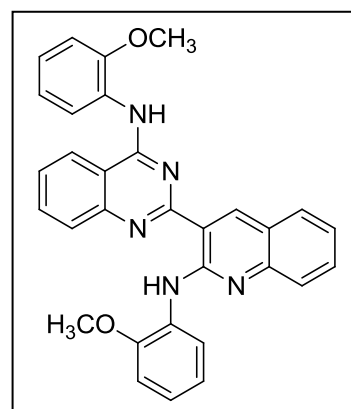
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 209-210 °C

HRMS (ESI $^+$): (pour $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2087

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2131



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.90 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.96 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 3H), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3).

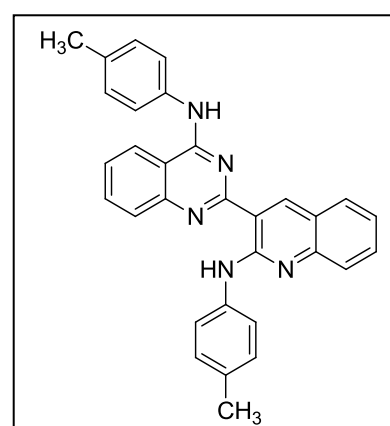
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5, 156.4, 153.0, 149.4, 149.3, 148.8, 140.5, 133.0, 130.7, 128.6, 128.5, 128.1, 126.7, 123.6, 123.3, 122.6, 121.2, 121.0, 120.9, 120.6, 120.1, 120.0, 114.3, 110.6, 110.2, 56.1, 56.0.

N-(*p*-Tolyl)-2-(2-(*p*-tolylamino)quinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (60)

Rendement: 87%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: >250 °C



RMN ^1H (400 MHz $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 12.80 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=7.6$, 1H), 7.84-7.77 (m, 5H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 158.4, 157.5, 152.5, 148.5, 147.5, 139.7, 138.3, 136.0, 133.8, 131.0, 130.2, 129.1, 129.0, 128.7, 127.5, 126.7, 125.7, 123.2, 122.8, 122.7, 119.3, 118.5, 113.7, 26.3, 20.6.

N-(4-Chloro-2-méthylphényl)-2-(2-((4-chloro-2-méthylphényl)amino)quinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (61)

Rendement: 79%

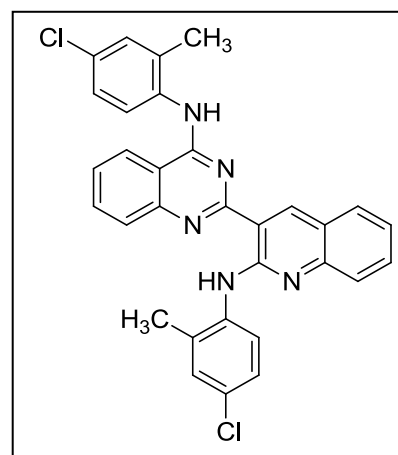
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: >250 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₃₁H₂₃Cl₂N₅)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 536.1409

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 536.1473



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.05 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.89 (td, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 157.2, 153.1, 149.4, 141.1, 137.9, 133.8, 133.4, 131.1, 131.0, 130.7, 130.5, 129.8, 128.6, 128.3, 126.9, 126.7, 126.3, 126.2, 126.1, 123.4, 123.2, 122.8, 120.5, 119.0, 113.5, 19.4, 18.1.

2-(8-Méthyl-2-(phénylamino)quinoléin-3-yl)-N-phénylquinazolin-4-amine (62)

Rendement: 82%

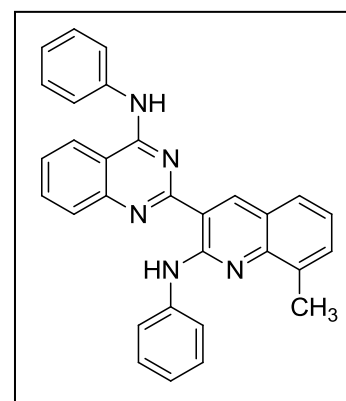
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 226-228 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₃₀H₂₃N₅)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 454.2032

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 454.2087



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.05 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (td, *J*=8.0, 1.2, 2H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.4, 156.7, 152.2, 149.2, 141.6, 141.0, 138.1, 134.3, 133.4, 131.0, 131.2, 129.1, 128.7, 128.6, 126.7, 126.6, 124.9, 123.1, 122.3, 122.1, 121.2, 120.4, 119.4, 118.3, 113.5, 106.0, 26.9.

2-(8-Méthyl-2-(*o*-tolylamino)quinoléin-3-yl)-N-(*o*-tolyl)quinazolin-4-amine (63)

Rendement: 86%

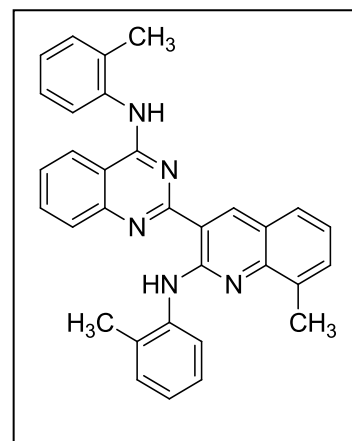
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 194-196 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.2345

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.2405



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.11 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=7.6$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.17 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H, CH_3), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.8, 157.1, 152.3, 149.5, 141.4, 139.8, 136.4, 134.4, 133.3, 131.2, 130.8, 130.0, 128.2, 127.8, 126.7, 126.5, 126.0, 125.8, 124.7, 123.2, 122.2, 121.8, 121.4, 120.5, 118.8, 113.7, 106.0, 19.9, 18.2, 18.1.

N-(2-Méthoxyphényl)-2-(2-((2-méthoxyphényl)amino)-8-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4-amine (64)

Rendement: 88%

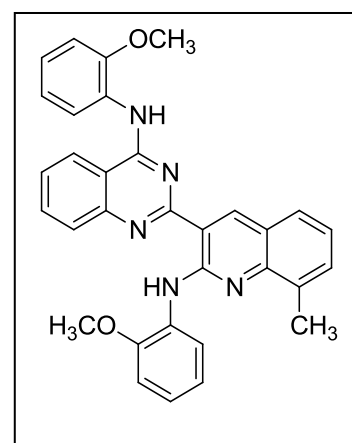
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 192-194 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.2243

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.2314



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.82 (s, 1H), 9.37 (d, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.81 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H, NH), 7.93 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.10 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06-6.88 (m, 5H), 7.10 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5, 156.1, 152.1, 149.2, 148.7, 147.3, 140.7, 134.4, 132.7, 131.6, 130.7, 130.7, 128.5, 127.1, 126.5, 126.4, 123.4, 123.0, 122.2, 121.0, 120.9, 120.7, 120.6, 120.4, 119.9, 119.4, 114.2, 110.4, 110.0, 56.0, 55.9, 18.7.

Chapitre III

Préparation des analogues hétérocycliques de la
Tacrine

I Introduction

Notre laboratoire a développé depuis de nombreuses années la synthèse d'hétérocycles polyfonctionnalisés via les réactions multicomposants. Afin d'étendre ces méthodologies, nous envisagerons de préparer des analogues hétérocycliques de l'antralinonitrile à base de pyranopyrazoles et de pyrimidines. La réaction très bien documentée entre l'anthranilonitrile et la cyclohexanone donne accès à la tétrahydroaminoacridine ou Tacrine, le premier médicament utilisé aux États-Unis pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.¹⁶³

En faisant réagir des analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile avec les cycloalcanones, nous pouvons avoir accès à des dérivés de la Tacrine (Figure 3.1). De même, les anthranilonitriles pourront nous servir comme précurseurs pour de nouvelles réactions donnant lieu à des molécules intéressantes au niveau des axes de recherche au laboratoire.

Dans la première partie de ce chapitre, nous développerons la synthèse d'analogues hétérocycliques des anthranilonitriles. Nous préparerons deux systèmes hétérocycliques différents à savoir les 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles et les 4-amino-2-(alkylthio)-6 phénylpyrimidine-5-carbonitriles.

Dans la deuxième partie, nous utiliserons ces nouvelles anthranilonitriles afin d'obtenir des analogues hétérocycliques inédits de la Tacrine (Figure 3.1). En 2004, ce médicament a été retiré du marché pour cause d'effets secondaires.¹⁶⁴ En synthétisant des analogues hétérocycliques de cette molécule, nous souhaitons avoir la même activité que la Tacrine tout en évitant les effets secondaires.

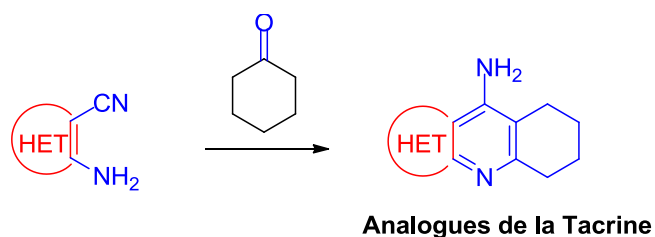


Figure 3.1.

Les nouvelles molécules que nous synthétiserons seront ensuite évaluées par une approche *in-silico* à l'aide de l'Autodock vina. La présentation des résultats *in-silico* constituera la troisième partie de ce chapitre.

¹⁶³Romero, A.; Cacabelos, R.; Oset-Gasque, M. J.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1916.

¹⁶⁴Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F.J. *Pharm.Clin.* **1997**, *16*, 183.

Partie I

Préparation des analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile

I.1 Préparation des 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles substitués

I.1.1 Bibliographie

Ces dernières années, l'intérêt aux composés contenant le noyau pyranopyrazole n'a cessé de grandir grâce à leurs profils biologiques forts intéressants. Par exemple, certains dérivés sont utilisés comme des inhibiteurs de la kinase Chk1¹⁶⁵ ou comme agent anticancéreux,¹⁶⁶ tandis que d'autres possèdent des propriétés analgésiques,¹⁶⁷ anti-inflammatoires¹⁶⁸ et antimicrobiennes.¹⁶⁹

La première dihydropyrano[2,3-c]pyrazole synthétisée était en 1973 par Junek et Aigner, en utilisant la condensation de la pyrazolin-5-one avec le tétracyanoéthène en présence de la triméthylamine.¹⁷⁰ Cela a été suivi par Otto et *al* en 1974,¹⁷¹ qui ont décrit la synthèse à deux composants des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles à partir de 4-arylidène-1-phényl-1H-pyrazol-5-ones et de malononitrile catalysée par une base.

Par la suite, de nombreuses réactions à trois composants (3CR) ont été largement évoquées dans la littérature en utilisant des aldéhydes ou des cétones avec du malononitrile et des pyrazolin-5-ones en présence de divers catalyseurs basiques tel que la triéthylamine¹⁷², la triéthanolamine,¹⁷³ la pipéridine,¹⁷⁴ la N-méthylmorpholine¹⁷⁵ et aussi la D, L-proline¹⁷⁶ et les nanoparticules de MgO,¹⁷⁷ la SiO₂-NaHCO₃(SSC)¹⁷⁸ ainsi que d'autres méthodes.

¹⁶⁵Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, A. G. S.; Surgenor, A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4792.

¹⁶⁶Wang, J. L.; Liu, D.; Zheng, Z. J.; Shan, S.; Han, X.; Srinivasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2000**, *97*, 7124.

¹⁶⁷Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Nakamura, H. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 539.

¹⁶⁸Zaki, M. E. A.; Soliman, H. A.; Hiekal, O. A.; Rashad, A. E. Z. *Naturforsch. C.* **2006**, *61*, 1.

¹⁶⁹(a) Mistry, P. T.; Kamdar, N. R.; Haveliwala, D. D.; Patel, S. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 349; (b) Mandour, A. H.; El-Sawy, E. R.; Ebaid, M. S.; Hassan, S. M. *Acta Pharm.* **2012**, *62*, 15.

¹⁷⁰Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 914.

¹⁷¹Otto, H. H. *Arch. Pharm.* **1974**, *307*, 444.

¹⁷²Shestopalov, A. M.; Emel'yanova, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Niazimbetova, Z. I.; Evans, D. H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7491.

¹⁷³Redkin, R. G.; Shemchuk, L. A.; Chernykh, V. P.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11444.

¹⁷⁴Kathrotiya, H. G.; Patel, R. G.; Patel, M. P. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 983.

¹⁷⁵Lehmann, F.; Holm, M.; Laufer, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 364.

¹⁷⁶Guo, S.-B.; Wang, S.-X.; Li, J.-T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2111.

¹⁷⁷Sheibani, H.; Babaie, M. *Synth. Commun.* **2009**, *40*, 257.

¹⁷⁸Eskandari, K.; Karami, B.; Khodabakhshi, S. *Catal. Commun.* **2014**, *54*, 124.

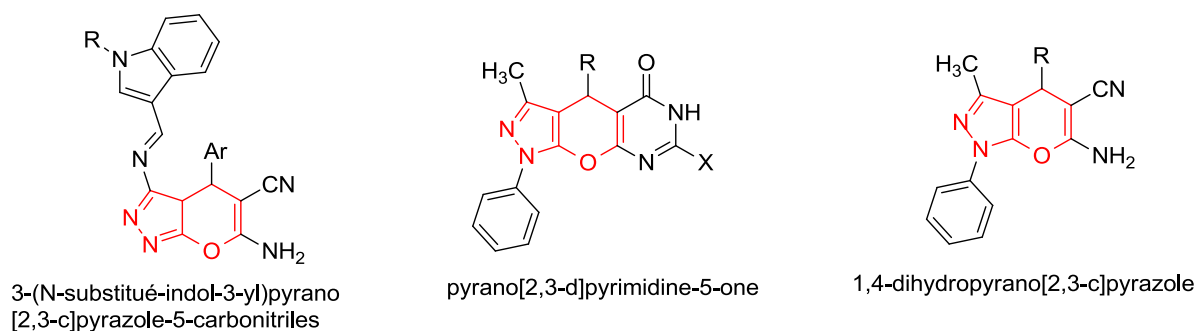
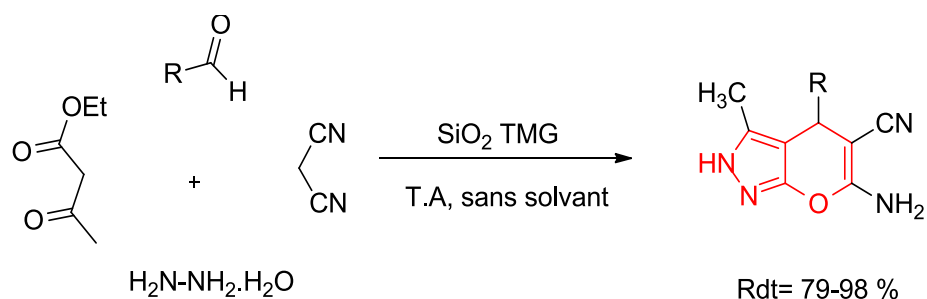


Figure 3.2. Quelques exemples des molécules à base de pyranopyrazole ayant des activités biologiques.

Récemment, plusieurs méthodes à quatre composants (4CR) ont été décrites pour synthétiser les 6-amino-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles. La méthode générale consiste à faire la condensation entre des aldéhydes, des β -cétoesters, le malononitrile et l'hydrazine sous de multiples conditions réactionnelles. Parmi celles-ci on peut citer :

Amol B. Atar et *al.*¹⁷⁹ ont décrit une stratégie de synthèse de diverses 6-amino-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles en « one pot » à partir de l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrazine hydratée, des aldéhydes et de malononitrile avec la silice tétraméthylguanidine comme catalyseur hétérogène utilisé pour la première fois.



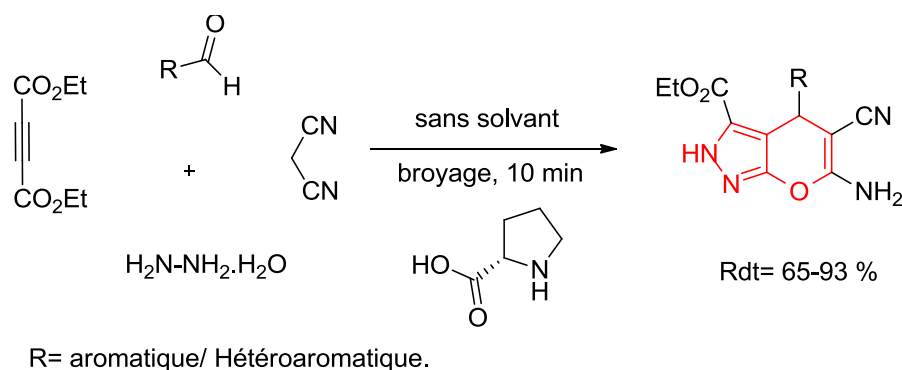
R= aromatique/ Hétéroaromatique/ Aliphatique

Schéma 3.1

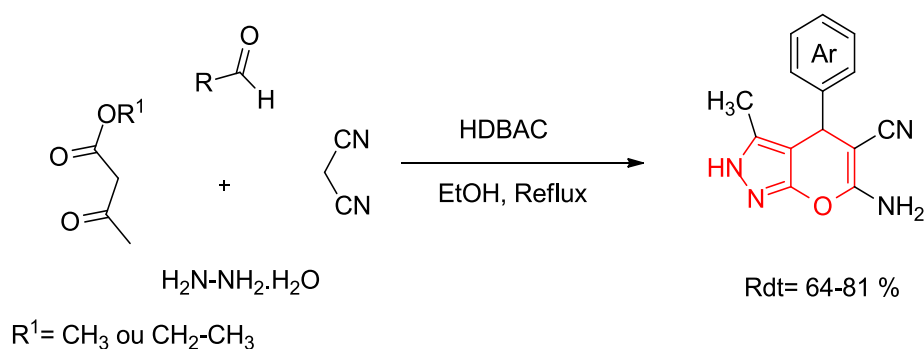
Ambethkar. S et *al.*¹⁸⁰ ont mis au point un protocole en « one pot » pour la synthèse des dérivés dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles. En absence de solvant et à l'aide du broyage, cette méthode emploie du DEAD au lieu de l'acétoacétate d'éthyle ainsi que la L-proline comme catalyseur.

¹⁷⁹ Atar, A.B.; Kim, J.T.; Lim, K.T.; Jeong, Y.T. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2679.

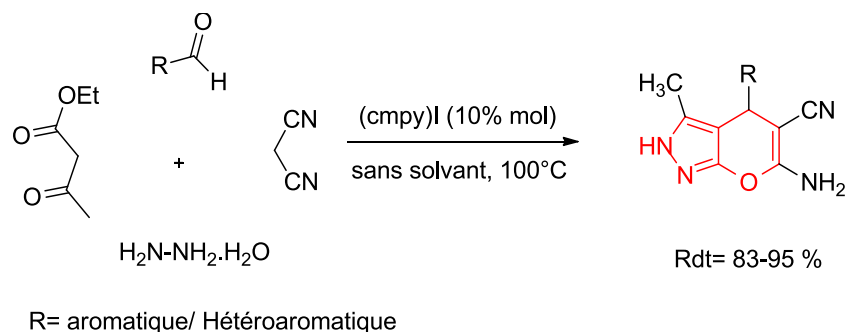
¹⁸⁰ Ambethkar, S.; Padmini, V.; Bhuvanesh, N. *Journal of Advanced Research.* Elsevier **2014**. (doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2014.11.011)

**Schéma 3.2**

Ablajan K. et *al.*¹⁸¹ ont synthétisé une série de 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyranopyrazole-5-carbonitriles par une réaction en « one pot » à quatre composants entre l'acétoacétate de méthyle (ou d'éthyle), l'hydrazine hydratée, des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques et le malononitrile en présence de HDBAC comme catalyseur de transfert de phase.

**Schéma 3.3**

Moosavi-Zare A. R. et *al.*¹⁸² ont rapporté la synthèse des 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyranopyrazole-5-carbonitriles en présence de 1-(carboxyméthyl)pyridinium comme un catalyseur recyclable. Cette méthode présente certains avantages, entre autres le respect des principaux critères de la chimie dite « verte ».

**Schéma 3.4**

¹⁸¹Ablajan, K.; Liju, W.; Tuoheti, A.; Kelimu, Y. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 639.

¹⁸²Moosavi-Zarea, A. R.; Zolfigol, M. A.; Salehi-Moratab, R.; Noroozizadeh, E.J. *Mol. Cat.A: Chem.* **2016**, 415, 144.

I.2 Résultats expérimentaux

Nous avons entamer notre étude par la synthèse des 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles selon le schéma rétro-synthétique suivant

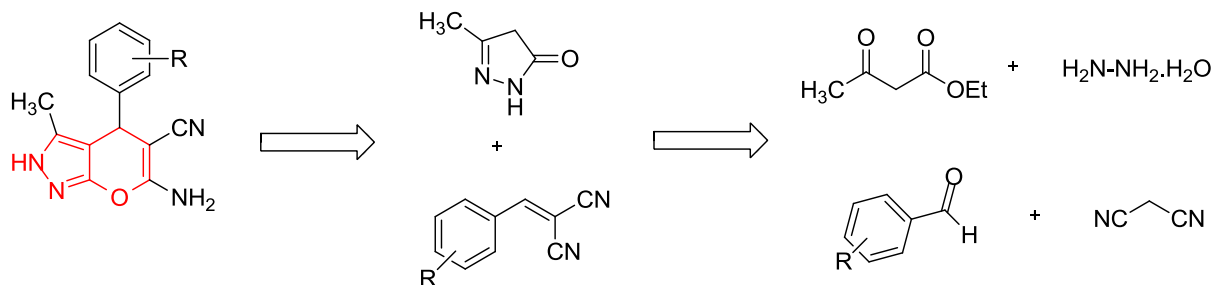
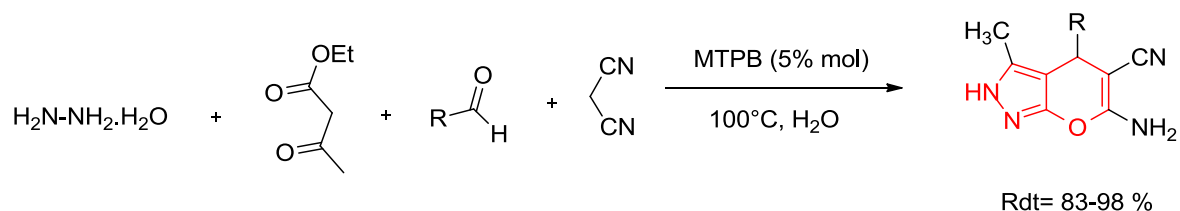


Schéma 3.5

De nombreux 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles ont été préparés dans notre laboratoire. Ils ont fait l'objet de plusieurs publications. Par exemple :

F. Boukezzoula *et al.*¹⁸³ ont décrit une méthode pratique pour la synthèse des 6-amino-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles qui se fait à quatre composants en « one pot » dans l'eau en présence du bromure de méthyltriphenylphosphonium (MTPB) comme catalyseur.



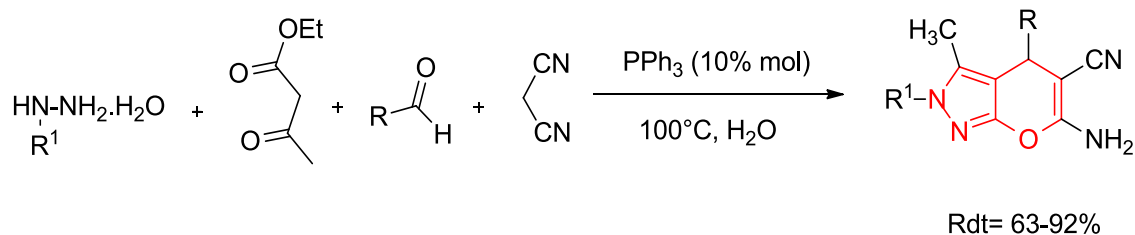
R= aromatique/ Hétéroaromatique

Schéma 3.6

Récemment, I. Amine Khodja *et al.*¹⁸⁴ ont fait réagir l'hydrazine (ou phénylhydrazine), l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile et une variété des aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques, dans une synthèse catalysée par la triphénylphosphine pour obtenir les dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles correspondantes avec très bons rendements.

¹⁸³Boukezzoula, F.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Debache, A. *Chem. Sci. Trans.* **2015**, 4, 611.

¹⁸⁴Amine Khodja, I.; Fislil, A.; Lebhour, O.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 85.



R= aromatique/ Hétéroaromatique

R¹= H, C₆H₅

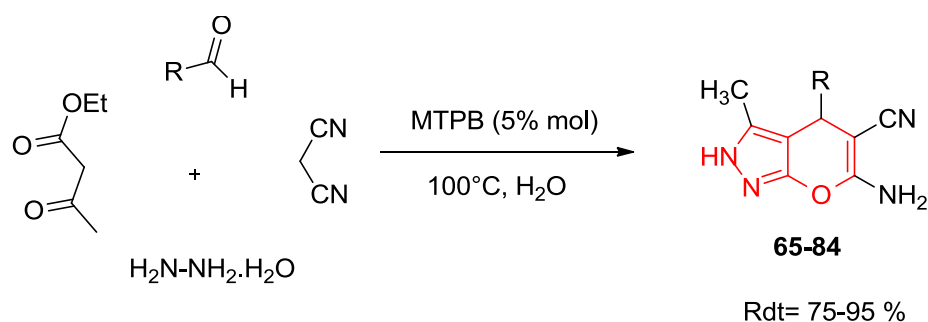
Schéma 3.7

I.2.1 Synthèse

Nous allons décrire ici la synthèse de quelques 6-amino-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles dont plusieurs méthodes sont bien maîtrisées au sein de notre laboratoire, d'ailleurs les résultats de ces travaux ont été déjà publiés.

Par ailleurs, nous avons voulu élargir la série des pyranopyrazoles sur différents aldéhydes hétérocycliques dans l'objectif de les transformer en nouveaux analogues de la Tacrine.

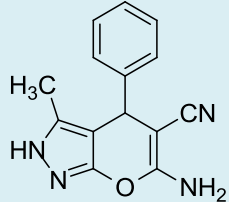
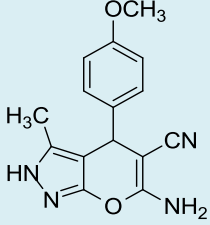
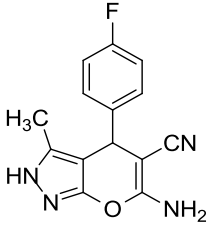
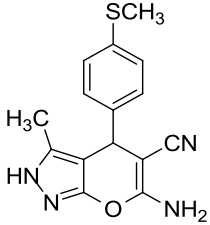
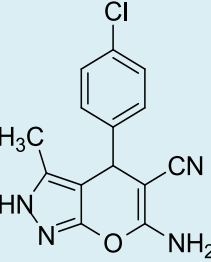
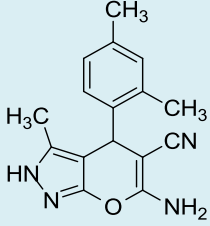
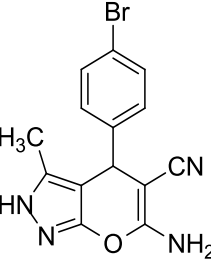
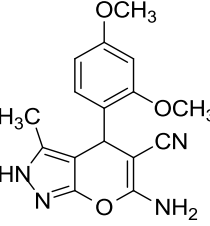
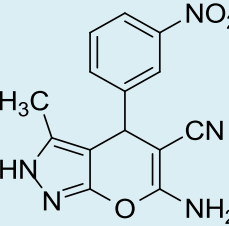
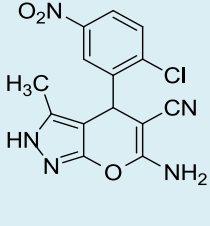
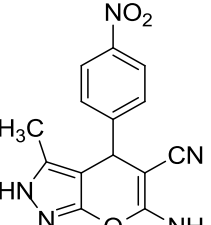
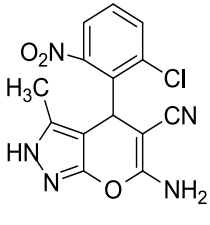
La méthode que nous avons employée pour aboutir à cette classe de composés est caractérisée par sa simplicité et sa rapidité.¹⁸² De plus, les rendements obtenus sont assez satisfaisants. Nous avons aussi pu avoir accès à de nombreux pyranopyrazoles en faisant varier les aldéhydes de départ. Ainsi, nous avons synthétisé les pyranopyrazoles substitués **65-84** en utilisant des aldéhydes aromatiques et hétérocycliques poly-substitués (Schéma 3.8 et Tableau 1).



R= aromatiques et hétérocycliques

Schéma 3.8

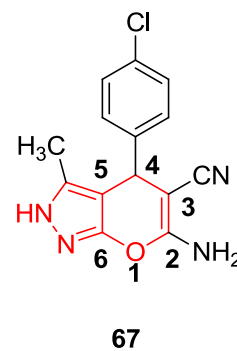
Tableau 1. Synthèse des 6-amino-4-(substitués)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles

N°	Produits	Rdt (%)	N°	Produits	Rdt (%)
65		>90	75		>90
66		>90	76		>90
67		>90	77		>90
68		>90	78		>90
69		85	79		85
70		85	80		80

71		80	81		>90
72		>90	82		>90
73		>90	83		85
74		>90	84		75

Les résultats spectroscopiques (RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en parfait accord avec les structures proposées.

L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) du composé **67** par exemple, montre l'apparition d'un singlet large à 12.00 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par l'atome d'azote du noyau pyrazole, tandis que les quatre protons du noyau benzénique résonnent sous forme de deux doublets à 7.17 et 7.07 ppm avec la même constante de couplage $J=7.0$ Hz. Les deux protons du groupement amine résonnent à 6.38 ppm sous forme d'un singlet large. Le proton H-4 du noyau pyrane résonne sous forme d'un singlet à 4.51 ppm, tandis que les protons du CH_3 apparaissent sous forme d'un signal singlet d'intégration 3H à 1.77 ppm.



En spectroscopie RMN du carbone 13, on retiendra en particulier un signal attribué au carbone de la fonction nitrile à 95.9 ppm.

I.2.2 Mécanisme

La première étape est une condensation entre l'hydrazine et l'acétoacétate d'éthyle qui mène à la formation de la pyrazolone **A**, qui va à son tour réagir avec le produit de condensation de Kenovenagel **B** (le α -cyano-cinnamonitrile) pour conduire après déshydratation à l'intermédiaire **C**. L'attaque nucléophile du groupement hydroxyle sur le carbone du groupement cyano (CN) résulte en l'intermédiaire cyclique **E**, qui va céder après une tautomérisation les produits désirés **65-84**. Le MTPB pourrait favoriser cette réaction comme catalyseur de transfert de phase et le mécanisme détaillé est présenté sur le schéma 3.9.

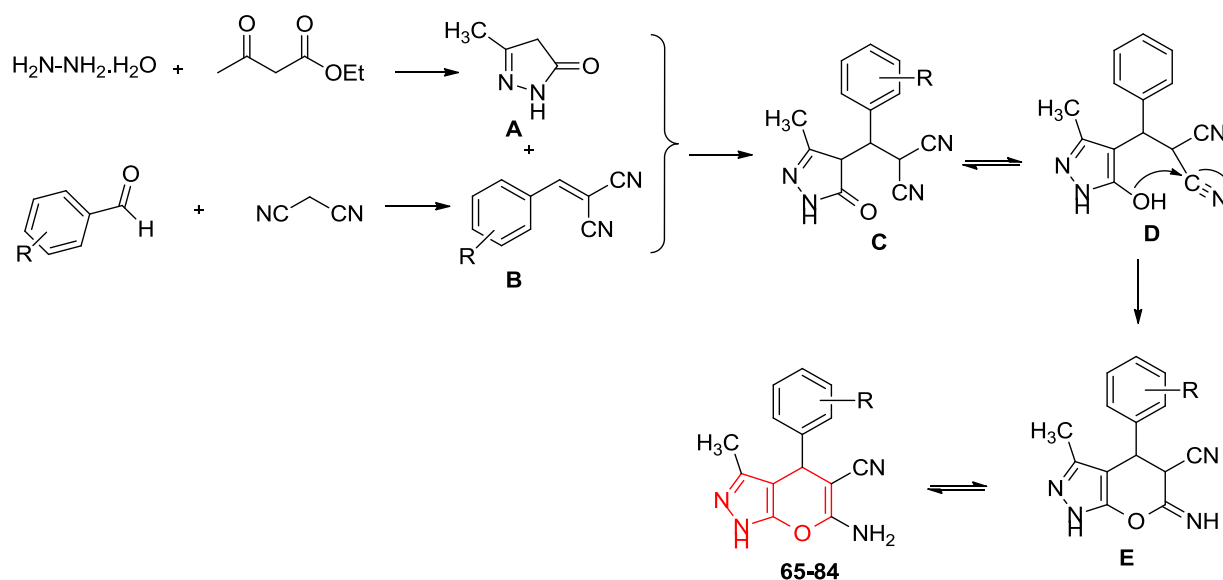


Schéma 3.9

I.2.3 Conclusion

Nous avons adapté les conditions réactionnelles établie précédemment au laboratoire pour synthétiser de nouveaux dihydropyranopyrazole-5-carbonitriles différemment substitués. L'utilisation des aldéhydes hétérocycliques a permis d'introduire différents groupements en position 4 du noyau pyranopyrazole.

Par ailleurs, nous allons étudier la réaction de Friedländer entre les analogues pyranopyrazoliques de l'antranilonitrile avec certaines cycloalcanones afin de préparer de nouvelles molécules analogues de la Tacrine.

I.3 Préparation des 3-amino-2-cyanopyrimidines substitués

I.3.1 Bibliographie

Le noyau pyrimidine intervient dans de nombreux produits naturels, pharmaceutiques et matériaux multifonctionnels,¹⁸⁵ notamment les 2-méthylthiopyrimidine constituent des précurseurs appropriés pour un grand nombre de composés à propriétés biologiques et pharmacologiques importantes. Par exemple, certains dérivés se présentent comme agents neuroleptiques¹⁸⁶ et agonistes de récepteurs hormonaux¹⁸⁷ ou aussi comme des fongicides.¹⁸⁸ De même, des dérivés de la pyrimidine sont préconisés en tant qu'agents antitumoraux¹⁸⁹ et antiplasmodiale.¹⁹⁰

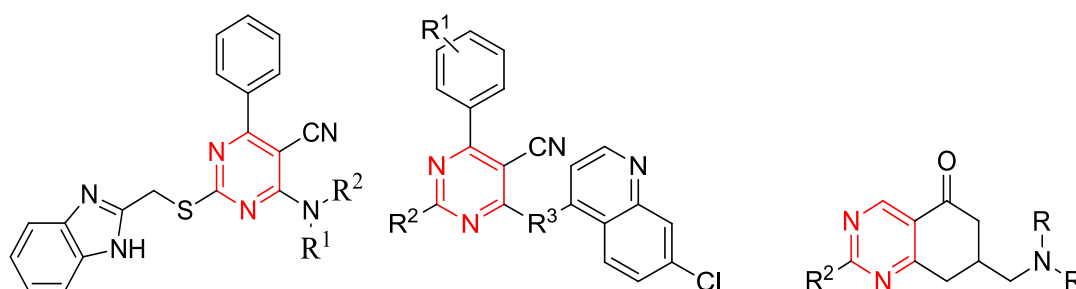


Figure 3.3. Exemples de quelques molécules à base de la pyrimidine possédant des propriétés biologiques

En effet, il existe très peu d'articles dans la littérature qui décrivent la synthèse des 4-amino-6-aryl-2-alkylthio-pyrimidine-5-carbonitriles. Parmi celles-ci nous évoquons :

Mahmoud M. R. et *al.*¹⁹¹ ont fait condenser le chlorure de S-benzylthiuronium avec le 2-(4-méthoxybenzylidène)-malononitrile et ils ont obtenu le 4-amino-2-(benzylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile dont la cyclisation est effectuée en présence d'une solution de la soude dans l'éthanol. Le produit résultant est isolé avec un rendement de 82%, et qui a été utilisé comme précurseur de départ dans plusieurs réactions.

¹⁸⁵ (a) Undheim, K.; Benneche, T.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F.V.; McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**, 6, 93; (b) Lagoja, I. M. *Chem. Biodiversity* **2005**, 2, 1; (c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627; (d) Joule, J. A.; Mills, K. "In *Heterocyclic Chemistry*", 4thed.; Blackwell Science Ltd.: Cambridge, MA, **2000**; 194; (e) Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1991.

¹⁸⁶Carro, L.; Ravina, E.; Masaguer, C. F.; Dominguez, E.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6059.

¹⁸⁷Moore, S.; Jaeschke, H.; Kleinau, G.; Neumann, S.; Costanzi, S.; Jiang, J. K.; Childress, J.; Raaka, B. M.; Colson, A.; Paschke, R.; Krause, G.; Craig, J. T.; Marvin, C. G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3888.

¹⁸⁸Su_snik, M. P.; Schnurch, M.; Mihovilovic, M. D.; Mereiter, K.; Stanetty, P. *Monatsh.Chem.* **2009**, 140, 423.

¹⁸⁹ (a) Grigoryan, L. A.; Kaldrikyan, M. A.; Melik-Ogandzhanyan, R.G.; Arsenyan, F. G. *Pharm. Chem. J.* **2011**, 45, 137; (b) Abdel-Mohsen, T. H.; Ragab, F. A. F.; Ramla, M. M.; Diwan, H. I. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2336.

¹⁹⁰Kaur, H.; Balzarini, J.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; Singh, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 52.

¹⁹¹ Mahmoud, M.R.; El-Ziaty, A. K.; Ismail, M. F.; Shiba, S. A. *Eur. J. Chem.* **2011**, 3, 347.

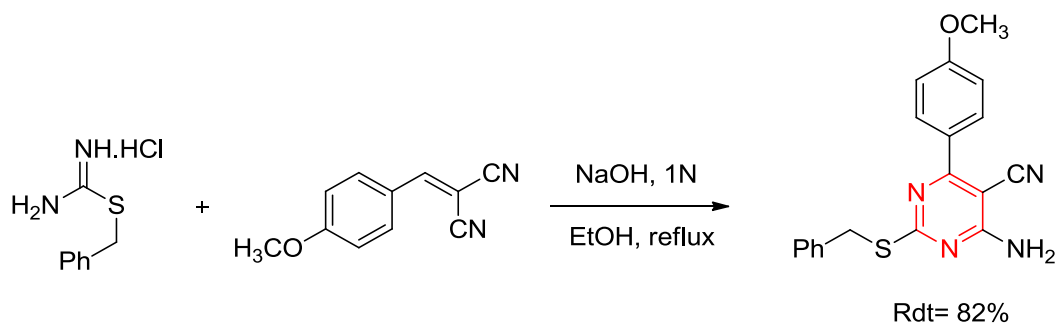


Schéma 3.10

Rostamizadeh S. et Nojavan M.¹⁹² ont décrit la synthèse d'une série de nouveaux 4-amino-5-carbonitrile-6-aryl-2-méthylthio-pyrimidines par une réaction en « one pot » à partir de l'iodure de S-méthylthiouronium, du malononitrile et des aldéhydes aromatiques en utilisant la MCM-41-NH₂ comme nano-catalyseur.

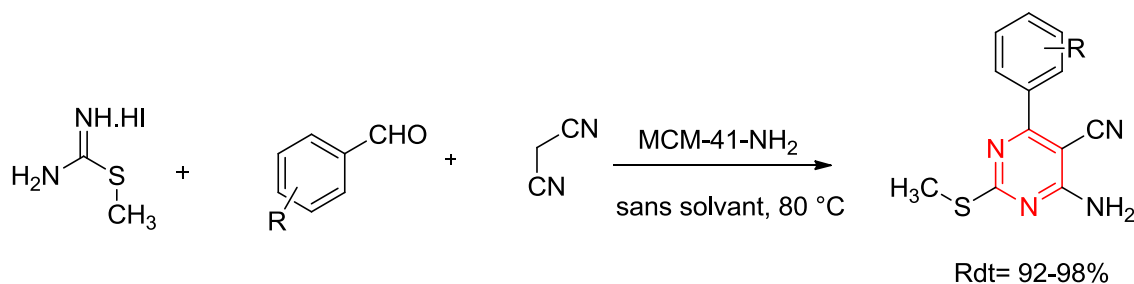


Schéma 3.11

I.4 Résultats expérimentaux

I.4.1 Synthèse

Dans le cadre de nos travaux axés sur la synthèse d'analogues hétérocycliques des anthranilonitriles et le développement d'une synthèse catalytique efficace, nous nous sommes intéressés par la synthèse des 4-amino-2-(alkylthio)-6-arylpyrimidine-5-carbonitriles **85-96**, ce qui nous donnera accès à de nouveaux composés qui n'apparaissent pas encore dans la littérature.

D'autre part, nous allons étudier la réactivité des produits des 2-benzylidènemalononitriles avec différents de 2-alkylthiouronium, en s'appuyant sur l'utilité du catalyseur dans la réaction.

¹⁹²Rostamizadeh, S.; Nojavan, M. *J. Heterocycl.Chem.* **2014**, *51*, 418.

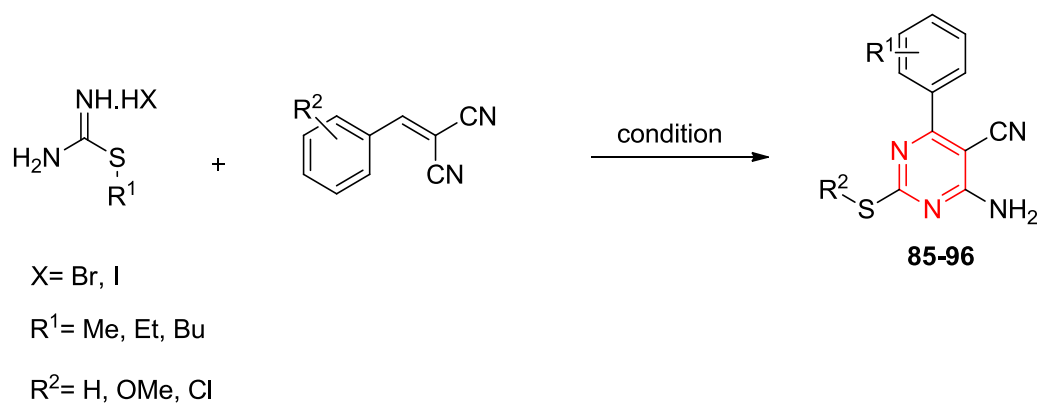


Schéma 3.12

Pour se faire, nous avons synthétisé en premier lieu les halogénures de 2-alkylthiouronium **B**₁₋₄, avec une simple condensation entre la thiourée et différents halogénoalcanes en employant la méthode décrite par Masquelin T. *et al.*¹⁹³

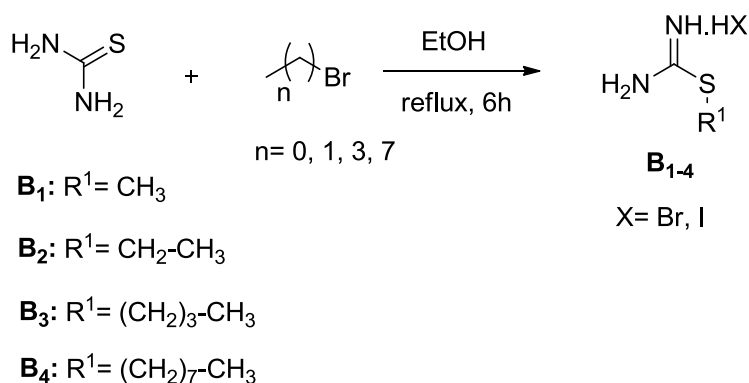
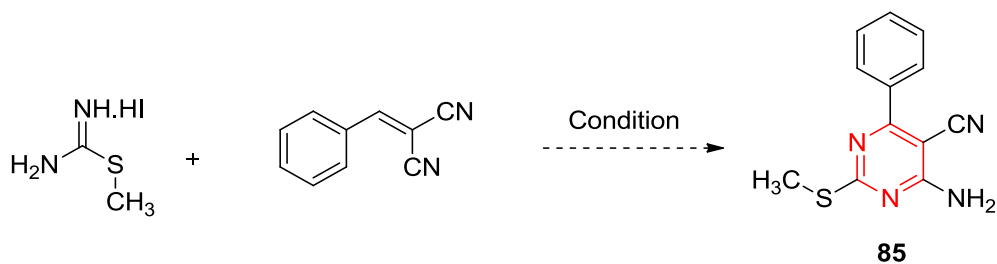


Schéma 3.13

I.4.2 Premiers essais

L'optimisation des conditions a été effectuée sur les réactions du l'iodure de S-méthylthiouronium avec le produit de condensation de Knoevenagel.

La réaction faisant intervenir l'iodure de 2-méthylthiouronium et le 2-benzylidènemalononitrile est la suivante :



¹⁹³Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, 81.

Afin d'acquies des bons résultats, nous avons procédé à l'optimisation des conditions réactionnelles en étudiant successivement :

- La nature et la quantité de catalyseur.
- La nature du solvant.
- La température.

Le temps de la réaction approprié a été déterminé par CCM.

I.4.2.1 Etude de l'influence du catalyseur

Au début, nous avons essayé de réaliser la réaction à température ambiante en absence de catalyseur, le résultat obtenu après 24h d'agitation montre que la réaction nécessite l'implication d'un catalyseur.

En effet, divers catalyseurs de type acides de Lewis et de Brønsted ont été testés tels que HCl, ZnCl₂.H₂O, mais la réaction n'a pas été évoluée. Ces résultats nous ont guidé à examiner la réaction avec des catalyseurs basiques. Parmi ceux-ci, K₂CO₃ à 100% mol a permis la préparation de la molécule **85** plus efficacement par rapport aux autres concentrations molaires. Ceci s'est montré par des rendements relativement bons. L'utilisation d'autres catalyseurs tels que la DMAP, le DABCO, la triéthylamine, la pipéridine, P₂O₅ ou NaOH (1N) ont mené à des rendements nettement inférieurs.

I.4.2.2 Etude de l'influence du solvant

Afin de déterminer le bon solvant de la réaction, nous avons étudiés la même condensation précédente catalysée par K₂CO₃ avec une série des solvants polaires portiques tel que l'éthanol, le méthanol, l'acétonitrile et l'isopropanol. En effet, parmi les systèmes de solvants évalués, nous avons constaté que l'éthanol ou *i*-PrOH sont des bons solvants pour cette condensation.

I.4.2.3 Etude de la température

Devant les résultats précédemment obtenus en utilisant différents solvants organiques catalysés par des bases, la réaction semble être efficace à des températures supérieures à 50°C.

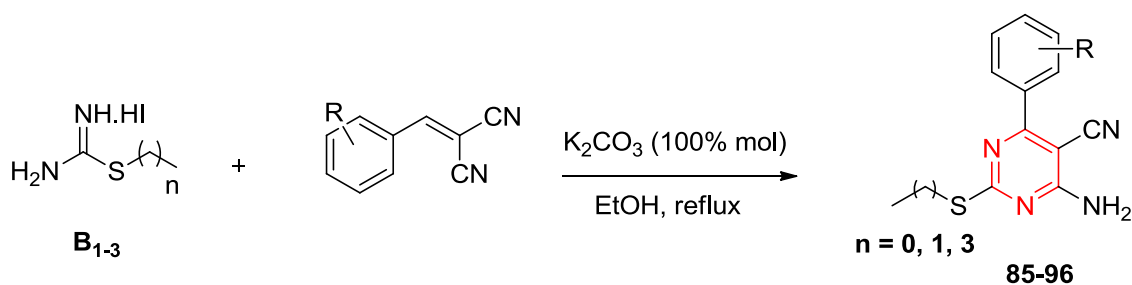
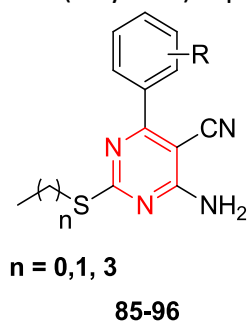
En premier lieu, la réaction a été testée à des différentes températures en commençant à 25 °C puis à 40°C et à 80 °C. En analysants les résultats obtenus, la réaction effectuée à 80 °C montre un progrès de rendement relativement bon (68%) par rapport aux autres températures testées.

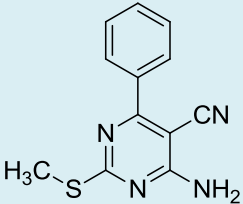
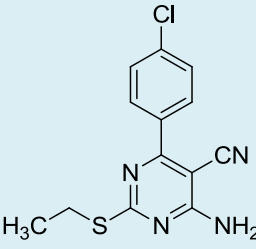
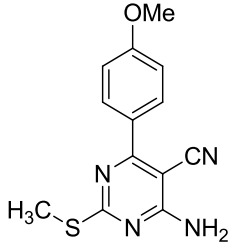
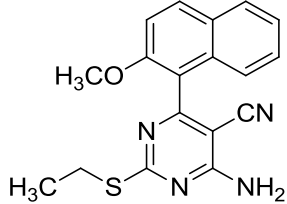
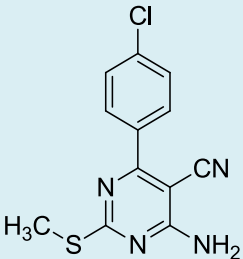
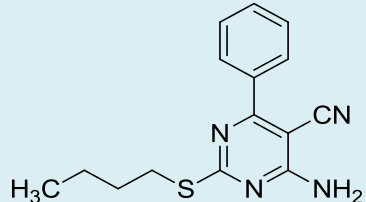
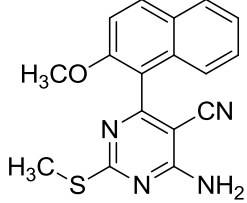
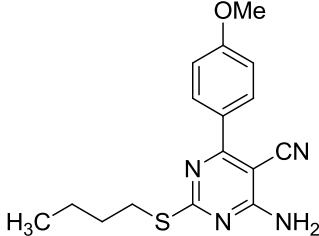
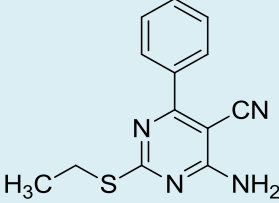
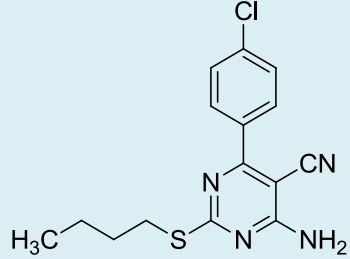
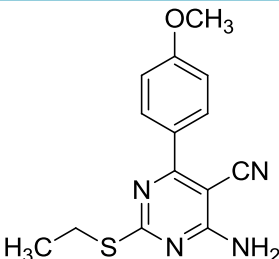
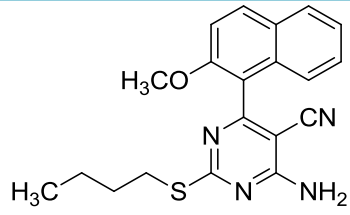
Tableau 2. Conditions de réaction explorées dans le but d'optimiser la condensation :

Entrée	Solvants	Temps (h)	Catalyseur	Catalyseur (% mol)	Température (C°)	Rdt (%)
1	EtOH	24	-	-	25	Traces
2	<i>i</i> -PrOH	24	-	-	25	Traces
3	MeOH	24	-	-	25	Traces
4	CH ₃ CN	24	-	-	25	-
5	EtOH	24	HCl	2-3 gouttes	25	-
6	EtOH	24	HCl	2-3 gouttes	Reflux	-
7	EtOH	24	ZnCl ₂ .H ₂ O	10	Reflux	-
8	EtOH	5	DABCO	10	Reflux	51
9	EtOH	5	DMAP	10	Reflux	54
10	EtOH	5	P ₂ O ₅	20	Reflux	23
11	EtOH	1	K ₂ CO ₃	100	Reflux	68
12	EtOH	2	K ₂ CO ₃	100	40	50
13	EtOH	2	NaOH (1N)	2-3 gouttes	Reflux	42
14	EtOH	2	Et ₃ N	2-3 gouttes	Reflux	55
15	EtOH	2	Pipéridine	2-3 gouttes	Reflux	52

Ces résultats montrent l'intérêt de l'utilisation du catalyseur (K₂CO₃) avec une amélioration remarquable de la réaction donnant lieu au 4-amino-2-(méthylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile **85**.

Cette méthode a été généralisée par la suite à différents composés en permettant ainsi la synthèse des produits **85-96** avec de bons rendements variant entre 56 et 68% (Tableau 3).

**Tableau 3.** Synthèse des 4-amino-2-(alkylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles.

N°	Produit	Rdt(%)	N°	Produit	Rdt(%)
85		68	91		62
86		63	92		54
87		65	93		56
88		53	94		61
89		61	95		54
90		59	96		51

Nous avons remarqué que ces rendements peuvent être influencés par la nature des substituants portés par le noyau benzénique de même que la chaîne alkylées sur le soufre. L'analyse des résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13), montre que ces derniers sont en parfait accord avec les structures proposées.

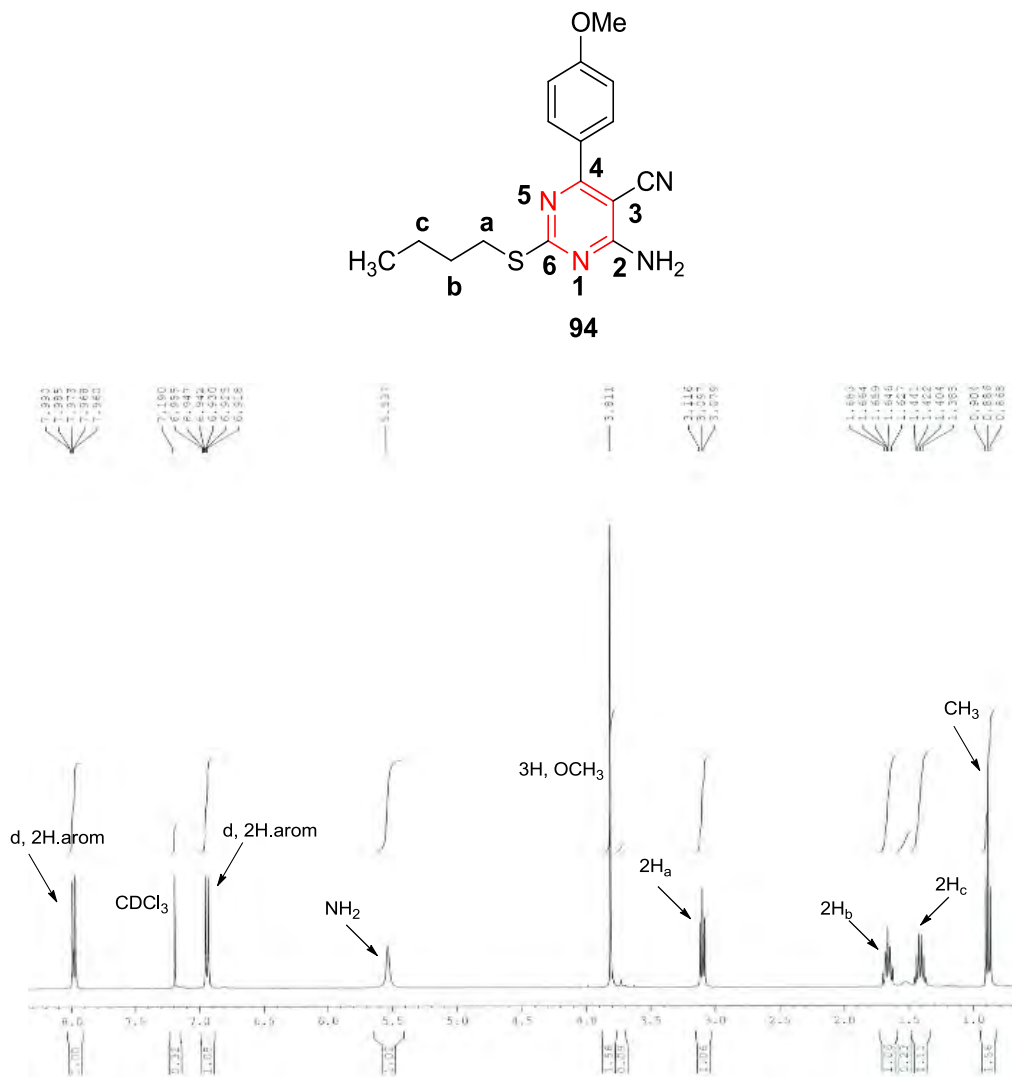


Figure 3.4. Spectre RMN ^1H du composé **94**

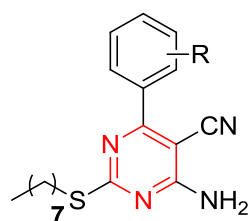
L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale du composé **94** en RMN ^1H montrent, outre les signaux attendus et assignés aux protons du noyau benzénique, la présence d'un signal singulet large d'intégration 2H attribué au groupement amine (NH_2) à 5.54 ppm. Un autre singulet à 3.81 ppm d'intégration 3H correspond au groupement méthoxy, tandis que le triplet à 3.10 ppm (t , $J=7.6$ Hz, 2H) est assigné au proton H_a . On note également la présence de deux quintuplets à 1.65 et 1.42 ppm avec la même constante de couplage ($J=7.6$ Hz) et

sont attribués aux hydrogènes H_b et H_c respectivement. Les protons du CH₃ donnent à 0.89 ppm un signal triplet d'intégration 3H.

L'analyse du spectre du carbone 13 du composé **94**, montre en particulier la présence de signaux attribués aux carbones hybridés sp³ de l'alcane accolé au cycle pyrimidine dans l'intervalle [31.3-13.7] ppm.

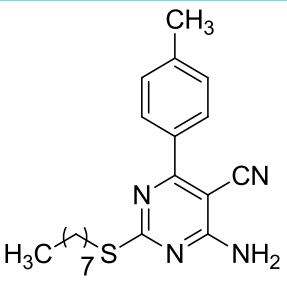
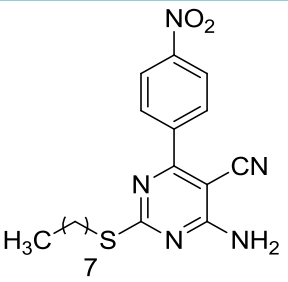
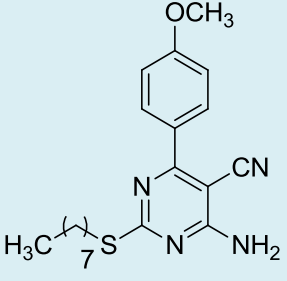
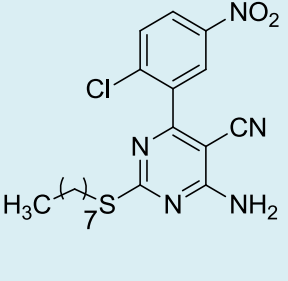
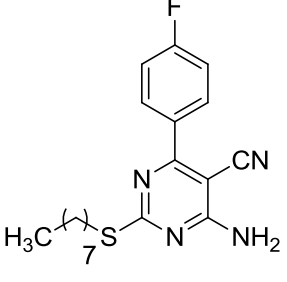
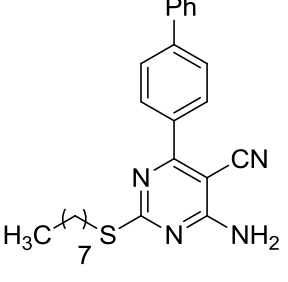
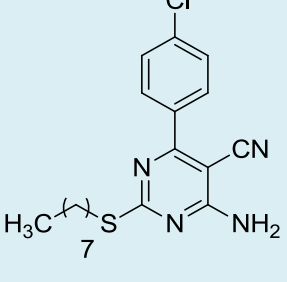
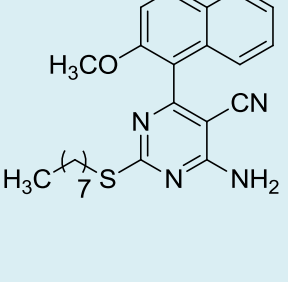
Dans le but de préparer de nouveaux composés 4-amino-2-(alkylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles portant sur l'atome du soufre en position 2 une chaîne alkylées à 8 carbones, nous avons procédé ultérieurement à l'extension de la réaction en faisant appliquer le même protocole opératoire décrit précédemment en utilisant un halogénure d'octane **B₄** comme réactif de départ, qui réagit avec l'urée, donne accès aux sels correspondants. Ces derniers ont été transformés par condensation avec 2-arylidemalononitriles en 2-amino-2-(octylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles. L'ensemble des réactions réalisées ont donné les produits attendus avec de bons rendements variant entre 60 et 70%. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Synthèse des 4-amino-2-(octylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles



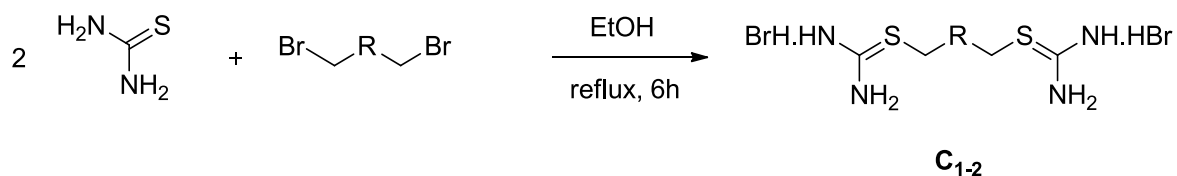
97-106

N°	Produit	Rdt(%)	N°	Produit	Rdt(%)
97		70	102		65

98		67	103		60
99		66	104		69
100		65	105		62
101		68	106		64

I.4.2.4 Etude de la séquence de préparation

A fin de déterminer l'efficacité de ce protocole opératoire, nous avons remplacé l'halogénure de 2-alkylthiuronium (**B**₁₋₄) par le 2,2'-(alcane-1,3-diyl)bis(thiuronium) (**C**₁₋₂) en utilisant 2 équiv. du produit de Knoevenagel en conservant les mêmes conditions optimales décrites précédemment. A cet effet, nous avons synthétisé en premier lieu les halogénures de 2,2'-(alcane-1,3-diyl)bis(thiuronium) **C**₁₋₂, avec une simple condensation entre 2 équiv. de la thiourée et différents bi-halogénoalcane en employant la même méthode décrite par Masquelin T. et *al.*¹⁹²



C₁: R= CH₂,

C₂: R= CH₂-CH₂

Cependant en substituant l'éthanol par l'isopropanol. L'ensemble des réactions réalisées ont fournit les produits attendus avec de bons rendements variant entre 60 et 70% après 3h de réaction. Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 5.

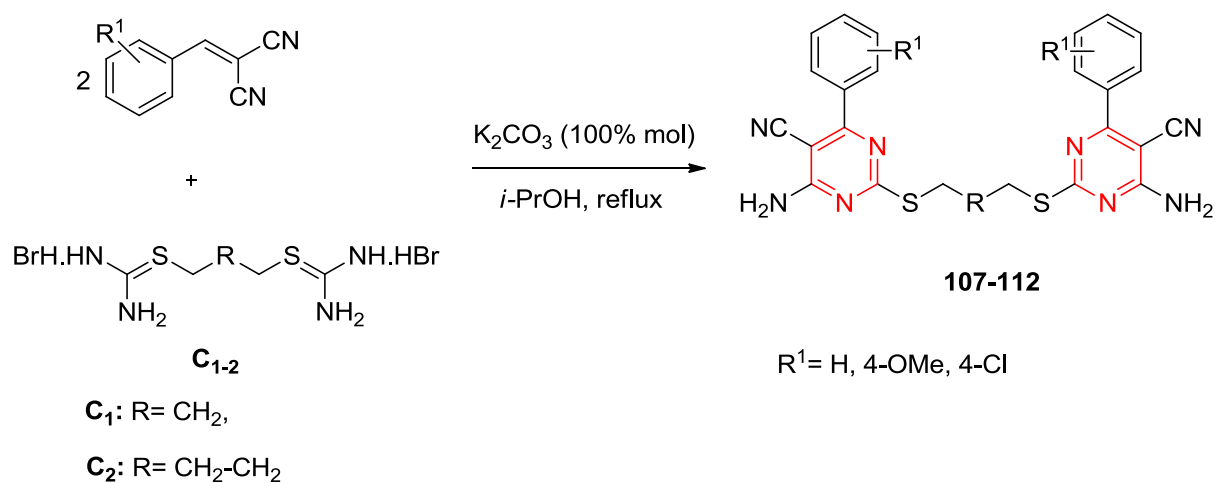
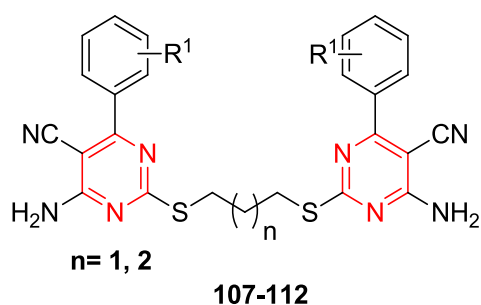
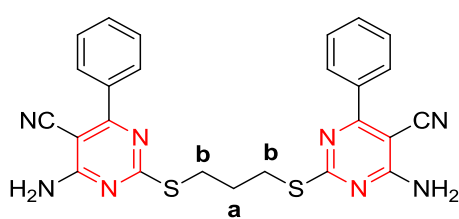


Tableau 5. Synthèse des 4-amino-2-((3-((5-amino-6-cyano-[1,1'-biaryl]-3-yl)thio)alkyl)thio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitriles



N°	Produit	Rdt(%)	N°	Produit	Rdt(%)
107		65	110		63
108		70	111		68
109		64	112		60



107

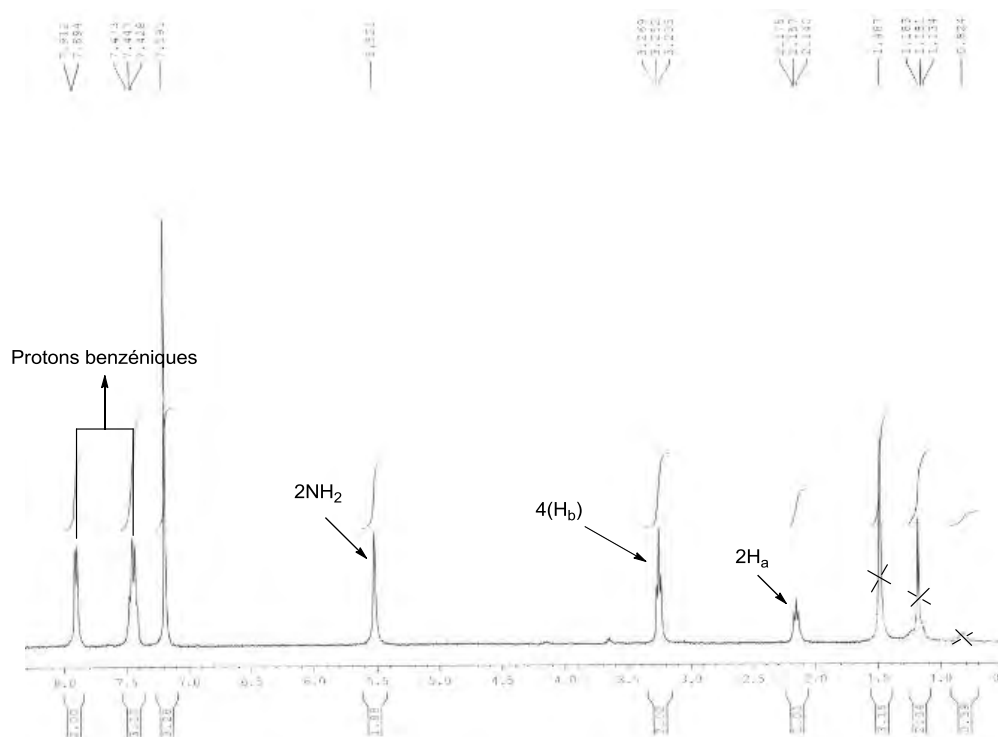


Figure 3.5. Spectre RMN ^1H du composé **107**

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale du composé **107** en RMN ^1H montre, outre les signaux attendus assignés aux protons benzéniques, la présence d'un signal singulet large d'intégration 4H attribué aux deux groupements amines (2NH_2) à 5.52 ppm. Le triplet à 3.25 ppm (t , $J=6.8 \text{ Hz}$, 4H) est assigné aux quatre protons équivalents H_b , tandis que le quintuplet à 2.16 ppm (avec la même constante de couplage $J=6.8 \text{ Hz}$) est attribué aux deux protons H_a .

I.4.3 Mécanisme

La voie mécanistique proposée pour cette réaction peut être suggérée par une condensation de l'iodure de 2-méthylthiuronium avec le 2-arylidènemalononitrile selon une addition 1,4 de type Michaël. L'intermédiaire **A** formé se cyclise pour donner lieu à un deuxième intermédiaire **B** obtenu *in situ* de la réaction subit une aromatisation fournissant alors le produit désiré.

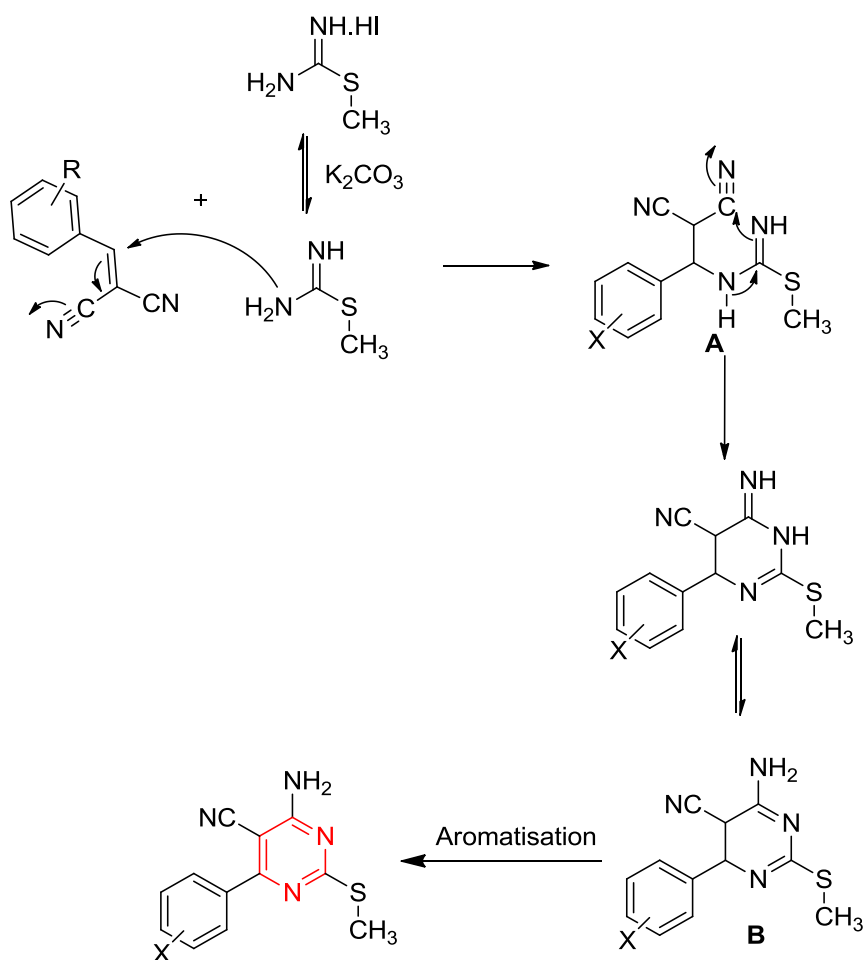


Schéma 3.14

I.4.4 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons synthétisé avec succès de nouveaux dérivés de l'antranilonitrile. En effet, les 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles et 3-amino-2-cyanopyrimidines substitués ont été obtenus avec de bons rendements. Par ailleurs, la condensation de 1 équivalent de 2,2'-(alcane-1,3-diyl)bis(thiouronium) avec 2 équivalent de produit de la condensation de Knoevenagel a donné lieu à des composés comportant deux fois le motif *ortho*-amino-nitrile qui seront utilisés comme des précurseurs pour la synthèse de nouveaux analogues de la Tacrine.

Partie II

Synthèse des analogues pyranopyrazoles et
pyrimidinique de la Tacrine

II Synthèse des analogues hétérocycliques de la Tacrine

II.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence progressive neuronale affectant les personnes âgées et conduisant à des pertes de mémoire et à la démence. Le risque de souffrir de cette maladie augmente avec l'âge : 10% des plus de 65 ans et 50 % des plus de 85 ans souffrent de cette maladie.¹⁹⁴ La maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé dans les pays développés au même titre que les cancers et les problèmes cardiovasculaires. Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'apparition des symptômes de cette maladie.¹⁹⁵

Parmi celles-ci, l'hypothèse cholinergique, en effet, l'acétylcholine (ACh) permet la transmission de l'influx nerveux entre les neurones du cerveau par les synapses. Lors du fonctionnement normal d'une synapse, l'acétylcholinestérase (AChE) dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il en apparaît une diminution de la production d'ACh ce qui altère la transmission du message nerveux.

Actuellement, le traitement médical de la maladie d'Alzheimer se fait par une approche symptomatique qui consiste à maintenir aussi longtemps que possible la présence d'un taux minimal d'acétylcholine en utilisant des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (AChEIs) et ainsi d'améliorer la transmission du message nerveux. (Figure 3.6).¹⁹⁶

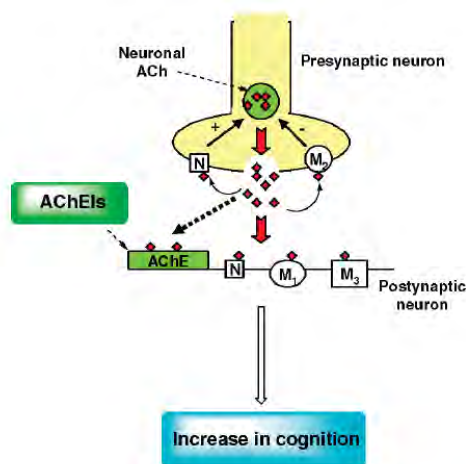


Figure 3.6: Action des inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans la transmission du message nerveux. **Légende :** *AChEIs* : inhibiteurs d'acétylcholinestérase, *AChE* : acétylcholinestérase, *N* : récepteur nicotinique. *M₁*, *M₂*, *M₃* : récepteurs muscariniques.

¹⁹⁴Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie, S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 7757.

¹⁹⁵(a) Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie, S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 7757.

(b) Sivaprakasam, K. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757; (c) Pickhardt, M.; Biernat, J.; Khlistunova, I.; Wang, Y. P.; Gazova, Z.; Mandelkow, E. M.; Mandelkow, E. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *4*, 397.

¹⁹⁶Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiaui, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347.

Exemple de quelques inhibiteurs d'acétylcholinestérase qui ont été mis sur le marché :

La Tacrine a été le premier inhibiteur d'acétylcholinestérase utilisé comme médicament aux États-Unis. Son nom commercial était Cognex[®]. Cependant il présentait plusieurs effets secondaires (nausées, vomissement, troubles hépatiques)¹⁹⁷, raison pour laquelle il a été retiré du marché en 2004 et remplacé actuellement par les 3 autres produits : Aricept[®] (Donépézy), Exelon[®] (Rivastigmine) et Remynil[®] (Galanthamine) (Figure 3.7).

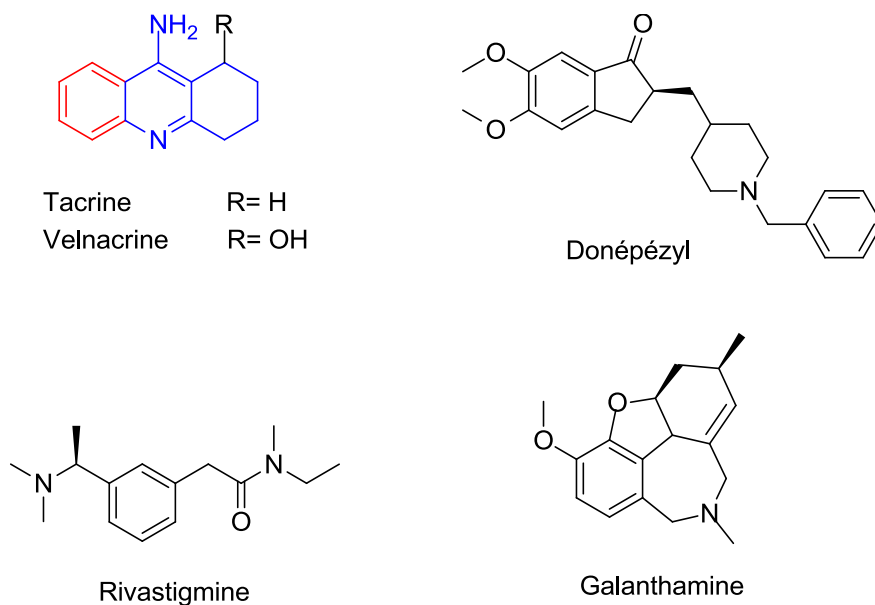


Figure 3.7. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase mis sur le marché

II.2 Bibliographie

L'objectif souhaité de cette partie est de préparer de nouveaux analogues de la Tacrine afin d'améliorer le caractère inhibiteur d'acétylcholinestérase et d'éviter au maximum les effets secondaires, si possibles.

Plusieurs équipes travaillent sur ce type de projet et de nombreux analogues de la Tacrine ont été déjà synthétisés. Le cycle B étant nécessaire pour l'activité, trois types de modification sont possibles (Figure 3.8) :

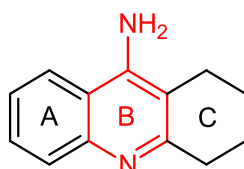


Figure 3.8. La Tacrine

¹⁹⁷Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F. *J. Pharm. Ctin.* **1997**, *16*, 183.

a- Le cycle benzénique A peut être remplacé par un hétérocycle tel que la pyridine,¹⁹⁸ la dihydropyridine,¹⁹⁹ le pyrane,²⁰⁰ le furane,²⁰¹ la pyrazole,²⁰² la 1,3-thiazole,²⁰³ le benzochromène,²⁰⁴ la pyranopyrazole,²⁰⁵ ...

b- Le cycle C peut être modifié : un hétéroatome comme le soufre²⁰⁶ ou l'azote,²⁰⁷ peut être inséré. Le cycle C peut également être ponté, ce qui donne lieu à des Huprines.²⁰⁸

c- Une chaîne latérale peut être ajoutée, cela donne accès à des bis-Tacrine²⁰⁹ ou à des molécules poly-fonctionnalisées.²¹⁰

Nous avons adapté la même stratégie pour synthétiser de nouveaux analogues de la Tacrine. Dans ce chapitre, les modifications structurales que nous proposons concernent le remplacement du cycle benzénique A par d'autres hétérocycles, ainsi que la modification de la taille et de la substitution du cycle C (Figure 3.9).

Pour le choix de l'hétérocycle, nous avons tout d'abord choisi la pyranopyrazole car la synthèse des Tacrines à base de cet hétérocycle est très peu décrite dans la littérature.²¹¹ En revanche, les Tacrines à base de pyrimidines n'ont jamais été rapportées. Ceci constitue un point de départ pour la préparation de nouveaux inhibiteurs d'acétylcholinestérase. Par la suite, nous allons entreprendre l'étude *in-silico* afin de déterminer l'efficacité de ces produits.

¹⁹⁸Marco-Contelles, J.; Rios, C. D. L.; Carreiras, C.; Baflos, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727.

¹⁹⁹Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Rios, C. D. L.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M.G.; Garcia, A.; Villarroja, M. J. *Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607.

²⁰⁰Grau, A. M.; Marco, J. L. *Bioorg.Med.Chem.* **1997**, *24*, 3165.

²⁰¹Rios, C. D. L.; Marco-Contelles, J.; Carreiras, M.D.C.; Chinchon, P.M.; Garcia, A.; Villarroja, M. *Bioorg. M ed. Chem.* **2002**, *10*, 2077.

²⁰²Baneiro, E. J.; Camara, C. A.; Hugo Verli, H.; Brazil-Ma's, L.; Castro, N .G.; Wagner. M.; Cintra, W .M.; Aracava, Y.; Carlos . R.; Rodrigues, C .R.; Fraga. C. A. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.

²⁰³Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9309.

²⁰⁴Maalej, E.; Chabchoub, F.; Samadi, A.; De los Rios, C.; Perona, A.; Morreale, A.; Marco-Contelles, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2384.

²⁰⁵Chioua, M.; Perez-Pena, J.; Garcia-Font, N.; Moraleda, I.; Iriepa, I.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J.; Jesus Oset-Gasque, M. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 845.

²⁰⁶Bekolo, H.; Kirsch, G. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 1.

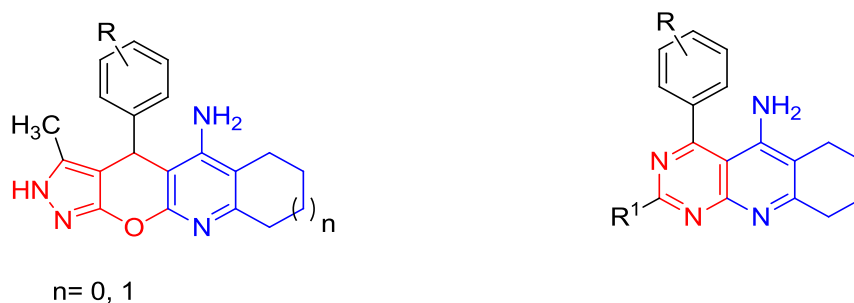
²⁰⁷Samadi, A.; Valderas, C.; Rios, C. D. L.; Bastida, A.; Chioua, M.; Gonzalez-Lafuente, L.; Colmena, I.; Gandia, L.; Romero, A.; Barrio, L. D.; Martin-De-Saavedra, M. D.; Lopez, M. G.; Villarroja, M.; Marco-Contelles, J. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19*, 122.

²⁰⁸Camps, P.; El Achab, R.; Morral, J.; Mufloz-Torrero, B.; Ardia, A.; Eladi-Baflos, J.; Vivas, N. M.; Banil, X.; Orozco, M.; Luque, F. J. J. *Med. Chem.* **2000**, *43*, 4657.

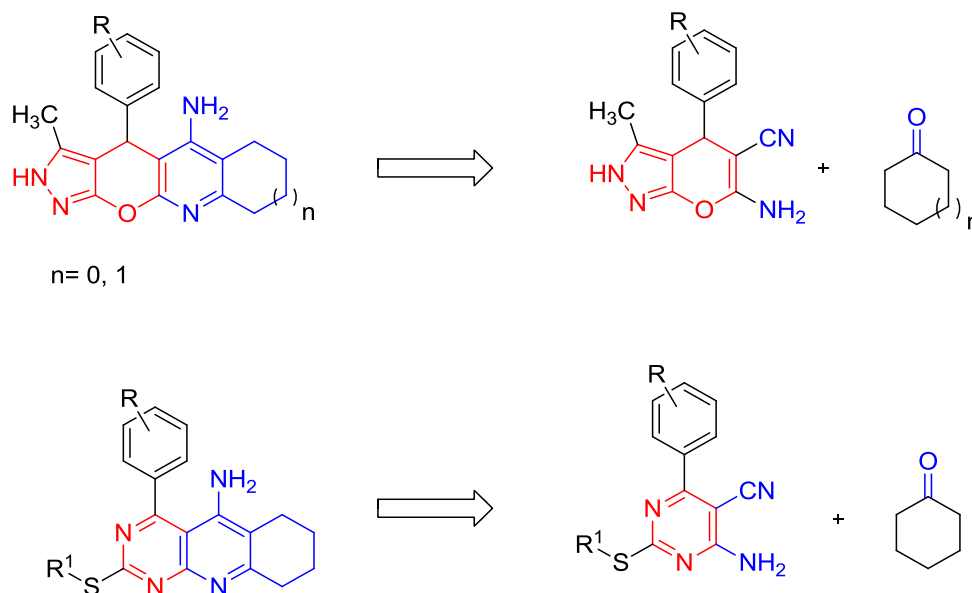
²⁰⁹Bolognesi, M.L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6446.

²¹⁰Fang, L.; Appenroth, D.; Decker, M.; Kiehintopf, M.; Roegler, C.; Deufel, T.; Fleck, C.; Peng, S.; Zhang, Y.; Lehmann, J. *Med. Chem.* **2008**, *51*, 713.

²¹¹Lu, Z.; Xiao, J.; Wang, D.; Li, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2015**.(DOI: 10.1002/ajoc.201500039)

**Figure 3.9.**

De nombreuses publications décrivent la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine. La méthode fréquemment utilisée consiste en une réaction de Friedländer. Les schémas rétro-synthétiques indiquent que les précurseurs sont les cycloalcanones et les analogues hétérocycliques de l'antranilonitrile préparés précédemment (Figure 3.10).

**Figure 3.10.**

II.2.1 Réaction de Friedländer

II.2.1.1 Bibliographie

La réaction de Friedländer est très bien décrite dans la littérature. Découverte en 1882 par Friedländer, elle a fait l'œuvre de nombreux articles car elle offre de grandes possibilités de synthèses. Elle met en jeu des *o*-aminobenzaldéhydes, des benzophénones, des anthraniloesters, et des antranilonitriles avec des cétones énolisables pour obtenir des pyridines ou des quinoléines lorsque la cyclohexanone est choisie comme cétone.

De nombreux articles traitent la méthodologie de cette réaction. En effet, la réaction de Friedländer peut s'effectuer en milieu basique²¹² comme en milieu acide tel que l'emploi de HCl,²¹³ ou APTS²¹⁴, ainsi que l'utilisation des liquides ioniques.²¹⁵ De même, les acides de Lewis peuvent être utilisés comme catalyseurs de cette réaction tel que le chlorure de zinc,²¹⁶ le trifluoroborane,²¹⁷ Bi(OTf)₃,²¹⁸ Y(OTf)₃,²¹⁹ ou le chlorure d'aluminium.²²⁰

II.2.2 Synthèse des analogues pyranopyrazoles de la Tacrine

II.2.2.1 Résultats expérimentaux

Dans la littérature, la plupart des méthodes décrites utilisent les *o*-aminobenzaldéhydes et *o*-aminobenzophénones. Jose Luis Marco et *al.*²²¹ ont décrit la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine à partir d'anthalinonitriles en présence de chlorure d'aluminium. C'est donc ces mêmes conditions que nous avons appliquées aux 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles employés comme produits de départ. Ainsi, le dichloroéthane est distillé et la réaction est réalisée sous atmosphère d'argon. Au chlorure d'aluminium mis en suspension dans le dichloroéthane fraîchement distillé, sont ajoutés les pyranopyrazoles **65-84** puis les cétones cycliques (Figure 3.15). La réaction est mise au reflux pendant 24 heures. Les analogues de la Tacrine **113-132** sont obtenus alors avec de bons rendements variant entre 70-95% (Tableau 6).

²¹²Li, A.H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; Cew, A .P.; Dong, H .Q.; Jin, M.;Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K .W.; Steinig, A. G.; Solz, K .M.; Tavares, P. A. R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Muhlvihill, M. *J. Org. Biomol.Chem.* **2007**, *5*, 61.

²¹³Wang, G .W.; Jia, C. S.; Dong, Y. W. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 1059.

²¹⁴Akue-Gedu, R.; Gautret, Lelieur, J .P.; Rigo, B. *Synthesis.* **2007**, 331.

²¹⁵Palimkar, S.S.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K.V.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.

²¹⁶Li, J.; Shi, L.Z.D; Wang, Q.L.D.; Wang, C. Zhang, O ; Zhang, L; Fan,Y .*Synlett.* **2008**, 233.

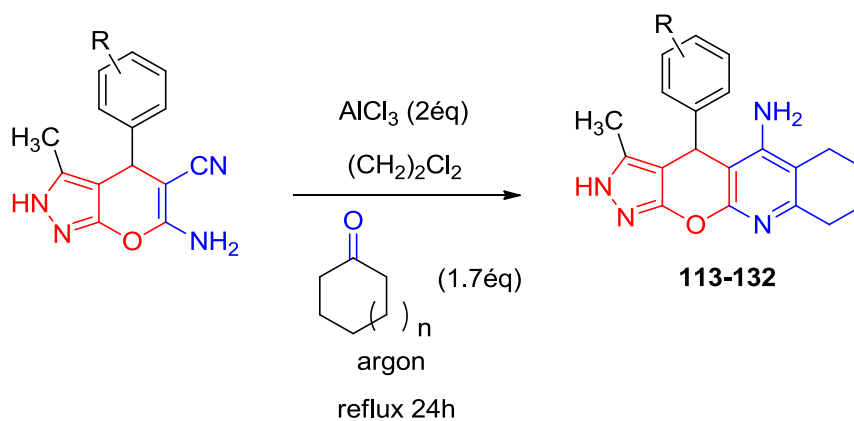
²¹⁷Valenti, P.; Rampa, A.; Bisi, A.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Fin, L.; Buriani, A.; Giusti, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2599.

²¹⁸Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Premalatha, K. *Synlett.* **2004**, 963.

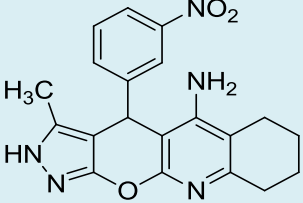
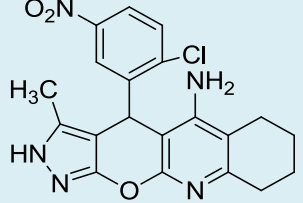
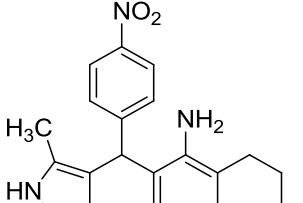
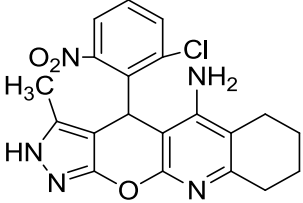
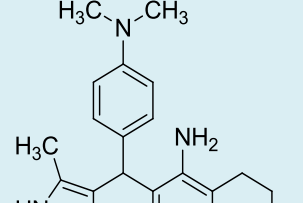
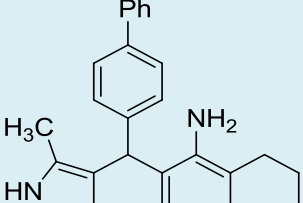
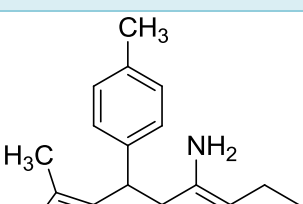
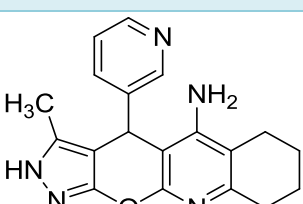
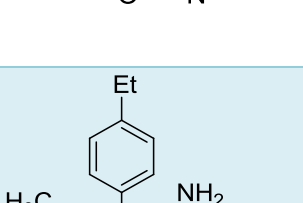
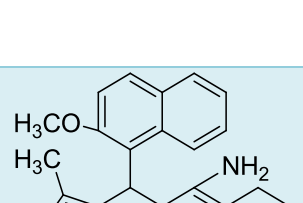
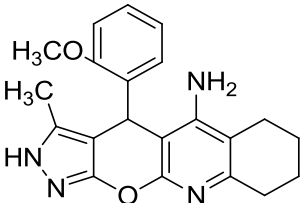
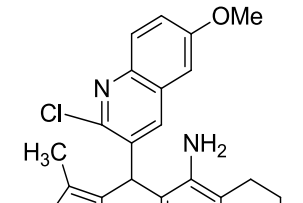
²¹⁹De, S.K.; Gibbs, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1647.

²²⁰Marco-Contelles. J.; Léon, R.; Rios, C. D. L.; Garcia, A. G.; Lopez, M. G.; Villanoya, M. *Eur.J. Med. Chem.* **2006**, *411*, 464.

²²¹Marco-Contelles. J.; Leon, R.; Rios, C. D. L.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M. G.; Garcia, A.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607.

**Tableau 6.** Synthèse des analogues pyranopyrazoliques de la Tacrine

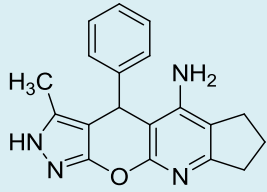
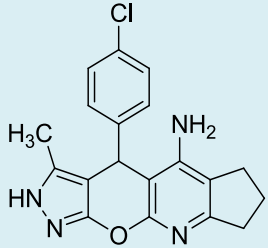
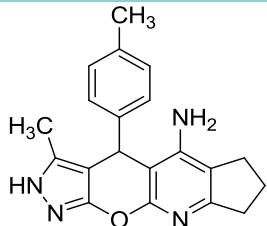
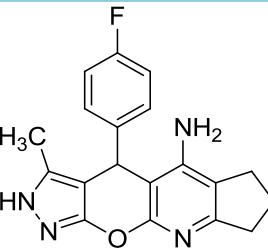
N°	Produit	Rdt (%)	N°	Produit	Rdt (%)
113		>90	123		>90
114		>90	124		>90
115		>90	125		>90
116		>90	126		>90

117		80	127		>90
118		80	128		80
119		75	129		>90
120		>90	130		>90
121		>90	131		75
122		>90	132		70

Par ailleurs, la deuxième étude consiste à utiliser la réaction de Friedländer sur des dérivés hasardement choisis des 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles avec la cyclopentanone. Les

produits issus de cette condensation sont figurés sur le Tableau 7. Les rendements avec lesquels ces dérivés (**133-136**) sont obtenus sont moyennement bons par rapport à ceux réalisés avec la cyclohexanone. Ceci est du probablement à la réactivité moindre de la cyclopentanone.

Tableau 7. Synthèse des analogues pyranopyrazoliques de la Tacrine

N°	Produit	Rdt(%)	N°	Produit	Rdt(%)
133		57	135		55
134		59	136		52

L'analyse des spectres RMN du proton des composés **113-136** montre la présence d'un singulet large d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, ainsi que les signaux des protons du motif cycloalcanone qui résonnent à haut champ dans l'intervalle [3-1] ppm.

Le spectre RMN ^{13}C de ces composés présentent à champ fort les signaux correspondant aux carbones hybridés sp^3 tertiaires dans l'intervalle [34-9] ppm.

II.2.3 Mécanisme

Afin d'étudier le mécanisme de la réaction, nous proposons deux voies de synthèses possibles (Schéma 3.16).²²²

- *La première voie mécanistique (voie a)*

Il a été proposé que AlCl_3 sert à activer la fonction cyano qui subit une attaque nucléophile du l'énol. Par la suite, ce dernier va se cycliser par une attaque nucléophile suivi par une déshydratation. En fin l'hydrolyse en milieu basique conduit au produit désiré.

²²²Bekolo, H.; Kirsch. G. *Can. J. Chem.* **2007**, 85, 1.

- *La deuxième voie mécanistique (voie b)*

L'activation de la cétone par AlCl_3 facilite la formation de l'imine qui est en équilibre avec l'énamine. Cela permet la cyclisation par le déplacement du doublet non liant de l'azote. L'hydrolyse en milieu basique donne accès à la Tacrine correspondante.

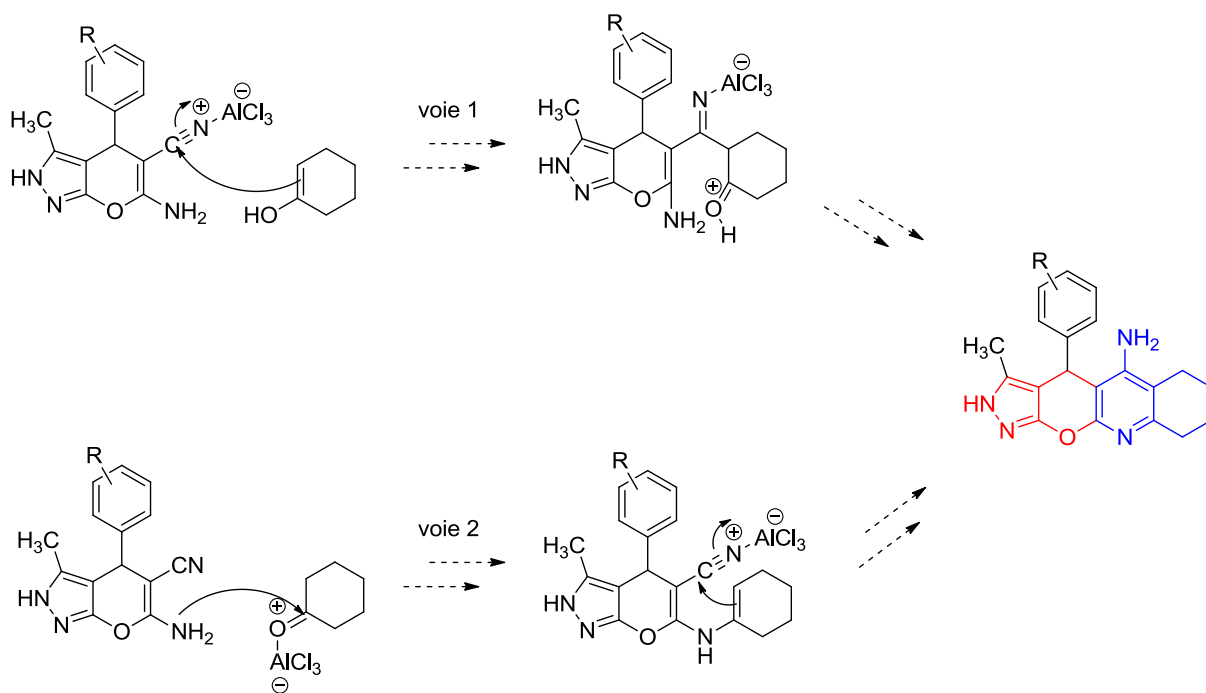


Schéma 3.16

II.2.4 Conclusion

Nous avons décrit ici la synthèse en une seule étape et avec de très bons rendements des analogues structuraux de la Tacrine comprenant également le motif pyranopyrazoles selon une réaction de Friedländer. Nous avons utilisé deux cycloalcanones différentes selon le mode opératoire décrit par Jose Luis Marco et *al*, avec un changement de l'ordre d'addition des réactifs ce qui nous a permis d'augmenter le rendement de la réaction. L'activité biologique des produits obtenus a été établie par une étude *in silico*.

II.2.5 Synthèse des analogues pyrimidiniques de la Tacrine

II.2.5.1 Résultats expérimentaux

Dans cette partie, nous avons pris quatre dérivés hasardement choisis des 3-amino-2-cyanopyrimidines synthétisés antérieurement pour les utiliser dans la réaction de Friedländer. Nous avons donc réalisé la réaction en appliquant les conditions standards décrites dans la littérature et appliquées précédemment avec succès sur les pyranopyrazoles (Schéma 3.17).

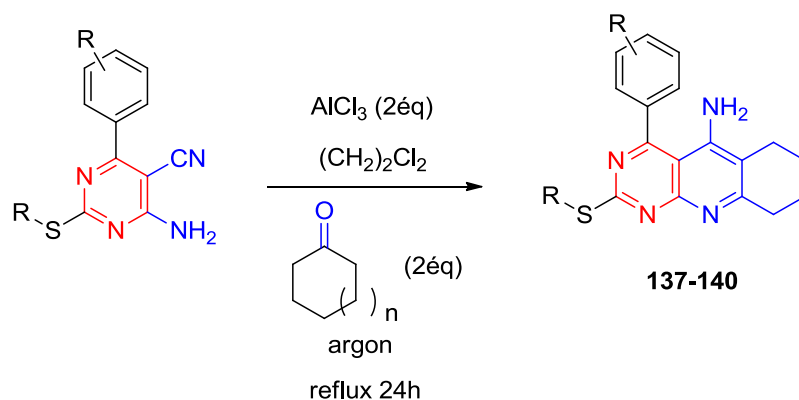


Schéma 3.17

Par chauffage classique, et tout comme dans les exemples précédents, nous avons changé l'ordre des réactifs. Nous avons dissous, le chlorure d'aluminium dans le dichloroéthane, les 3-amino-2-cyanopyrimidines et la cyclohexanone sont ajoutés en dernier lieu avant de porter le chauffage à reflux.

La réaction est réalisée sous atmosphère d'argon, au reflux pendant une nuit. Les composés **137-140** sont obtenus avec des rendements modérés variant entre 40-51% (Tableau 8).

Tableau 8. Synthèse des analogues pyrimidiniques de la Tacrine

N°	Produit	Rdt(%)	N°	Produit	Rdt(%)
137		47	139		43
138		51	140		40

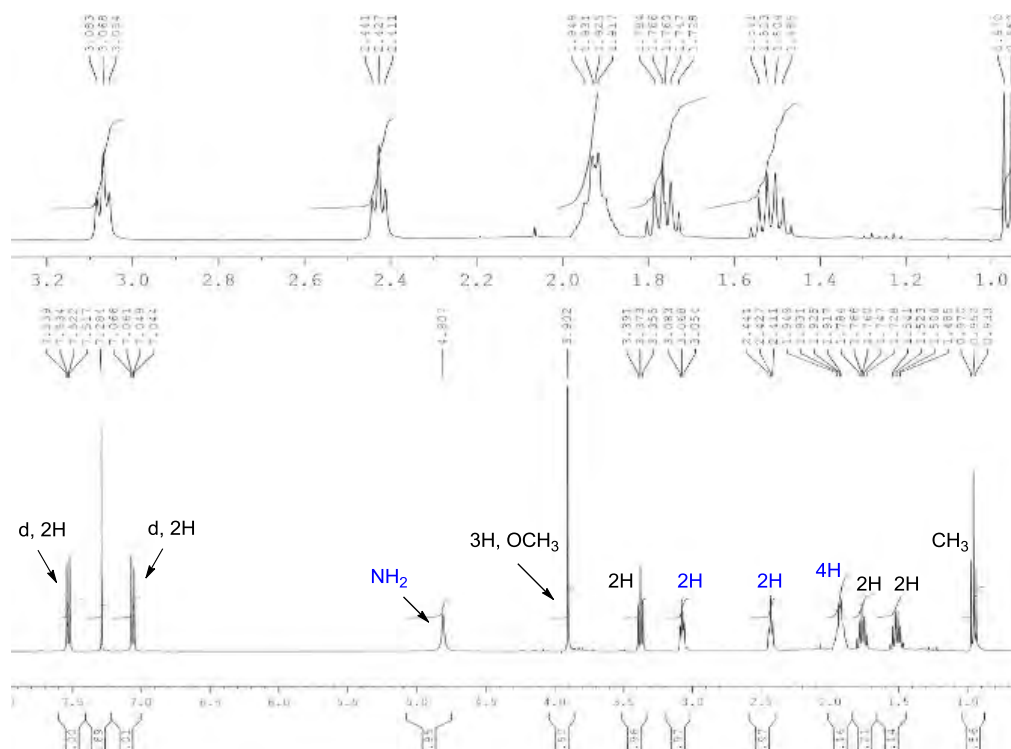
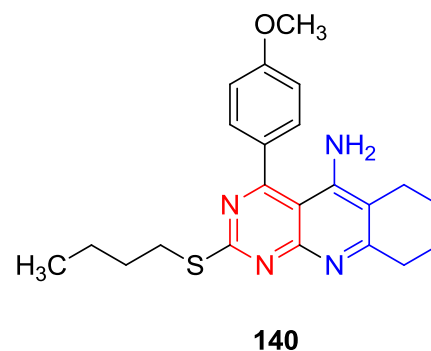


Figure 3.11. Spectre RMN ^1H du composé **140**

Les résultats spectroscopiques (RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse de spectre RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif pyrimidine, et aux protons de la chaîne alkyl lié au même noyau, la présence d'un singulet large d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, ainsi que les



protons de cycloalcanone qui raisonnent toujours dans la région des champs forts dans l'intervalle [3-2] ppm. Le spectre RMN ^{13}C de ces composés présentent à champ fort les signaux correspondant aux carbones hybridés sp^3 entre 34 et 14 ppm.

II.2.6 Conclusion

Nous avons synthétisé ici de nouveaux analogues pyrimidiniques de la Tacrine en appliquant les conditions classiques de la réaction de Friedländer avec modification de l'ordre d'ajout des réactifs ainsi que les quantités molaires de chlorure d'aluminium. Les produits obtenus seront évalués par la suite par une approche *in silico*.

II.2.7 Réaction de Friedländer avec le 2,5-dicyano-3,4-diaminopyrimidine

II.2.7.1 Synthèse

Nous avons mis en réaction la 2,5-dicyano-3,4-diaminopyrimidine qui comporte deux motifs *ortho*-amino-nitriles. Il est donc mis avec 4 équivalents de cyclohexanone et 5 équivalents de chlorure d'aluminium. La réaction est chauffée pendant 24h au reflux de dichloroéthane. Cependant, le rendement obtenu était très faible qui provient des difficultés rencontrées pendant la réaction (polarité des composés de départ) (Schéma 3.18). Face à ce résultat décourageant, cette réaction n'a pas été généralisée sur les autres dérivés.

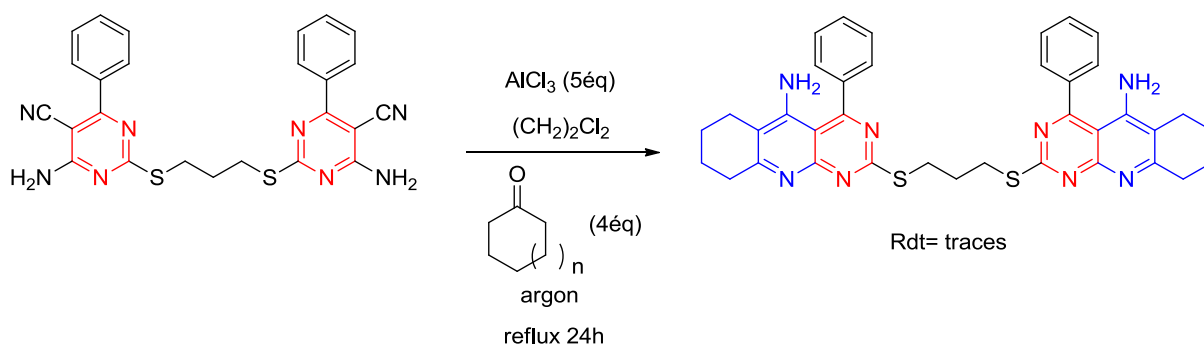


Schéma 3.18

II.2.8 Synthèse de nouveaux analogues de la Tacrine à base de pyranopyrazole substituées :

II.2.8.1 Synthèse

Dans l'objectif de vérifier la généralité de cette méthode, nous avons mis en jeu les 6-amino-3-méthyl-2-phényl-4-(aryl)-2,4-dihydropyranopyrazole-5-carbonitriles synthétisés au sein de notre laboratoire par I. Amine Khodja et *al.*²²³ La réaction de Friedländer sur ces composés et après de nombreuses tentatives, n'a pas donné les résultats attendus (Schéma 3.19).

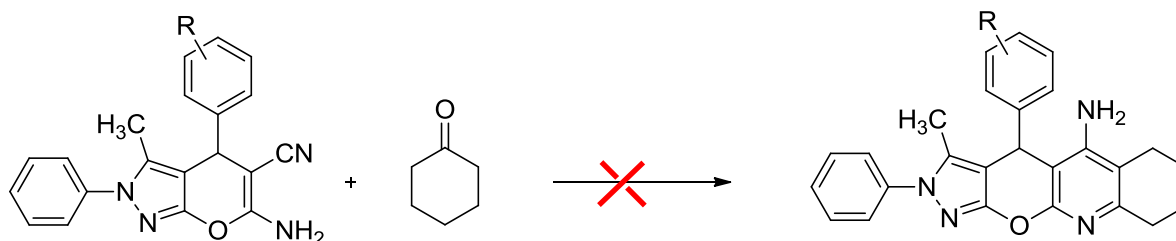


Schéma 3.19

²²³Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebour, O.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 85.

De même, nous avons essayé de réaliser la réaction de Friedländer en remplaçant la cyclohexanone par un dérivé de la pyrazole, en l'occurrence la 1-phényl-3-méthyl-5-pyrazolone, avec les 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles **65-84** synthétisé au laboratoire. Cependant, nous n'avons pas réussi la réaction et seul le produit de départ a été récupéré (Schéma 3.20)

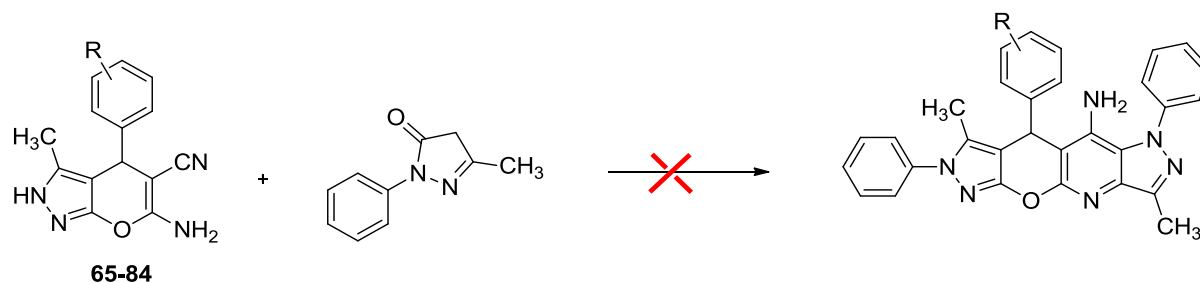


Schéma 3.20

Partie III

Modélisation de nouveaux analogues de la Tacrine

III Approche *in silico*

III.1 Introduction

Le Docking moléculaire *in silico* a pour but de prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes biologiques expérimentales.

Les logiciels de Docking sont donc des outils largement utilisés en chimie, biologie, pharmacie et en médecine car là plus part des principes actifs sont des petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur).

Comprendre comment un ligand (analogues de la Tacrine) s'attache ou interagit avec une cible protéique (AChE) afin de l'inhiber ou l'activer est d'une importance capitale dans la recherche et l'industrie pharmaceutique.²²⁴

Notre démarche consiste à utiliser la technique de Docking moléculaire pour prévoir l'efficacité thérapeutique des molécules analogues de la Tacrine que nous avons synthétisé précédemment.

Il est nécessaire d'aller directement à la Bank PDB (<http://www.pdb.org>) et déterminer où sont déposées les structures de ces cibles. A présent, la PDB contient plusieurs de milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie aux rayons X, soit par RMN.

La structure 3D des composés synthétisés (ou à évaluer) a été construit en utilisant le logiciel VEGA ZZ 3.0.5,²²⁵ alors que AutoDock vina 1.0.3²²⁶ a été utilisé comme un outil de Docking, ainsi le logiciel PyMOL²²⁷ a été employé pour la visualisation des résultats du Docking moléculaire.

Afin d'évaluer notre méthode du Docking moléculaire, nous avons procédé en premier lieu au *re-Docking*.

Dans cette démarche, nous séparons le ligand (THA) de l'enzyme (AChE co-cristallisé) puis, nous effectuons un *re-docking* à l'intérieur de l'enzyme avec le code AutoDock vina 1.0.3. En

²²⁴ Krid, A. Thèse de Magister, **2008**.

²²⁵ Dipartimento di Scienze Farmaceutiche "Pietro Pratesi", Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano, Via Luigi Mangiagalli, 25 I-20133 - Milano (Italy).

²²⁶ Trott, O.; Olson, A. J. *Journal of Computational Chemistry*, **2010**, *31*, 455.

²²⁷ The PyMOL Molecular Graphics system Version 1. leval, DeLano Scientific LLC.

effet, nous avons obtenu une bonne conformité avec le ligand natif co-cristallisé (Figure 3.12).

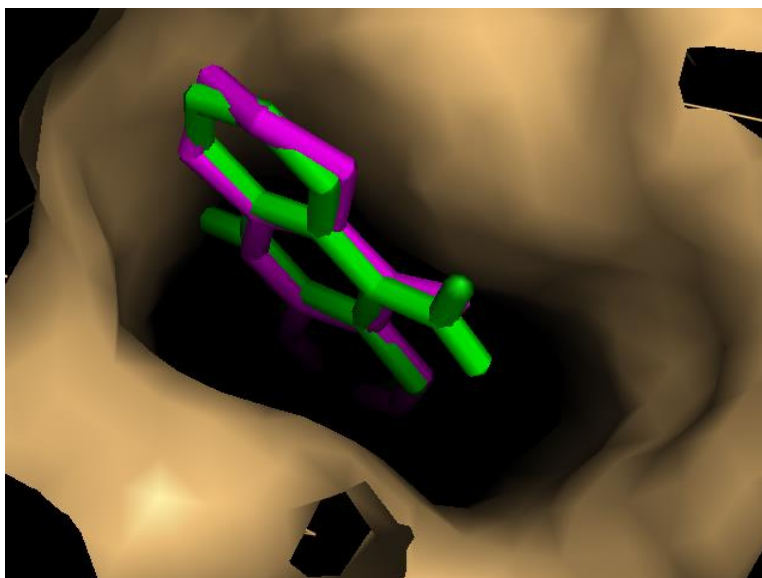


Figure 3.12. Le ligand natif Co-cristallisé de couleur rose et le ligand natif amarré avec couleur verte

III.2 Résultat et discussion

Comme il est mentionné ci-dessus (Chapitre III), plusieurs inhibiteurs sont connus dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. La Tacrine est un inhibiteur compétitif de l'acétylcholinestérase vis-à-vis son substrat naturel. Nous avons choisi cet inhibiteur comme référence à cause de sa taille comparable à celle des ligands que nous avons synthésés.

Nous avons retenu alors les mêmes paramètres de *re-Docking* pour notre étude *in-silico* sur les composés choisis.

III.2.1 Interaction : Acétylcholine-Acétylcholinestérase

Afin de représenter et visualiser les images, nous avons mis des couleurs pour les acides aminés les plus importants du site actif.

NB : nous avons omis quelques résidus dans quelques figures pour la clarté des images. Le premier ligand étudié est l'Acétylcholine, substrat naturel de la cible (figure 3.13)

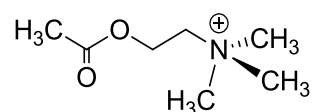


Figure 3.13. L'acétylcholine

Après simulation, nous avons obtenu un complexe d'énergie de : -4,6 Kcal /mol. Cette énergie sera aussi utilisée comme énergie de référence avec les autres ligands.

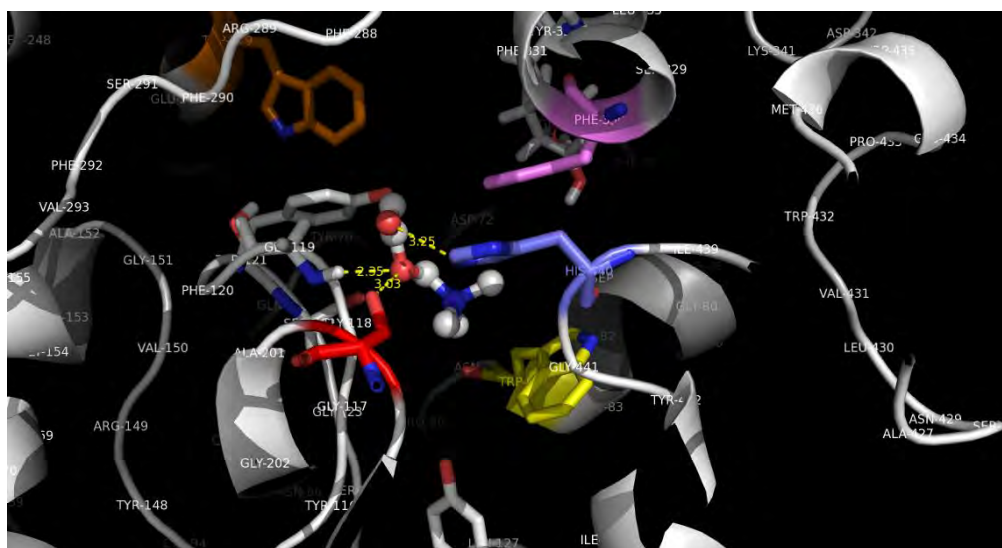


Figure 3.14. Interaction AChE-ACh

Dans cette figure nous avons montré que le ligand pénètre bien dans le site actif de la protéine en formant trois liaisons hydrogène représentées en jaune. Le tableau 9 résume ces deux liaisons hydrogène

Tableau 9.

Molécule	Nbre des interactions H	Résidus impliqué	Groupe ment du ligand	Distance Å°
Ach	3	OH-Gly119	C-O-CH ₂	2.35
		OH-Ser200	C-O-CH ₂	3.03
		HN-His440	C=O	3.25

Cependant, aucune interaction hydrophobique n'a été observée lors de la simulation. De même aucune interaction n'a été remarquée avec le nitrogène quaternaire du substrat.

III.2.2 Interaction Tacrine-Acétylcholinestérase

Le deuxième ligand étudié est la Tacrine (voir figure 3.15).

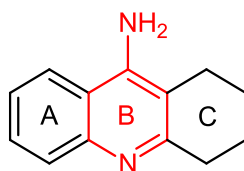


Figure 3.15. La Tacrine

En réalisant l'amarrage moléculaire « Docking » avec le code Autodock vina 1.0.3, ce dernier nous a permis d'avoir un complexe formé par les deux entités Tacrine et AChE, stable par rapport au complexe obtenu avec le substrat. L'énergie d'interaction est de : -9,2 Kcal /mol

Par la suite nous avons analysé les neuf conformations possibles générées à l'aide du code PyMOL. Nous avons constaté que la 9^{ème} conformation représente la meilleure solution en termes d'interaction avec une énergie correspondante de -8.9 Kcal/ mol. Ce qui est toujours supérieure à l'énergie trouvée dans le premier complexe.

Pour former le complexe Tacrine-AChE, le ligand a formé une liaison hydrogène et plusieurs interactions hydrophobiques.

La seule liaison hydrogène formée est d'une distance de 2.21 Å° entre NH₂ du ligand et O du résidu Ser122 (Voir figure 3.16)

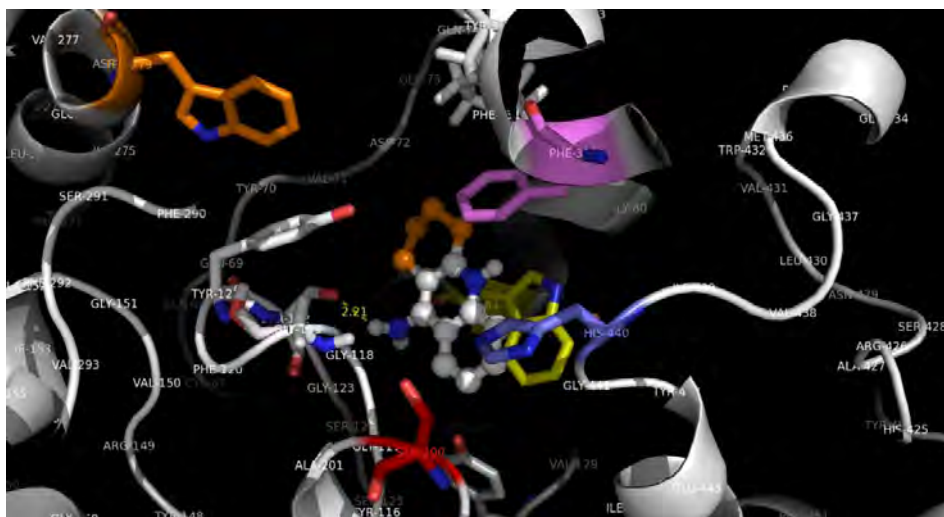


Figure 3.16 : représentation des liaisons hydrogènes trouvées dans le complexe de la TACRINE

La grande affinité présentée par le complexe est s'expliqué aussi par la présence interactions hydrophobiques de type π - π entre le cycle benzénique et des acides aminés. Si nous comparons ces résultats par ceux de l'ACh, nous remarquons très bien qu'il y a une

augmentation dans le nombre d'interactions, ce qui confère une stabilité de plus dans le deuxième complexe

III.2.3 Interaction des analogues hétérocycliques de la Tacrine - AChE :

La figure suivante représente l'aspect des différentes molécules utilisées dans notre étude :

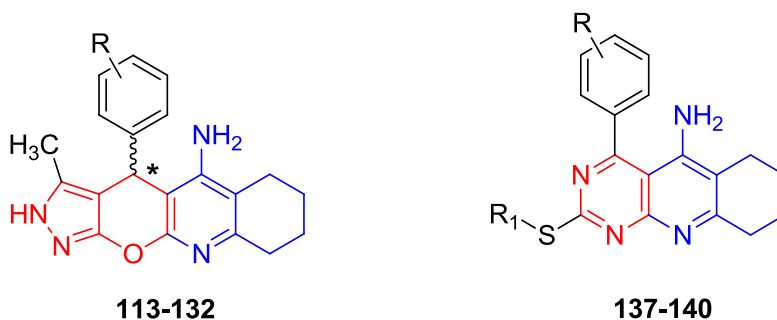


Figure 3.17

Dans cette étape nous avons retenu les paramètres de la simulation par défauts. Après quelques tests, les dimensions de l'espace de simulation où s'effectue le placement du ligand ont été fixées à $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}^3$. Cette dimension est nécessaire pour tenir compte de l'ensemble des résidus du site actif. Les différentes valeurs obtenues du ' Scoring ' sont résumées sur le tableau 10 :

Tableau 10.

N°	R	Score_Autodock (Kcal /mol)		N°	R	Score_Autodock (Kcal /mol)	
		R	S			R	S
113	H	-11.2	-10.9	123	4-Me	-9.7	-8.1
114	4-F	-10.2	-6.6	124	4-Et	-11.8	-6.8
115	4-Cl	-11.0	-10.9	125	2,4-diMe	-11.4	-10.6
116	4-Br	-10.6	-10.9	126	2,4-diMeO	-11.2	-10.5
117	3-NO ₂	-10.1	-6.3	127	2-Cl-5-NO ₂	-11.9	-10.5
118	4-NO ₂	-12.1	-10.9	128	2-Cl-6-NO ₂	-8.7	-5.6
119	4-NH ₂ (CH ₃) ₂	-8.7	-5.2	129	4-Ph	-10.1	-10.7
120	4-MeO	-9.0	-6.5	130	3-pyridine	-11.1	-10.7
121	2-MeO	-10.3	-8.4	131	2-MeO-naphtyl	-9.3	-9.9
122	4-SMe	-10.4	-10.4	132	2-Cl-6-MeO-quinoline	-6.4	-5.7

Les analogues de la Tacrine à base de pyranopyrazole présentent un caractère inhibiteur vis-à-vis de l'acétylcholinestérase, dont la configuration *R* est bonne dans toutes les molécules testées.

Leurs énergies d'interaction sont inférieures à celles du substrat (Ach) et la Tacrine.

Parmi les composés testés nous avons étudié les différentes énergies d'interaction pour les molécules ayant une très bonne affinité envers l'enzyme (**118**, **127**).

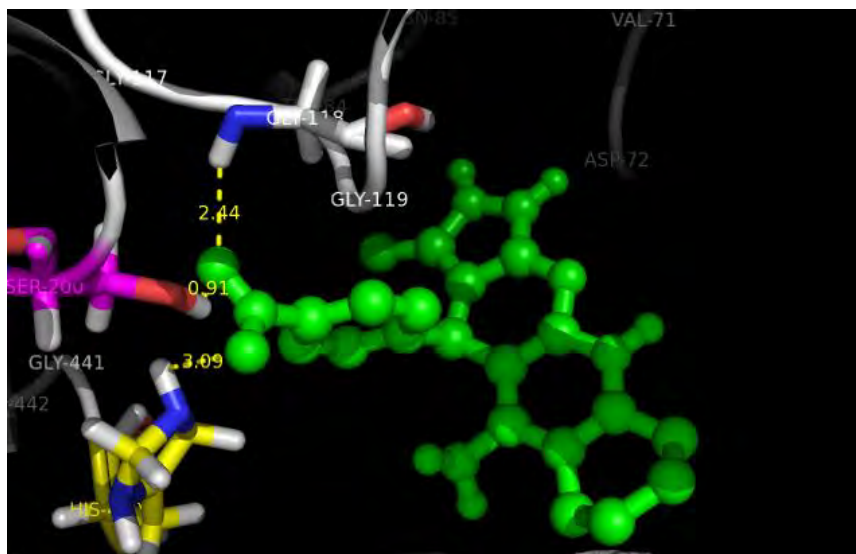


Figure 3.18 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **118** (*R*) (vert).

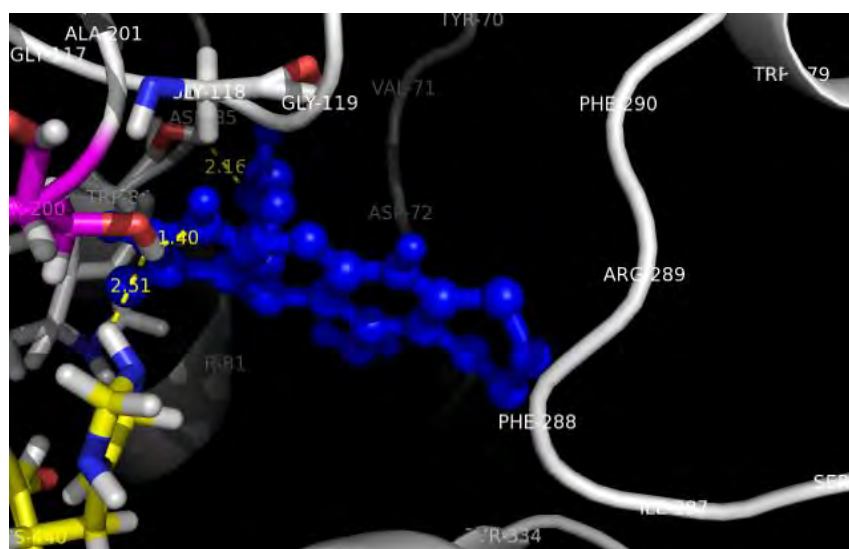


Figure 3.19 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **118** (*S*) (bleu).

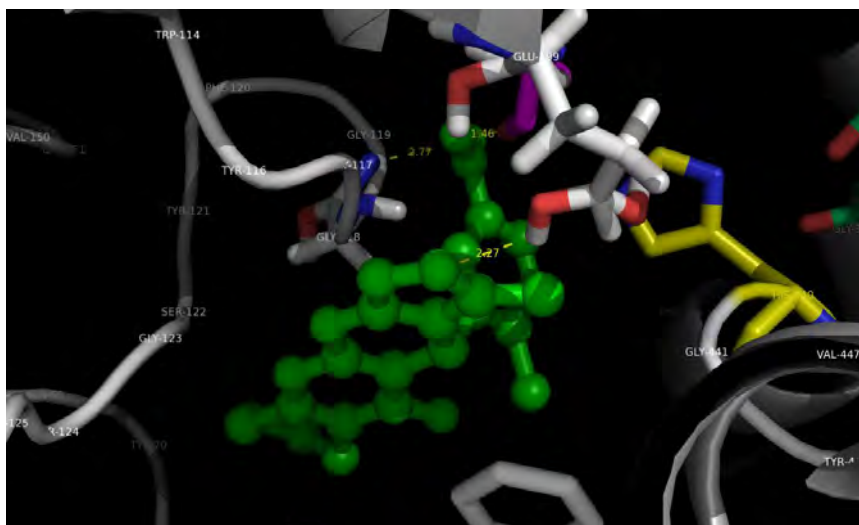


Figure 3.20 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **127** (R) (vert).

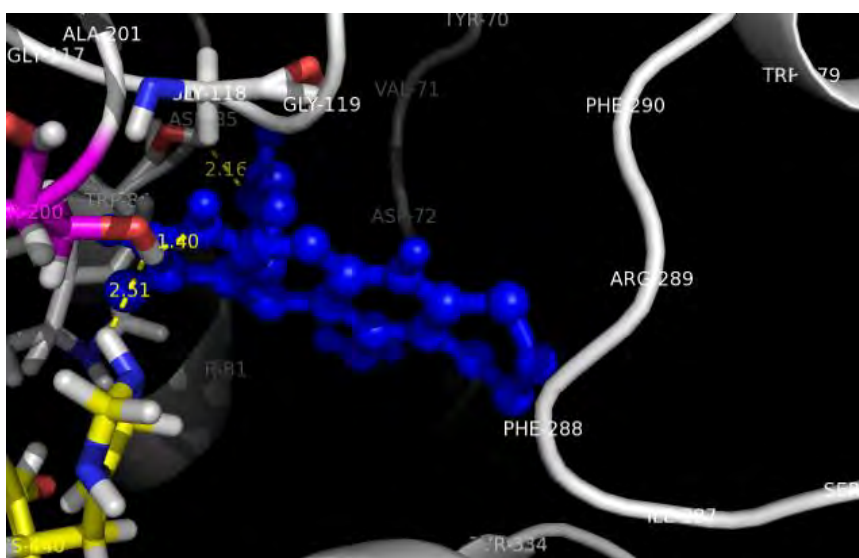


Figure 3.21 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **127** (S) (bleu).

Les longueurs des différentes liaisons hydrogène obtenues pour les molécules **118** et **127** avec les deux configurations sont résumées sur le tableau 11 :

Tableau 11.

Molécule	Stéréochimie	Nbre de liaisons H	Résidus impliqués	Groupement du ligand	Distance A°
118	R	3	OH-Gly118	NO ₂	2.44
			HO-Ser200	NO ₂	0.91
			HO-His440	NO ₂	3.09
118	S	3	OH-Trp84	NO ₂	2.16
			HO-Ser200	N-(pyrazole)	1.40
			HN-His440	N-(pyrazole)	2.51
127	R	3	² HN-Gly118	NO ₂	2.77
			HO-Glu199	N-(pyrazole)	2.27
			HO-Ser200	NO ₂	1.46
127	S	3	² HN-Gly123	NO ₂	3.07
			O=C-Glu199	NH-(pyrazole)	2.31
			O=C-Ser200	NH-(pyrazole)	1.67

En comparant les différentes énergies d'interaction obtenues pour la molécule **114** (R, S), dans laquelle le cycle A est substitué par un groupement Nitro, celui-ci est orienté vers la triade catalytique du site actif, en créant des liaisons hydrogènes avec His440 et Syr200 et Gly118 et Trp84 respectivement (figures 1 et 2). Dans le cas de la molécule **123** (R, S) substituée par les groupements Nitro et Chlore, elle a adopté une orientation contraire à la précédente où elle forme quatre liaisons hydrogène avec Glu199, Tyr130, Gly118, Gly123 respectivement (figure 3).

Les analogues de la Tacrine à base pyrimidine eux aussi présentent un caractère inhibiteur vis-à-vis à l'acétylcholinestérase et leurs énergies d'interaction sont inférieures à celles de la première série.

Parmi les molécules testés nous avons pris deux molécules **137** et **138** afin d'étudier leurs interactions envers l'enzyme

Les différentes valeurs du ' Scoring ' obtenues pour les molécules **138-140** sont résumées sur le tableau 12 :

Tableau 12.

N°	R	R ₁	Score_Autodock (Kcal /mol)	N°	R	R ₁	Score_Autodock (Kcal /mol)
137	4-Cl	Et	-9.7	139	4-MeO	Et	-8.6
138	4-Cl	Bu	-8.9	140	4-MeO	Bu	-8.0

Les analogues de la Tacrine à base pyrimidine eux aussi présentent un caractère inhibiteur vis-à-vis à l'acétylcholinestérase et leurs énergies d'interaction sont inférieures à celles du substrat (Ach) et la Tacrine.

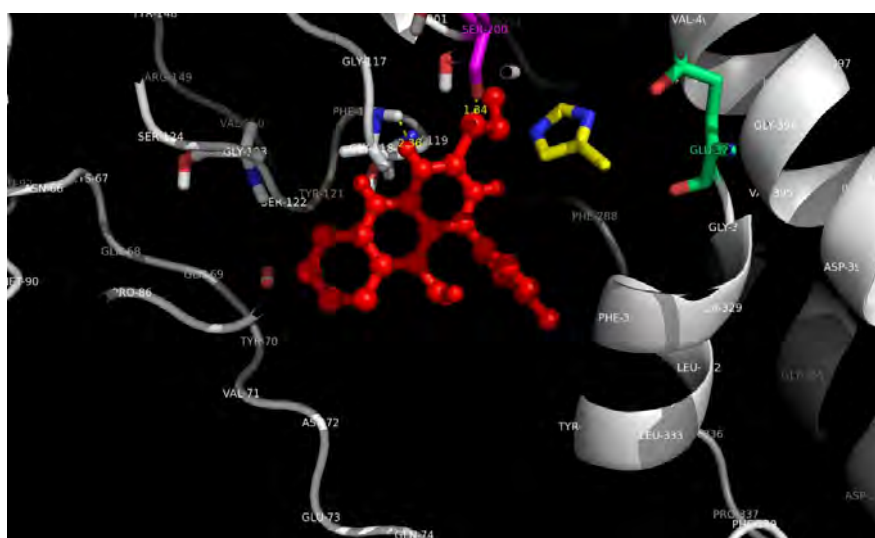


Figure 3.22 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **137** (rouge).

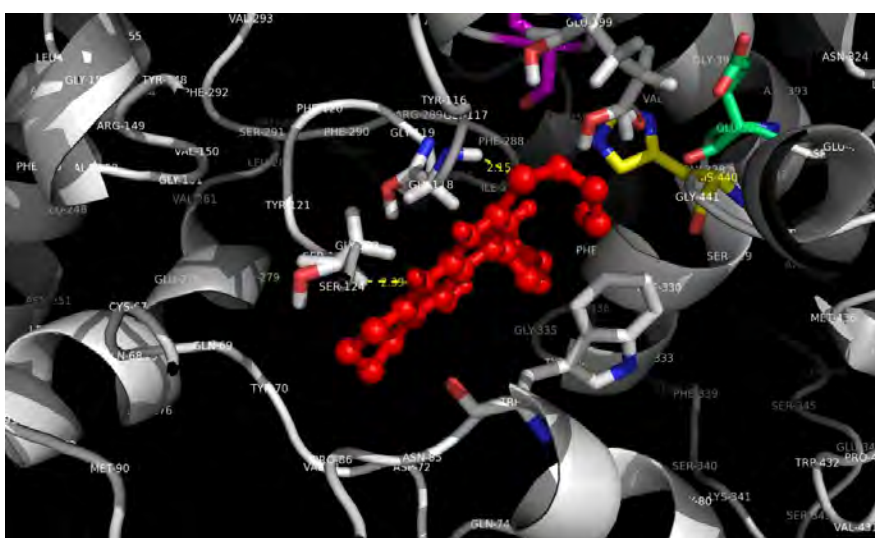


Figure 3.23 : Représentation des liaisons hydrogène formées par la molécule **138** (rouge).

Les longueurs des différentes liaisons hydrogène obtenues pour les molécules **137** et **138** avec sont résumées sur le tableau 13 :

Tableau 13.

Molécule	Nbre de liaisons H	Résidus impliqué	Groupe du ligand	Distance A°
137	2	α HN-Gly118	N-(pyrimidine)	2.36
		O=C-Ser200	S-Et	1.34
138	2	α HN-Gly123	N-(pyrimidine)	1.32
		α HN-Gly118	S-Bu	2.15

En comparant les forces des différentes liaisons hydrogène, la pyrimidine favorise l'apparition des liaisons hydrogène avec la Gly118 dans le cas du composé **137**, et la Gly123 dans le cas du composé **138**. Ainsi nous pouvons souligner le rôle du S-alkyle qui favorise aussi la formation des liaisons hydrogène.

- **Récapitulation**

Tous les analogues de la Tacrine ont présenté un caractère inhibiteur vis-à-vis l'acétylcholinestérase.

Avec la série pyranopyrazole : Les LH ont été établies entre trois acides aminés du site actif d'AChE : la Ser200, l'His440 et Trp84.

Avec la série pyrimidine : Les LH ont été établies avec un seul acide aminé du site actif qui est la Ser200.

III.2.4 Conclusion

L'étude de la modélisation moléculaire de nouveaux analogues de la Tacrine nous a donné de bonnes indications sur les modifications structurales à apporter pour augmenter l'efficacité des composés envers l'enzyme (AChE).

Partie expérimentale III

III.2.5 Préparation des 3-amino-2-cyanopyranopyrazoles substitués (65-84)

III.2.5.1 Procédure générale

Un mélange d'aldéhyde (2 mmol), acetoacetate d'éthyle (2 mmol), l'urée (2 mmol) en présence de 5% mol de MTPB dans 5 mL d'eau, le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 1h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacé tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH.

6-Amino-3-méthyl-4-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (65)

Rendement: >90%

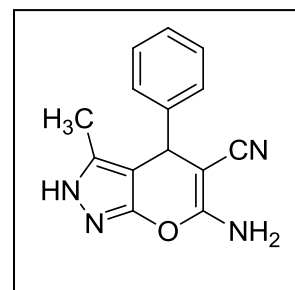
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C (lit.: 243-244 °C)²²⁸

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3309, 3170 (NH₂), 2191 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.02 (br s, 1H, NH), 7.45–7.15 (m, 5H), 6.74 (br s, 2H, NH₂), 4.56 (s, 1H), 1.79 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 159.3, 153.2, 142.2, 133.9, 126.6, 125.8, 125.0, 119.1, 95.9, 55.8, 34.8, 8.1.



6-Amino-4-(4-fluorophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (66)

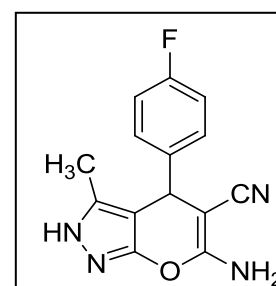
Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C (lit.: 244-245 °C)²²⁸

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3309 (NH₂), 2190 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.55 (br s, 1H, NH), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.92 (br s, 2H, NH₂), 4.58 (s, 1H), 1.94 (s, 3H, CH₃).



²²⁸ Guo, R. Y.; An, Z. M.; Mo, L. P.; Yang, S. T.; Liu, H. X.; Wang, S. X.; Zhang, Z. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9931.

6-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (67)

Rendement: >90%

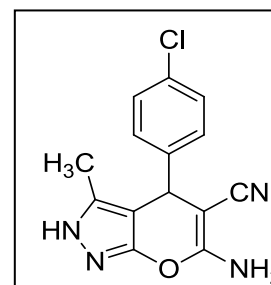
Aspect: Solide marron

Point de fusion: 239–240 °C (lit.: 234-235 °C)²²⁸

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3367, 3174 (NH₂), 2187 (CN) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.00 (br s, 1H, NH), 7.17 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.38 (br s, 2H, NH₂), 4.51 (s, 1H), 1.77 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 159.8, 153.8, 141.6, 134.8, 130.8, 128.0, 127.2, 119.7, 95.9, 56.6, 35.0, 8.9.



6-Amino-4-(4-bromophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (68)

Rendement: >90%

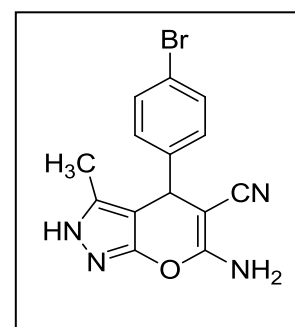
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 182-184 °C (lit.: 180-183 °C)¹⁸³

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3394, 3182 (NH₂), 2187 (CN) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.15 (br s, 1H, NH), 7.41 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.82 (br s, 2H, NH₂), 4.57 (s, 1H), 1.78 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 161.2, 154.9, 143.9, 136.1, 131.6, 129.9, 121.0, 120.2, 97.3, 57.1, 36.1, 10.0.

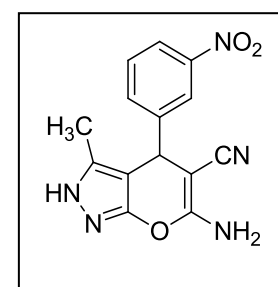


6-Amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (69)

Rendement: 85%

Aspect: Solide marron

Point de fusion: 229-230 °C (lit.: 191-192 °C)²²⁹



²²⁹ Bora, P. P.; Bihani, M.; Bez, G. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *92*, 24.

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3489, 3191 (NH₂), 2193(CN) cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.02 (br s, 1H, NH), 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H, NH₂), 4.71 (s, 1H), 1.80 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.0, 153.7, 146.8, 145.2, 134.8, 132.9, 128.5, 120.9, 120.7, 119.3, 95.2, 55.7, 35.1, 8.7.

6-Amino-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (70)

Rendement: 85%

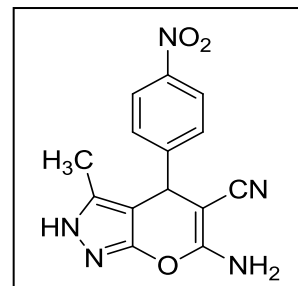
Aspect: Solide marron

Point de fusion: >250 °C (lit.: 248-249 °C)²²⁸

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3475, 3186 (NH₂), 2190 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.00 (br s, 1H, NH), 8.0 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.4 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.60 (br s, 2H, NH₂), 4.70 (s, 1H), 1.8 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 159.8, 153.5, 150.3, 145.1, 134.5, 127.3, 122.3, 119.1, 94.9, 55.1, 35.0, 8.5.



6-Amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (71)

Rendement: 80%

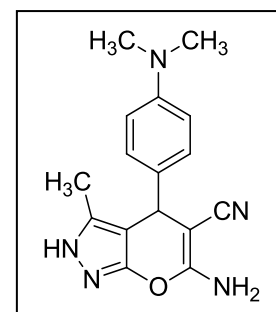
Aspect: Solide rouge

Point de fusion: 220-222 °C (lit.: 219-222 °C)¹⁸³

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3390 (NH₂), 2200(C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.88 (br s, 1H, NH), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.46(s, 2H, NH₂), 4.4 (s, 1H), 2.86 (s, 6H, 2CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 158.4, 154.0, 149.0, 133.5, 127.9, 120.3, 112.1, 118.7, 97.9, 69.4, 58.3, 35.5, 9.7.

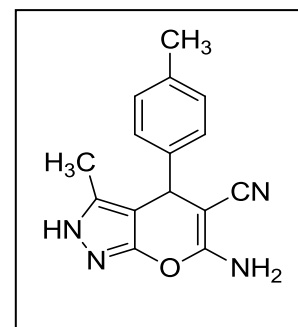


6-Amino-4-(4-méthylphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (72)

Rendement: >90%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 209-210°C (lit.: 203-204 °C)²²⁹



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3400, 3047 (NH₂), 2191 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.11 (br s, 1H, NH), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.89 (br s, 2H, NH₂), 4.55 (s, 1H), 2.27 (s, 3H, CH₃) 1.79 (s, 3H, CH₃).

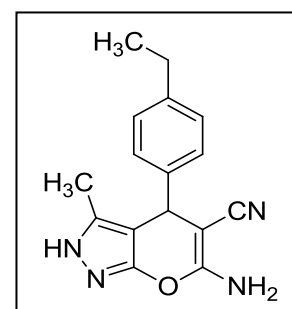
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.8, 154.8, 135.8, 141.6, 129.1, 127.4, 120.9, 119.4, 97.8, 57.4, 35.9, 20.7, 9.9.

6-Amino-4-(4-éthylphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (73)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 218-220°C (lit.: 220-222 °C)¹⁸⁴



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3340 (NH₂), 2190 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.10 (br s, 1H, NH), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (br s, 2H, NH₂), 4.50 (s, 1H), 2.60 (q, 2H, CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.20 (t, 3H, CH₃);

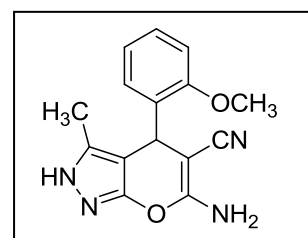
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 160.9, 154.8, 141.8, 142.1, 135.7, 127.9, 127.4, 121.0, 97.8, 57.4, 35.9, 27.8, 15.6, 9.9.

6-Amino-4-(2-méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (74)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250°C (lit.: 249-250 °C)²²⁸



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3336 (NH₂), 2191 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.00 (br s, 1H, NH), 7.17 (t, *J*=7.6 Hz), 6.92 (m, 3H), 6.72 (br s, 2H, NH₂), 5.0 (s, 1H), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 1.8 (s, 3H, CH₃).

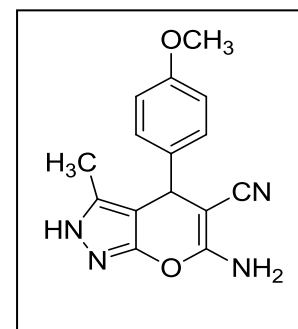
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 161.5, 156.2, 155.0, 135.0, 132.1, 128.6, 127.7, 120.9, 110.9, 120.7, 97.7, 56.4, 55.4, 28.9, 9.5.

6-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile (75)

Rendement: >90%

Aspect: Solide marron

Point de fusion: 225-226 °C (lit.: 210-212 °C)²²⁸



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3360 (NH₂), 2191 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.0 (br s, 1H, NH), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.60 (br s, 2H, NH₂), 4.45 (s, 1H), 3.68 (s, 3H, OCH₃) 1.79 (s, 3H, CH₃).

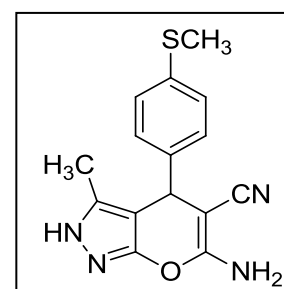
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 161.7, 154.8, 136.3, 158.0, 135.6, 128.5, 113.6, 120.9, 97.7, 57.9, 54.9, 35.7, 9.8.

6-Amino-3-méthyl-4-(4-(méthylthio)phényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile (76)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 215-217 °C (lit.: 219-220 °C)²²⁸



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3367 (NH₂), 2190 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.31 (s, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H, NH₂), 4.69 (s, 1H), 1.99 (s, 3H, CH₃).

6-Amino-4-(2,4-diméthylphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (77)

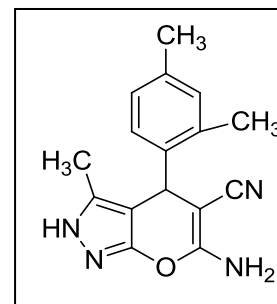
Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3407 (NH₂), 2205 (C=N) cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 11.85 (br s, 1H, NH), 7.16 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.91 (br s, 2H, NH₂), 2.58 (s, 2H), (s, 6H, 2CH₃), 1.86 (s, 3H, CH₃).


6-Amino-4-(2,4-diméthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (78)

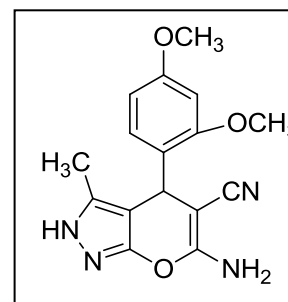
Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3400 (NH₂), 2185 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.84 (br s, 1H, NH), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (br s, 2H, NH₂), 4.22 (s, 1H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃).


6-Amino-4-(2-chloro-5-nitrophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (79)

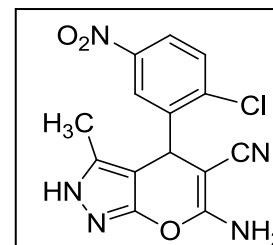
Rendement: 85%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3370 (NH₂), 2195 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.31 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H, NH₂), 5.23 (s, 1H), 1.99 (s, 3H, CH₃).

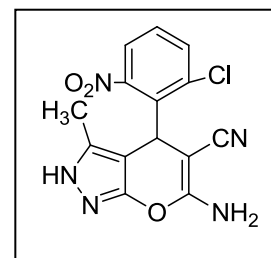


6-Amino-4-(2-chloro-6-nitrophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (80)

Rendement: 80%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3390 (NH₂), 2185 (C=N) cm⁻¹

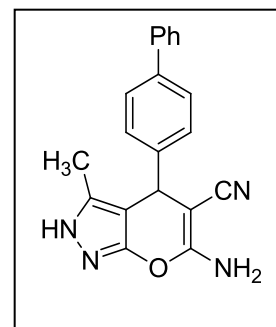
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.05 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H, NH₂), 4.55 (s, 1H), 1.83 (s, 3H, CH₃).

6-Amino-4-(biphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (81)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C



HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₁₆N₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 328.1324

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 328.1269

FT-IR ν_{\max} (KBr): 3425 (NH₂), 2191 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.10 (br s, 1H, NH), 7.74(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, *J*=7.7Hz, 1H), 7.34(d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.85(br s, 2H, NH₂), 4.63 (s, 1H), 1.84 (s, 3H, CH₃).

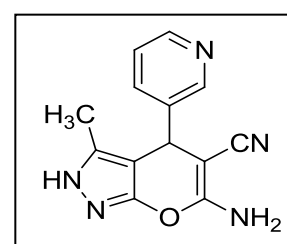
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 159.2, 155.1, 141.9, 138.2, 136.9, 133.8, 127.1, 126.3, 125.5, 125.0, 124.8, 119.1, 95.7, 55.4, 34.3, 8.1.

6-amino-3-méthyl-4-(pyridin-3-yl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (82)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 218-220 °C (lit.: 215-216 °C)²²⁹



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3420 (NH₂), 2181 (C=N) cm⁻¹

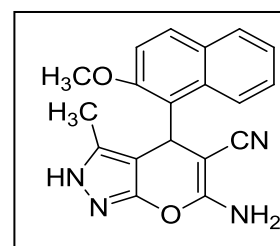
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.51 (br s, 2H, NH₂), 4.32 (s, 1H), 2.01 (s, 3H, CH₃).

6-amino-4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (83)

Rendement: 85%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3390 (NH₂), 2195 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.83 (br s, 1H, NH), 7.91 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.09 (br s, 2H, NH₂), 4.18 (s, 1H), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃).

6-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (84)

Rendement: 75%

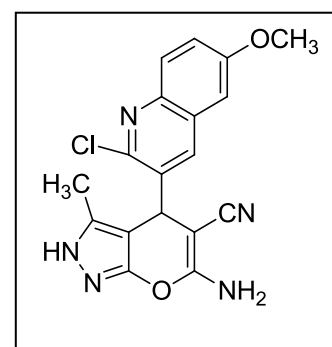
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C

HRMS (EI⁺): (pour C₁₈H₁₄ClN₅O₂)

- Valeur théorique [M]⁺ : 367.0836

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 367.0728



FT-IR ν_{\max} (KBr): 3420 (NH₂), 2181 (C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.05 (br s, 1H, NH), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.02 (br s, 2H, NH₂), 4.61 (s, 1H), 2.00 (s, 3H, CH₃).

III.2.6 Préparation des 2-alkylthiuronium

III.2.6.1 Mode opératoire général

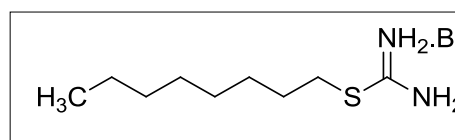
Un mélange de thiourée (1 mmol) et d'halogénure d'alkyle (1,2 mmol) dans EtOH (5 ml) a été agité pendant une nuit à reflux, le mélange a été refroidi à température ambiante et évaporé. Le produit final est isolé pur sans aucune purification supplémentaire.

2-Alkylthiuronium (B₄)

Rendement: >95%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 98-100 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.48 (s, 2H, NH₂), 3.29 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 1.71 (qt, $J=7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.46-1.28 (m, 10H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.2, 119.9, 32.3, 31.9, 29.2, 28.7, 28.4, 22.8, 14.3.

III.2.7 Préparation des 4-amino-5-cyano-pyrimidines substituées (85-112)

III.2.7.1 Mode opératoire générale

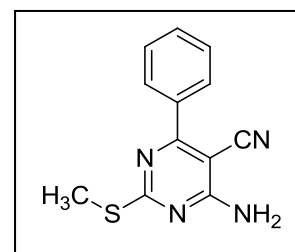
Un mélange de 2-alkylthiuronium (1 mmol), 2-(arylidène)malononitrile (1 mmol) et du carbonate de potassium (1 mmol) dans EtOH (10 ml) est porté à reflux pendant 2h. Le mélange a été refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

4-Amino-2-(méthylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile (85)

Rendement: 68%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 202-204 °C (lit.: 210 °C)²³⁰



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.94-7.92 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 5.64 (br s, 2H, NH₂), 2.51 (s, 3H, S-CH₃).

²³⁰ Rostamizadeh, S.; Nojavan, M. J. Heterocycl Chem. **2014**, *51*, 418.

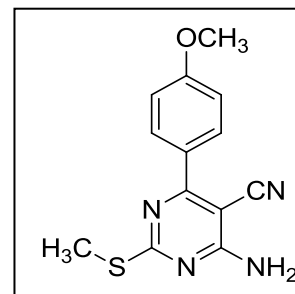
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.5, 167.2, 163.4, 135.7, 131.5, 128.7, 116.4, 83.0, 14.3.

4-Amino-6-(4-méthoxyphényl)-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (86)

Rendement: 63%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 207-209 °C (lit.: 211.5 °C)²³⁰



RMN ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 2.50 (s, 3H, S- CH_3).

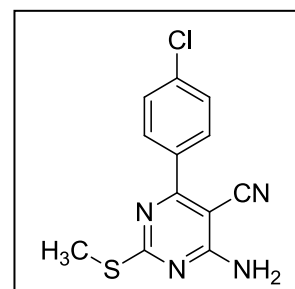
RMN ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.2, 166.3, 163.6, 162.4, 130.6, 128.1, 116.9, 114.0, 81.9, 55.5, 14.2.

4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (87)

Rendement: 65%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 215-217 °C (lit.: 225.5 °C)²³⁰



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 2.50 (s, 3H, S- CH_3).

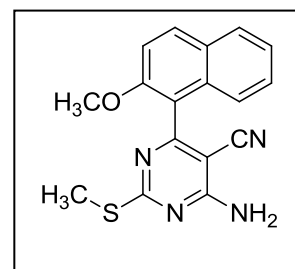
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.7, 165.9, 163.3, 137.9, 134.1, 130.1, 129.1, 116.2, 82.8, 58.5, 14.3.

4-Amino-6-(2-méthoxynaphthalèn-1-yl)-2-(méthylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (88)

Rendement: 53%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: >250 °C



HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 345.0786

- Valeur expérimentale $[M+Na]^+$: 345.078

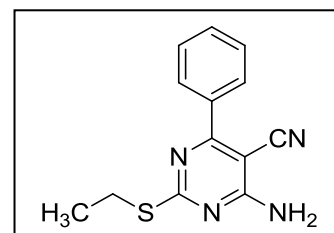
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.60 (br s, 2H, NH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (s, 3H, SCH_3).

4-Amino-2-(éthylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile (89)

Rendement: 61%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 177-179 °C



RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.98 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 5.96 (br s, 2H, NH_2), 3.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3).

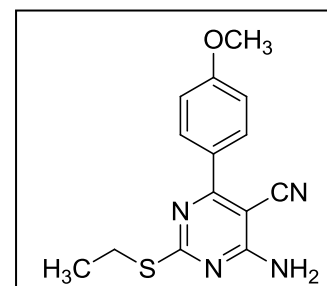
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 175.1, 167.2, 163.6, 135.8, 131.5, 129.1, 128.7, 116.5, 83.1, 58.4, 25.6, 14.5.

4-Amino-2-(éthylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile (90)

Rendement: 59%

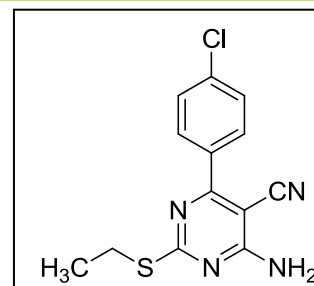
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 166-168 °C



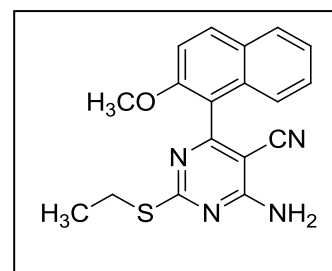
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.82 (br s, 2H, NH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.09 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.8, 166.3, 163.7, 162.4, 130.6, 128.1, 117.0, 114.1, 82.0, 55.5, 25.6, 14.5.

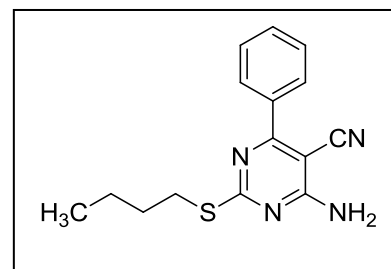
4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(éthylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (91)**Rendement:** 62%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 175-177 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.68 (br s, 2H, NH₂), 3.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.4, 166.0, 163.5, 137.8, 134.2, 130.0, 129.0, 116.3, 82.8, 64.2, 25.5, 14.4.

4-Amino-2-(éthylthio)-6-(2-méthoxynaphthalèn-1-yl)pyrimidine-5-carbonitrile (92)**Rendement:** 54%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 218-220 °C**HRMS (ESI⁺):** (pour C₁₈H₁₆N₄OS)- Valeur théorique [M+Na]⁺ : 359.0943- Valeur expérimentale [M+Na]⁺ : 359.0954

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.77 (br s, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.07 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

4-Amino-2-(butylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile (93)**Rendement:** 56%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 132-134 °C**HRMS (ESI⁺):** (pour C₁₅H₁₆N₄S)- Valeur théorique [M+Na]⁺ : 307.0993- Valeur expérimentale [M+Na]⁺ : 307.1006

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 5.85 (br s, 2H, NH_2), 3.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.65 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.41 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.3, 167.2, 163.5, 135.8, 131.5, 128.7, 128.6, 116.5, 83.0, 31.3, 30.8, 22.0, 13.7.

4-Amino-2-(butylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile (94)

Rendement: 61%

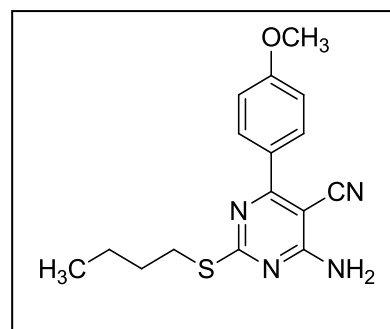
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 151-153 °C

ESI-MS: (pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1099

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1101



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.54 (br s, 2H, NH_2), 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 3.10 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.65 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.42 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.1, 166.2, 163.6, 162.4, 130.5, 128.1, 117.0, 114.0, 81.9, 55.5, 31.3, 30.8, 22.0, 13.7.

4-Amino-2-(butylthio)-6-(4-chlorophényl)pyrimidine-5-carbonitrile (95)

Rendement: 54%

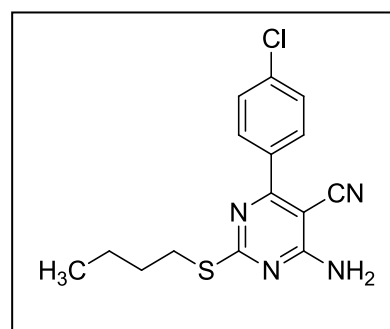
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 159-161 °C

HRMS (ESI $^+$): (pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.0604

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 341.0605



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.72 (br s, 2H, NH_2), 3.08 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.65 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.42 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.5, 165.9, 163.4, 137.8, 134.1, 130.1, 129.0, 116.3, 114.0, 82.7, 31.3, 30.8, 22.0, 13.7.

4-Amino-2-(butylthio)-6-(2-méthoxynaphthalèn-1-yl)pyrimidine-5-carbonitrile (96)

Rendement: 51%

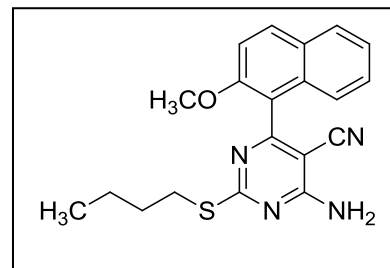
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 195-197 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.1289

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.1339



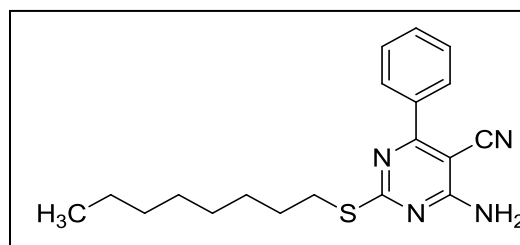
RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$) δ (ppm) 7.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H, NH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.09 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.97 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.63 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 0.79 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

4-Amino-2-(octylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile (97)

Rendement: 70%

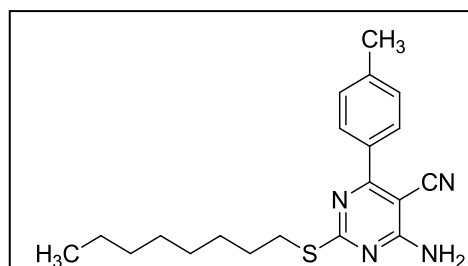
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 105-107 °C

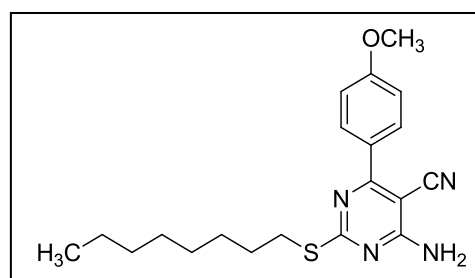


RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.04 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 5.96 (br s, 2H, NH_2), 3.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S-CH_2), 1.77 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.47-1.31 (m, 10H), 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

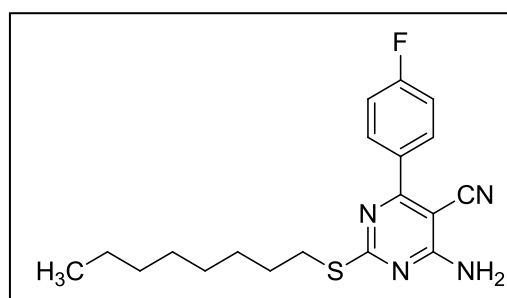
RMN ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.4, 167.3, 163.6, 135.8, 131.6, 128.8, 116.7, 83.1, 31.9, 31.2, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 22.7, 14.2.

4-Amino-2-(octylthio)-6-(p-tolyl)pyrimidine-5-carbonitrile (98)**Rendement:** 67%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 112-114 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.01 (br s, 2H, NH₂), 3.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H, CH₃), 1.70 (qt, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.85 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

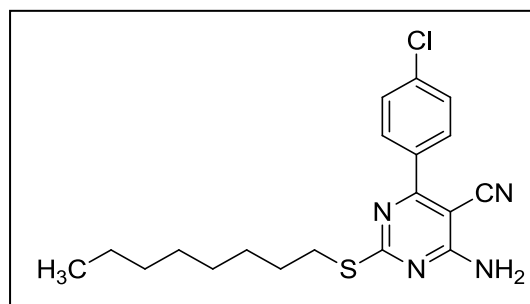
4-Amino-6-(4-méthoxyphényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (99)**Rendement:** 66%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 107-109 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.01 (br s, 2H, NH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.68 (qt, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.81 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

4-Amino-6-(4-fluorophényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (100)**Rendement:** 65%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 115-117 °C

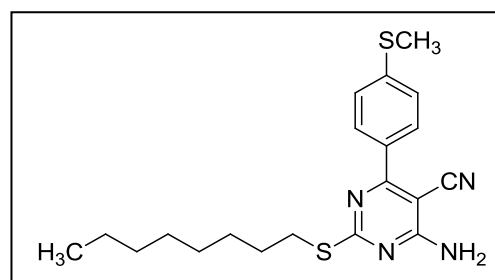
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.04 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.93 (br s, 2H, NH₂), 3.18 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, S-CH₂), 1.76 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.46-1.30 (m, 10H), 0.71 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.5, 166.8, 166.1, 163.6, 162.8, 132.0, 131.2, 116.7, 116.1, 115.8, 82.7, 31.9, 31.2, 29.3, 29.0, 22.8, 14.2.

4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (101)**Rendement:** 68%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 120-122 °C

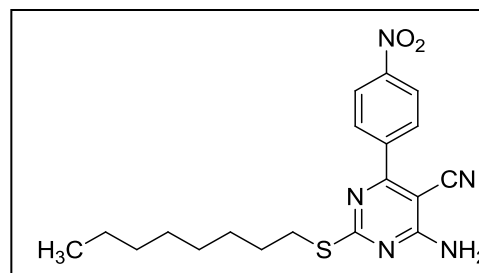
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.76 (br s, 2H, NH₂), 3.14 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 1.73 (qt, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.46-1.09 (m, 10H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.6, 166.8, 166.1, 163.5, 162.5, 130.2, 129.1, 116.7, 116.1, 115.6, 82.7, 31.9, 31.3, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

4-Amino-6-(4-(méthylthio)phényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (102)**Rendement:** 65%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 116-118 °C

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.48 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.41 (br s, 2H, NH₂), 3.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 2.33 (s, 3H, S-CH₃), 1.77 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.35-1.15 (m, 10H), 0.81 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.6, 167.3, 165.4, 144.1, 133.3, 130.1, 125.8, 120.3, 118.1, 83.3, 32.3, 31.5, 30.2, 29.8, 29.5, 23.2, 14.9, 14.6.

4-Amino-6-(4-nitrophényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (103)**Rendement:** 60%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 147-149 °C

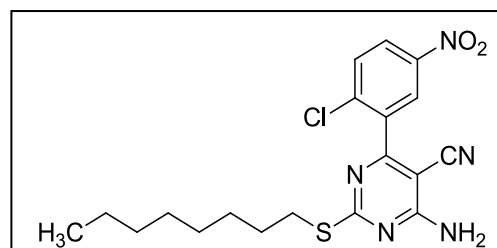
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.29 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 2H), 5.67 (br s, 2H, NH_2), 3.08 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.68 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 8H), 0.81 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

4-Amino-6-(2-chloro-5-nitrophényl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (104)

Rendement: 69%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 190-192 °C



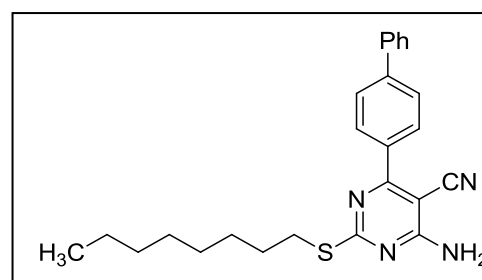
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.21 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.66 (br s, 2H, NH_2), 3.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, S- CH_2), 1.65 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 8H), 0.82 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

4-([1,1'-Biphényl]-4-yl)-6-amino-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (105)

Rendement: 62%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 146-148 °C



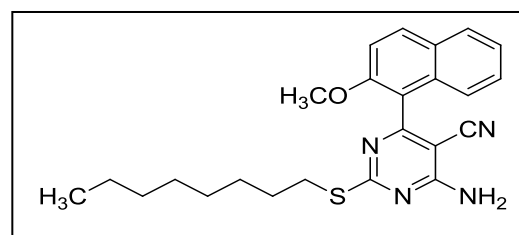
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.04 (br s, 2H, NH_2), 3.15 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.70 (qt, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 8H), 0.80 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

4-Amino-6-(2-méthoxynaphthalèn-1-yl)-2-(octylthio)pyrimidine-5-carbonitrile (106)

Rendement: 64%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 172-174 °C



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.89 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.56 (br s, 2H, NH_2), 3.89 (s,

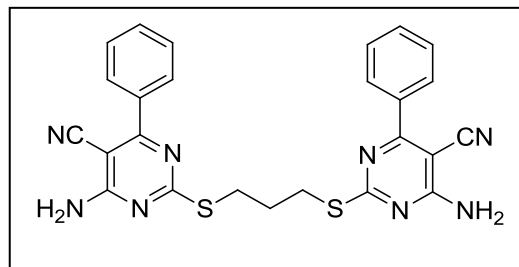
3H, OCH₃), 3.09 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.98 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.63 (qt, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 8H), 0.79 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile) (107)

Rendement: 65%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 228-230°C



Microanalyse pour C₂₅H₂₀N₈S₂

- Calculée: C = 60,46; H = 4,06; N = 22,56; S = 12,91

- Trouvée: C = 59,86; H = 4,05; N = 22,07; S = 12,30

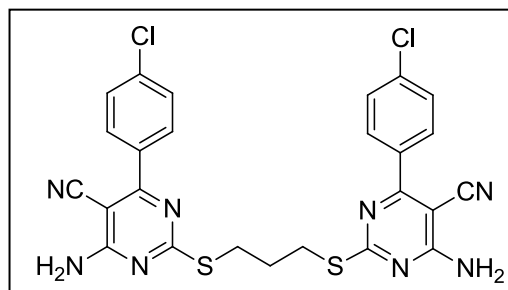
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 4H), 7.47-7.43 (m, 6H), 5.52 (s, 4H, 2NH₂), 3.25 (t, $J=6.8$ Hz, 4H, 2CH₂), 2.16 (qt, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂).

2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-(4-chlorophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) (108)

Rendement: 70%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



HRMS (ESI⁺): (pour C₂₅H₁₈Cl₂N₈S₂)

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 603.0110

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 603.0128

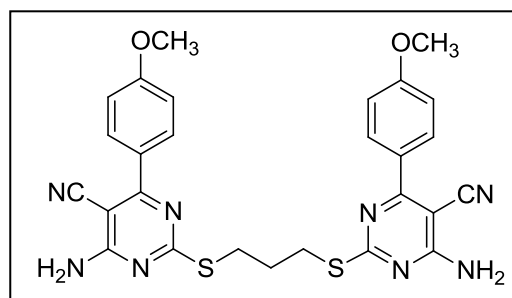
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (d, $J=6.8$ Hz, 4H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 5.54 (br s, 4H, 2NH₂), 3.24 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 2.13 (qt, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂).

2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) (109)

Rendement: 64%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



HRMS (ESI⁺): (pour C₂₇H₂₄N₈O₂S₂)

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 595.1101

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 595.1121.

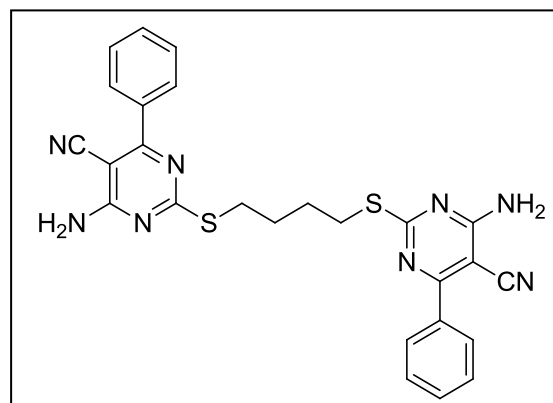
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 5.47 (br s, 4H, 2NH₂), 3.25 (t, *J*=6.4 Hz, 4H, 2CH₂), 2.16 (qt, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂).

2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile) (110)

Rendement: 63%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



HRMS (ESI⁺): (pour C₂₆H₂₂N₈S₂)

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 546.1046

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 549.1074

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (dd, *J*=6.8 Hz, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 5.57 (br s, 4H, 2NH₂), 3.14-3.11 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 4H).

2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-(4-chlorophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) (111)

Rendement: 60%

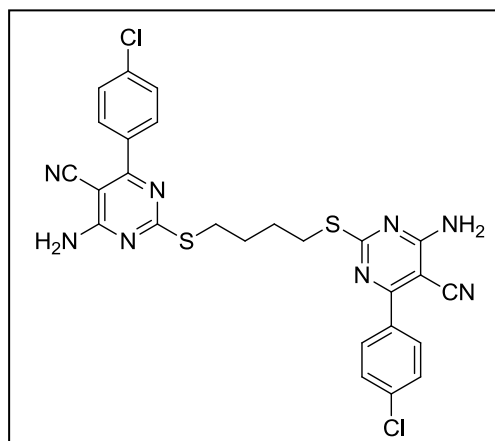
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₆H₂₀Cl₂N₈S₂)

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 617.0266

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 617.0297



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.86 (d, *J*=6.8 Hz, 4H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 5.55 (br s, 4H, 2NH₂), 3.16-3.12 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 4H),

2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) (112)

Rendement: 68%

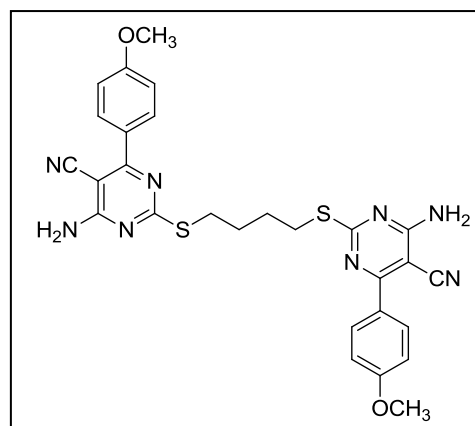
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₈H₂₆N₈O₂S₂)

- Valeur théorique [M+K]⁺ : 609.1257

- Valeur expérimentale [M+K]⁺ : 609.1284



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 5.52 (br s, 4H, 2NH₂), 3.15-3.10 (m, 4H), 1.85-1.79 (m, 4H).

III.2.8 Synthèse des analogues pyranopyrazolique de la Tacrine

III.2.8.1 Mode opératoire général :

A une suspension d'AlCl₃ (1.7 mmol) broyé et dissout dans le dichloroéthane sec (10 mL) sous atmosphère d'argon, le 3-amino-2-cyanopyranopyrazole (1 mmol) et la cycloalcanone (1,7 mmol, 1.7 éq.) sont additionnés. La solution est chauffée au reflux pendant une nuit.

Une fois la réaction terminée, une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est filtrée et le produit obtenu est

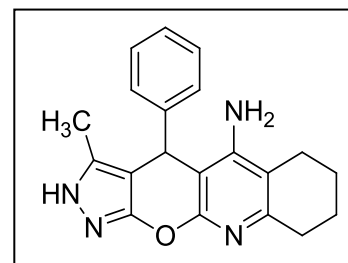
purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant le mélange acétate d'éthyle/méthanol (9 :1).

3-Méthyl-4-phénylpyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (113)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 214-216 °C



HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₂₀N₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 332.1637

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 332.1723

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.90 (br s, 1H, NH), 7.34-7.13 (m, 5H), 5.35 (br s, 2H, NH₂), 5.19 (s, 1H), 2.60-2.52 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72 (s, 4H).

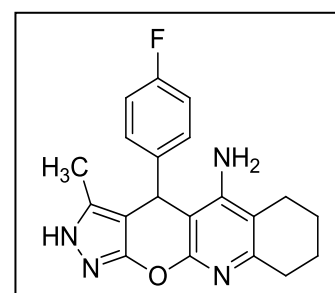
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.8, 152.5, 152.2, 145.2, 135.0, 128.5, 127.4, 126.4, 118.1, 112.1, 99.9, 98.6, 34.3, 32.1, 23.0, 22.4, 22.2, 9.9.

4-(4-Fluorophényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (114)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C (lit.: > 250°C)²³¹



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.55 (br s, 1H, NH), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H, NH₂), 2.66 (s, 2H), 2.26 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 2.19 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.9, 155.4, 153.0, 151.6, 139.9, 139.8, 135.4, 128.7, 128.6, 115.2, 115.0, 112.2, 98.6, 98.0, 35.1, 32.0, 22.5, 22.1, 22.0, 9.9.

²³¹ Khoobi, M.; Ghanoni, F.; Nadri, H.; Moradi, A.; Hamedani, M. P.; Moghadam, F. H.; Emami, S.; Vosooghi, M.; Zadmand, R.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 296.

4-(4-Chlorophényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo [4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (115)

Rendement: >90%

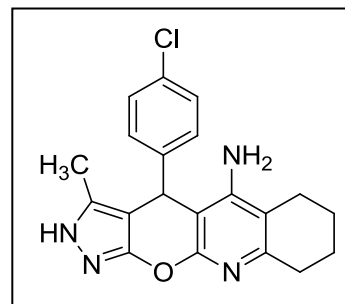
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C

HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₁₉ClN₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 366,1247

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 366,1324.



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.83 (br s, 1H, NH), 7.30 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H, NH₂), 2.65 (s, 2H), 2.40-2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 4H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.4, 152.4, 152.0, 143.4, 135.0, 131.1, 128.9, 128.1, 112.1, 98.9, 97.9, 34.1, 31.9, 30.5, 22.7, 22.2, 22.0, 9.8.

4-(4-Bromophényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (116)

Rendement: >90%

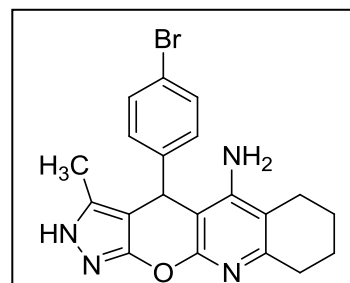
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 238-240 °C

HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₁₉BrN₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 410,0742

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 410.0821.



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.0 (br s, 1H, NH), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.44 (br s, 2H, NH₂), 5.25 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.66 (s, 4H).

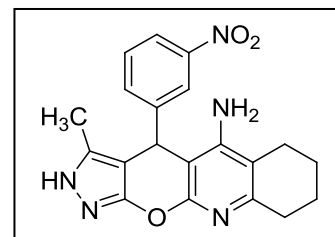
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.7, 152.6, 152.1, 144.6, 131.3, 129.6, 119.3, 112.1, 99.4, 98.2, 33.5, 32.1, 27.4, 23.0, 22.4, 22.2, 9.9.

3-Méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (117)

Rendement: 80%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C (lit.: > 250°C)²³⁰



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H, NH₂), 2.50 (s, 2H), 2.27 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 2.17 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 154.2, 151.4, 150.7, 146.2, 133.7, 128.0, 126.0, 120.5, 119.7, 110.8, 97.4, 96.2, 32.5, 30.7, 29.6, 21.4, 20.9, 20.7, 8.4.

4-(4-Nitrophenyl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo [4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (118)

Rendement: 80%

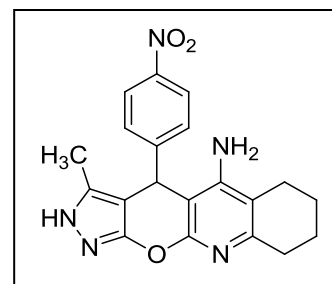
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 242-244 °C

HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₁₉N₅O₃)

- Valeur théorique [M]⁺ : 377.1488

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 377.1583



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.94 (br s, 1H, NH), 8.07 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.39 (br s, 2H, NH₂), 5.29 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.36-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72 (s, 4H).

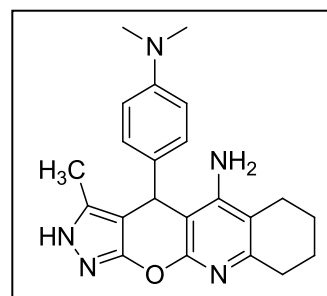
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 154.1, 151.4, 151.0, 150.6, 144.4, 133.8, 127.0, 121.9, 118.2, 110.7, 97.0, 96.0, 32.8, 30.6, 21.4, 20.8, 20.7, 8.4.

4-(4-Aminodiméthylphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo [4',3':5,6]-pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (119)

Rendement: 75%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.60 (br s, 1H, NH), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.54 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.79 (s, 1H), 4.60 (br s, 2H, NH₂), 2.81 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (s, 4H).

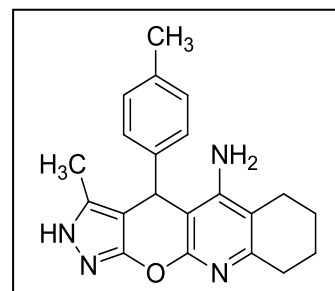
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 154.7, 151.8, 151.3, 148.2, 134.8, 130.7, 127.08, 119.0, 111.6, 111.4, 98.7, 97.9, 34.2, 31.1, 21.8, 21.5, 21.3, 9.3.

3-Méthyl-4-(p-tolyl)-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (120)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C (lit.: > 250°C)²³⁰



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.61 (br s, 1H, NH), 7.08 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H, NH₂), 4.95 (s, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 4H).

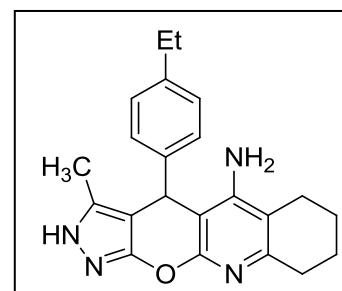
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 154.6, 153.0, 152.1, 140.6, 135.7, 134.9, 129.0, 127.0, 112.2, 99.0, 98.3, 34.8, 30.8, 22.4, 21.8, 21.7, 20.5, 9.9.

4-(4-Ethylphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo [4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (121)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250 °C



HRMS (EI⁺): (pour C₂₂H₂₄N₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 360,1950

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 360,2040.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.59 (br s, 1H, NH), 7.12-7.03 (m, 4H), 5.40 (s, 2H, NH₂), 4.49 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.54 (s, 2H) 2.27-2.23 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.12 (t, 3H).

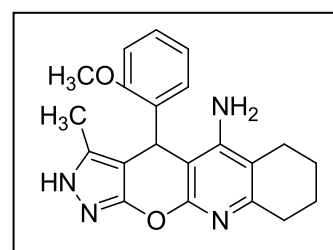
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.4, 152.4, 152.0, 142.6, 139.7, 131.1, 127.9, 127.0, 112.5, 98.4, 97.9, 27.8, 22.1, 21.4, 21.2, 14.9, 9.9.

4-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (122)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C (lit.: > 250°C)²³⁰



RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 11.65 (br s, 1H, NH), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.96 (br s, 2H, NH₂), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 2H), 2.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 4H).

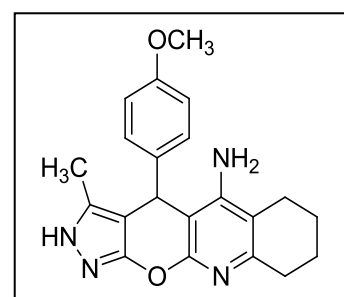
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 156.5, 155.4, 154.6, 151.8, 134.9, 132.1, 129.4, 127.4, 121.3, 111.7, 110.1, 99.3, 98.7, 55.5, 31.7, 26.6, 22.6, 22.2, 22.0, 9.3.

4-(4-Méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (123)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C (lit.: > 250°C)²³⁰



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.90 (br s, 1H, NH), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.35 (br s, 2H, NH₂), 5.13 (s, 1H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.58 (s, 2H), 2.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 4H).

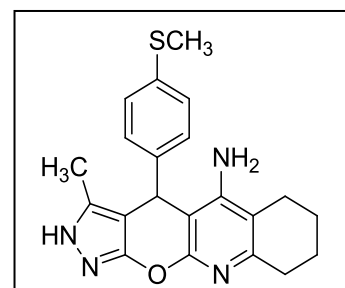
RMN ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 157.6, 156.4, 155.7, 152.3, 137.2, 134.9, 128.4, 119.4, 113.8, 112.0, 100.1, 98.7, 33.4, 32.1, 30.8, 23.0, 22.4, 22.2, 9.9.

3-Méthyl-4-(4-(méthylthio)phényl)-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (124)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.88 (br s, 1H, NH), 7.19 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 2H), 5.33 (br s, 2H, NH $_2$), 5.17 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.41 (s, 3H, S-Me), 2.30 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H, CH $_3$), 1.71 (s, 4H).

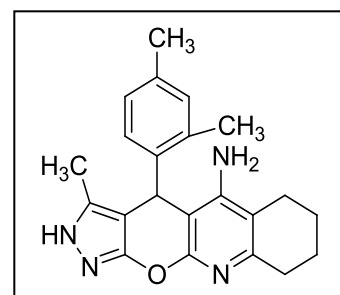
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 155.6, 152.3, 152.0, 141.8, 135.7, 135.6, 128.2, 128.0, 127.9, 126.1, 112.0, 99.6, 98.4, 33.6, 32.0, 22.9, 22.3, 22.1, 9.8.

4-(2,4-Diméthylphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (125)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 216-218 °C



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.85 (br s, 1H, NH), 7.16 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (br s, 2H, NH $_2$), 2.58 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.28 (s, 6H, 2CH $_3$), 1.86 (s, 3H, CH $_3$), 1.72 (s, 4H).

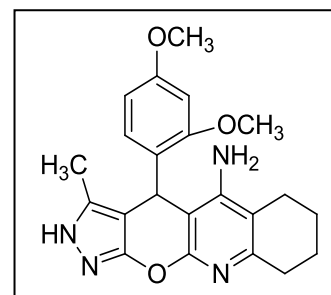
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 155.4, 152.3, 152.1, 138.6, 135.6, 134.5, 131.9, 129.4, 127.0, 112.2, 98.1, 59.7, 33.6, 31.9, 22.7, 22.3, 22.1, 20.4, 18.6, 14.1, 9.9.

4-(2,4-Diméthoxyphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (126)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 210-212 °C



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.84 (br s, 1H, NH), 6.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H, NH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 4H), 1.88 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s, 4H).

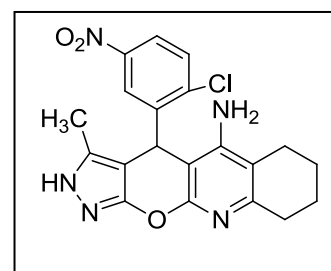
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.7, 153.1, 152.1, 146.6, 142.7, 138.2, 135.5, 131.5, 125.4, 123.1, 112.5, 96.8, 96.6, 48.5, 33.1, 31.9, 22.8, 22.2, 22.0, 9.8.

4-(2-Chloro-5-nitrophényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (127)

Rendement: >90%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 240-242 °C



HRMS (EI⁺): (pour C₂₀H₁₈ClN₅O₃)

- Valeur théorique [M]⁺ : 411.1098

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 434.1014.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.31 (s, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.23 (br s, 2H, NH₂), 2.59 (s, 2H), 2.33 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 2.21 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 4H).

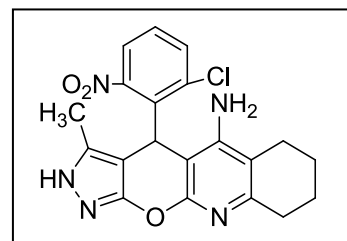
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.7, 153.1, 152.1, 146.6, 142.7, 138.2, 135.5, 131.5, 125.4, 123.1, 112.5, 96.7, 96.6, 48.5, 33.1, 31.9, 22.8, 22.2, 22.0, 9.8.

4-(2-Chloro-6-nitrophényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (128)

Rendement: 80%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 222-224 °C



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.05 (br s, 1H, NH), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.55 (br s, 2H, NH₂), 2.68 (s, 2H), 2.31 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.6, 152.9, 151.6, 146.4, 142.5, 137.9, 136.2, 131.2, 129.8, 122.9, 112.2, 94.1, 60.7, 31.9, 30.3, 29.2, 22.8, 22.2, 22.0, 9.4.

4-(4-Biphényl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (129)

Rendement: >90%

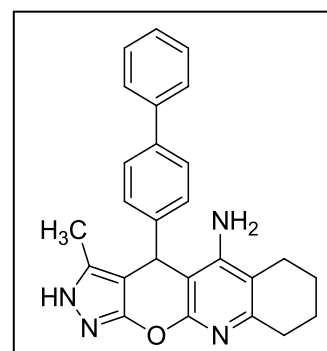
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 228-230 °C

HRMS (EI⁺): (pour C₂₆H₂₄N₄O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 408,1950

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 408,2069.



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.94 (br s, 1H, NH), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.47-7.33 (m, 5H), 5.33 (br s, 2H, NH₂), 5.27 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.75 (s, 4H).

RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 156.0, 152.8, 152.2, 144.5, 140.1, 138.6, 135.3, 129.0, 128.0, 127.4, 127.0, 126.7, 112.3, 99.8, 98.7, 34.2, 32.2, 23.1, 22.5, 22.3, 9.9.

3-Méthyl-4-(pyridin-3-yl)-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (130)

Rendement: >90%

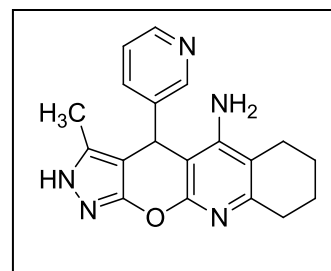
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 220-222 °C

HRMS (EI⁺): (pour C₁₉H₁₉N₅O)

- Valeur théorique [M]⁺ : 333.1590

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 333.1504.



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.01 (br s, 1H, NH), 8.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.51 (br s, 2H, NH₂), 5.32 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.34 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 2.18 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.71-1.69 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.6, 152.6, 151.9, 140.4, 134.6, 123.7, 112.1, 99.1, 97.7, 79.2, 32.0, 31.4, 22.9, 22.3, 22.0, 9.7.

4-(2-Méthoxynaphthalen-1-yl)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-héxahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano [2,3-b]quinoléin-5-amine (131)

Rendement: 80%

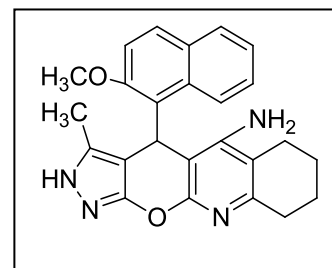
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₅H₂₄N₄O₂)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 413.1978

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 413.1953



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.83 (br s, 1H, NH), 7.91 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.18 (br s, 2H, NH₂), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (s, 2H), 2.22-2.11 (m, 4H), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 155.5, 153.1, 152.2, 152.1, 141.7, 137.2, 135.8, 131.4, 130.0, 129.7, 128.9, 126.1, 123.1, 121.5, 112.8, 111.9, 98.2, 98.0, 56.9, 31.8, 25.8, 22.6, 22.2, 22.0, 9.2.

4-(6-Méthoxy-2-chloroquinoléine)-3-méthyl-2,4,6,7,8,9-hexahydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoléin-5-amine (132)

Rendement: 70%

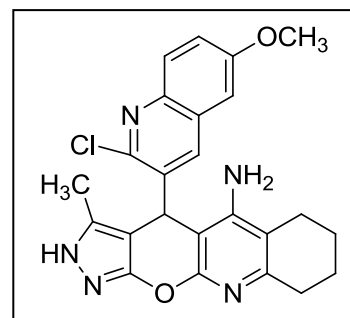
Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C

HRMS (EI⁺): (pour C₂₄H₂₂ClN₅O₂)

- Valeur théorique [M]⁺ : 447,1462

- Valeur expérimentale [M]⁺ : 447,1552.



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.05 (br s, 1H, NH), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 2H), 2.39-2.22 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.74 (s, 4H).

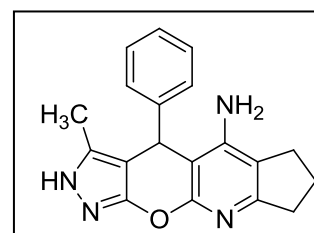
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 158.2, 153.4, 152.2, 142.5, 138.4, 136.0, 117.9, 129.1, 123.5, 119.8, 112.8, 105.3, 55.6, 32.2, 23.0, 22.2, 22.5, 9.9.

3-Méthyl-4-phényl-4,6,7,8-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[3,2-e]pyridin-5-amine (133)

Rendement: 57%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.78 (br s, 1H, NH), 7.45-7.09 (m, 5H), 5.44 (br s, 2H, NH₂), 5.13 (s, 1H), 2.74 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.68-2.54 (s, 2H), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.12-1.90 (m, 2H).

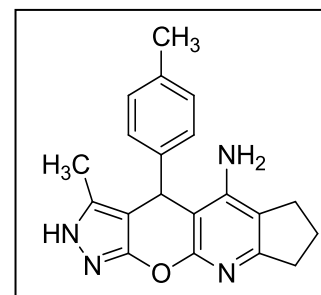
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 160.2, 157.9, 150.2, 144.8, 128.2, 127.5, 127.2, 126.1, 116.4, 99.6, 98.4, 34.5, 33.6, 27.2, 21.9, 9.8.

3-Méthyl-4-(p-tolyl)-4,6,7,8-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[3,2-e]pyridin-5-amine (134)

Rendement: 59%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.67 (br s, 1H, NH), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.99 (br s, 2H, NH₂), 4.98 (s, 1H), 2.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 2H), 1.98 (s, 3H, CH₃).

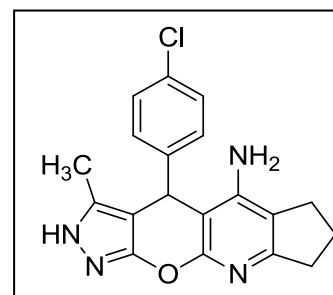
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 160.8, 150.0, 141.5, 135.4, 128.9, 127.0, 119.6, 116.5, 99.3, 98.4, 34.7, 33.7, 27.0, 21.9, 20.5, 9.9.

4-(4-Chlorophényl)-3-méthyl-4,6,7,8-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyrazolo [4',3':5,6]pyrano[3,2-e]pyridin-5-amine (135)

Rendement: 55%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.82 (br s, 1H, NH), 7.23 (m, 4H), 5.38 (br s, 2H, NH₂), 5.16 (s, 1H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02-1.96 (m, 2H).

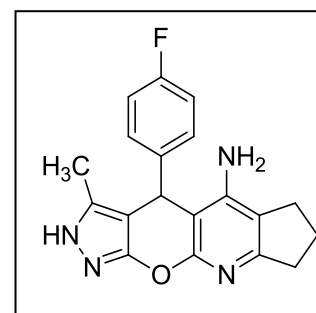
RMN ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 160.5, 148.5, 141.6, 135.8, 127.4, 126.5, 114.9, 99.3, 96.5, 32.1, 25.6, 20.3, 8.2.

4-(4-Fluorophényl)-3-méthyl-4,6,7,8-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyrazolo[4',3':5,6]pyran[3,2-e]pyridin-5-amine (136)

Rendement: 52%

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: > 250°C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.85 (br s, 1H, NH), 7.26-1.18 (m, 4H), 5.34 (br s, 2H, NH₂), 5.15 (s, 1H), 2.74 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.08-1.91 (m, 2H).

RMN ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 160.5, 150.1, 143.5, 135.0, 131.0, 128.9, 128.1, 116.5, 99.0, 98.0, 33.8, 27.1, 21.9, 9.8.

III.2.9 Synthèse des analogues pyrimidinique de la Tacrine

III.2.9.1 Mode opératoire général :

Dans un ballon de 100 mL sont placés 2 mmol d' AlCl_3 et 10 mL de dichloroéthane sec sous atmosphère d'argon. Ensuite, 3-amino-2-cyanopyranopyrazole (1 mmol) et la cyclohexanone (2 mmol, 1.7 éq.) sont additionnés. La solution est chauffée au reflux pendant une nuit.

Enfin, une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est filtrée et le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant mélange acétate d'éthyle /cyclohexane (3 :1)

4-(4-Chlorophényl)-2-(éthylthio)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[4,5-b]quinoléin-5-amine (137)

Rendement: 47%

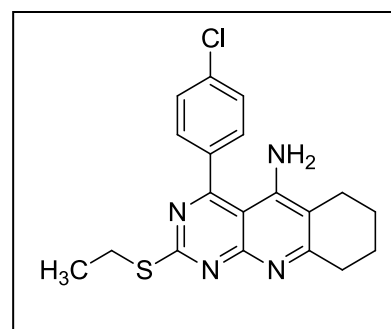
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 219-220 °C

HRMS (ESI⁺): (pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{S}$)

- Valeur théorique $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.0887

- Valeur expérimentale $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.1936



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54 (m, 4H), 4.65 (br s, 2H, NH₂), 3.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0, 165.8, 165.6, 158.3, 149.0, 137.5, 136.5, 130.0, 129.4, 111.8, 103.8, 34.5, 25.3, 23.5, 22.4, 22.3, 14.4.

2-(Butylthio)-4-(4-chlorophényl)-6,7,8,9-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinoléin-5-amine (138)

Rendement: 51%

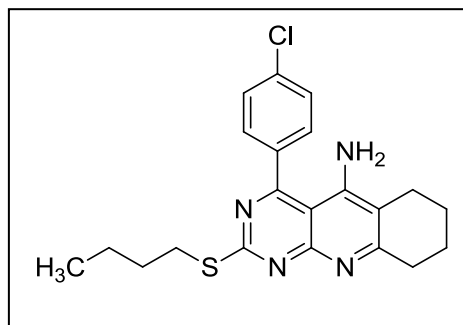
Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 232-234 °C

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₁H₂₃ClN₄S)

- Valeur théorique [M+H]⁺ : 399.1410

- Valeur expérimentale [M+H]⁺ : 399.1437



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (m, 4H), 4.56 (br s, 2H, NH₂), 3.28 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.98 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.33 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.68 (qt, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.41 (qt, *J*=6.0 Hz, 2H), 0.86 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).

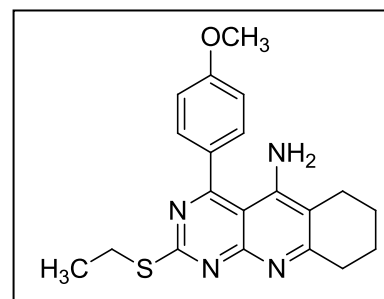
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0, 165.9, 165.6, 158.4, 149.2, 137.5, 136.7, 130.1, 129.5, 111.9, 104.0, 33.8, 30.9, 23.5, 22.3, 22.2, 22.0, 13.8.

2-(Ethylthio)-4-(4-méthoxyphényl)-6,7,8,9-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinoléin-5-amine (139)

Rendement: 43%

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 190-192 °C

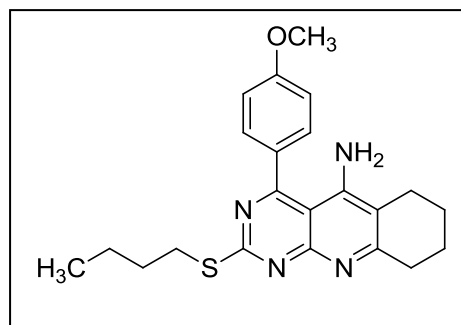


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 2H), 4.70 (br s, 2H, NH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.25 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.33 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.83-1.82 (m, 4H), 1.34 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H).

2-(Butylthio)-4-(4-méthoxyphényl)-6,7,8,9-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-5-amine (140)**Rendement:** 40%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 224-226 °C**Microanalyse** pour C₂₂H₂₆N₄OS

- Calculée: C = 66,97; H = 6,64; N = 14,20; S = 8.13

- Trouvée: C = 66,93; H = 6,57; N = 14,20; S = 7.40



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H, NH₂), 3.90 (s, 3H, O-CH₃), 3.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.43 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.95-1.92 (m, 4H), 1.76 (qt, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.50 (qt, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.3, 166.6, 164.9, 161.2, 158.2, 149.7, 131.1, 130.3, 114.6, 111.6, 104.5, 103.8, 55.5, 34.2, 30.9, 30.8, 23.5, 22.4, 22.3, 22.1, 19.7, 13.8.

III.2.10 Etude in silico

Deux complexes de l'acétylcholinestérase ont été téléchargés à partir de la Bank PDB (<http://www.pdb.org>), le premier (PDB ID : **1EA5**)²³², qui est formé entre l'enzyme et le substrat naturel l'acétylcholine (ACh), le deuxième (PDB ID : **1ACJ**)²³³, celui qui inclut la Tacrine (symbolisée par THA) comme ligand au sein de la protéine. Ensuite nous avons préparé l'enzyme pour l'étape du Docking moléculaire en éliminant toutes les molécules d'eau ainsi que le ligand natif (THA).

Tous les composés ont été dessinés avec le ChemDraw Ultra et ils ont été convertis en 3D par le Chem3D Pro, le code VEGA ZZ 3.0.5 permet d'ajuster le champ de force de la molécule en s'appuyant sur « AMBER », et les charges atomiques en appliquant le mode « Gasteiger » ainsi que la minimisation de l'énergie avec « MOPAC » afin de délivrer un fichier sous forme PDBQT. Le code Autodock vina 1.0.3 a été appliqué pour un Docking moléculaire flexible-rigide sur toutes les molécules étudiées, bien que le PyMOL a été utilisé pour la visualisation des résultats obtenus par le Docking moléculaire en étudiant toutes les interactions imaginaires entre le ligand et l'enzyme.

Le ligand a été amarré dans la partie la plus profonde du site actif de l'enzyme. La gorge du site actif de l'acétylcholinestérase est de 20 Å et comprend trois acides aminés importants : Glutamate, Histidine, Serine

²³² Dvir, H., Jiang, H.L., Wong, D.M., Harel, M., Chetrit, M., He, X.C., Jin, G.Y., Yu, G.L., Tang, X.C., Silman, I., Bai, D.L., Sussman, J.L. (2002) *Biochemistry* 41: 10810

²³³ Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Bouet, F., Goeldner, M., Hirth, C., Axelsen, P.H., Silman, I., Sussman, J.L. (1993) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 90: 9031-9035

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ces travaux réalisés au cours de ces trois années de thèse a consisté à élaborer de nouvelles stratégies de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles. En effet, nous nous sommes intéressés par différents systèmes hétérocycliques azotés ou oxygénés, en l'occurrence les quinolones, les quinazolines et les analogues fonctionnalisés de la Tacrine. Au terme de ce travail, nous rappelons les points qui firent l'objet de nos investigations ainsi que les renseignements que nous avons pu en tirer.

Nous avons pu développer dans le premier chapitre, une méthode extrêmement efficace pour la synthèse des 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones différemment substituées. Dans cette méthode, nous avons préparé tout d'abord une série de liquides ioniques à base du DABCO, à partir de laquelle nous avons trouvé que le $[C_8\text{dabco}]\text{Br}$, utilisé comme milieu réactionnel non-volatile dans la réaction de type aza-Michael pour la cyclisation des 2-aminochalcones, donne les 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones attendues avec de très bons rendements. Ce genre de liquides ioniques employés pour leurs propriétés catalytiques et de solvation, succèdent aux catalyseurs conventionnels ainsi qu'aux solvants organiques et s'est révélé très efficace en termes de temps de réaction ou de rendements réalisés.

Dans le deuxième chapitre, après avoir fait une étude bibliographique décrivant les principales voies de synthèse des quinazolines et quinazolinones polyfonctionnalisées, nous avons procédé à la préparation, en premier lieu, de nouveaux dérivés 1,2-dihydroquinazolines selon une réaction en *one pot*. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques, l'acétate d'ammonium et les 2-aminoacétophénonnes en présence d'une quantité catalytique de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP). La plupart des 1,2-dihydroquinazolines issues de cette réaction sont originaux avec et sont obtenus avec d'excellents rendements.

En deuxième partie de ce chapitre, un certain nombre de composés hétérocycliques hybrides quinazoline-quinoléine originales et hautement fonctionnalisés ont été préparés à partir de matériaux de départ et autres intermédiaires-clés facilement accessibles. En effet, nous avons entamé cette partie par la préparation des 2-(quinolin-3-yl)quinazolin-4(3H)-ones substituées, ceux-ci ont été transformés, après une succession de réactions d'oxydation, de chloration et de substitution nucléophile aromatique en 2-(quinolin-3-yl)-N-(aryl)quinazolin-4-amines et N-

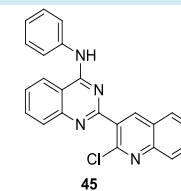
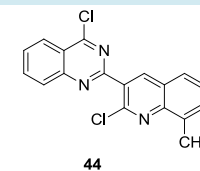
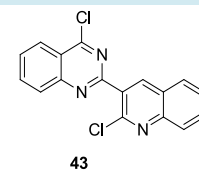
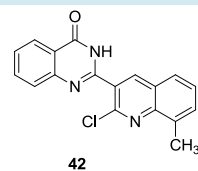
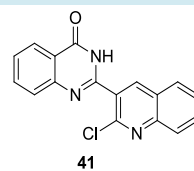
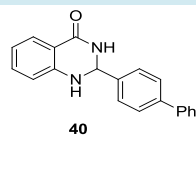
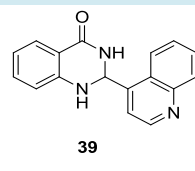
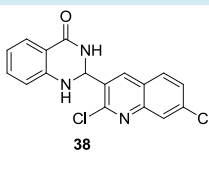
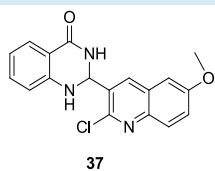
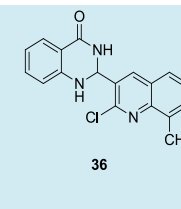
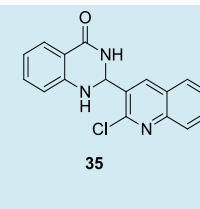
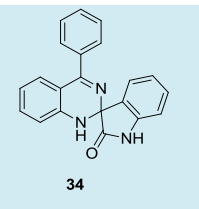
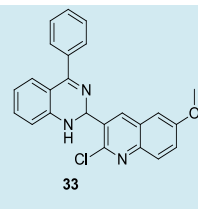
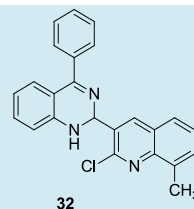
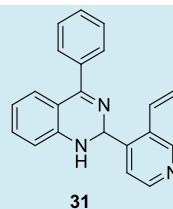
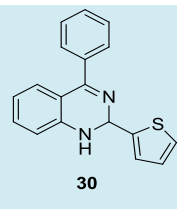
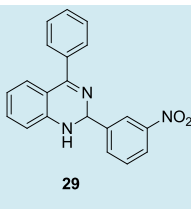
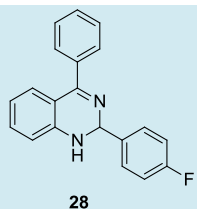
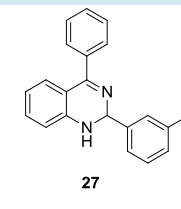
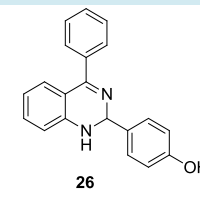
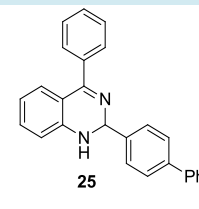
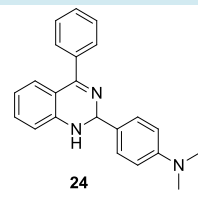
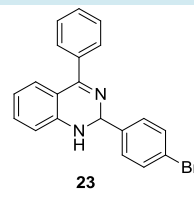
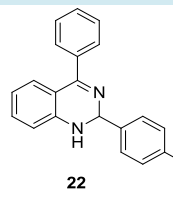
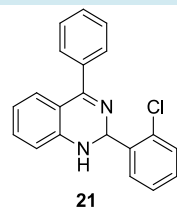
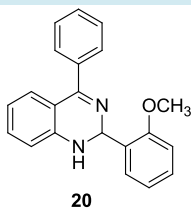
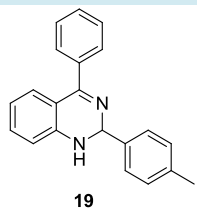
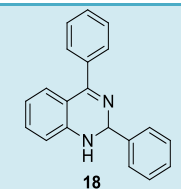
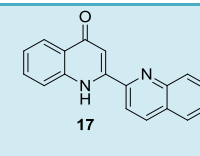
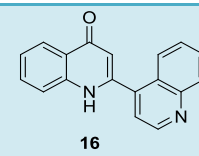
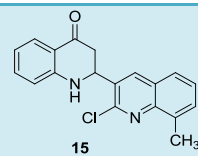
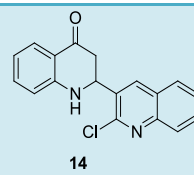
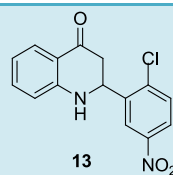
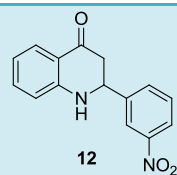
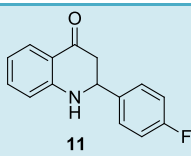
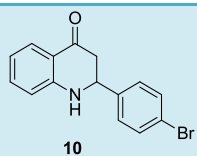
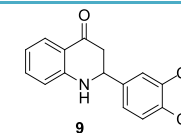
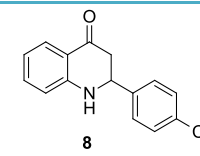
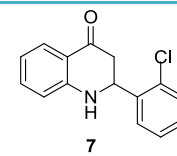
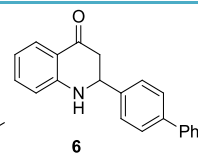
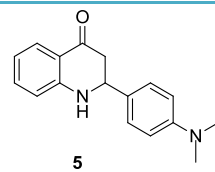
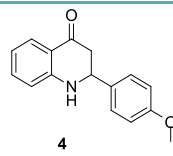
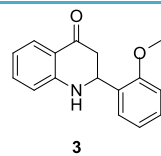
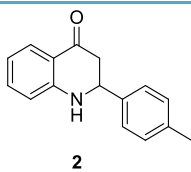
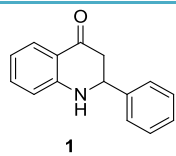
(aryl)-2-(2-((aryl)amino)quinolin-3-yl)quinazolin-4-amines substituées. Quelques molécules de cette série de composés ont été testées pour leur activité antiplasmodiale et les résultats préliminaires (travail en cours) obtenus pour un produit d'entre eux se sont révélés très satisfaisants.

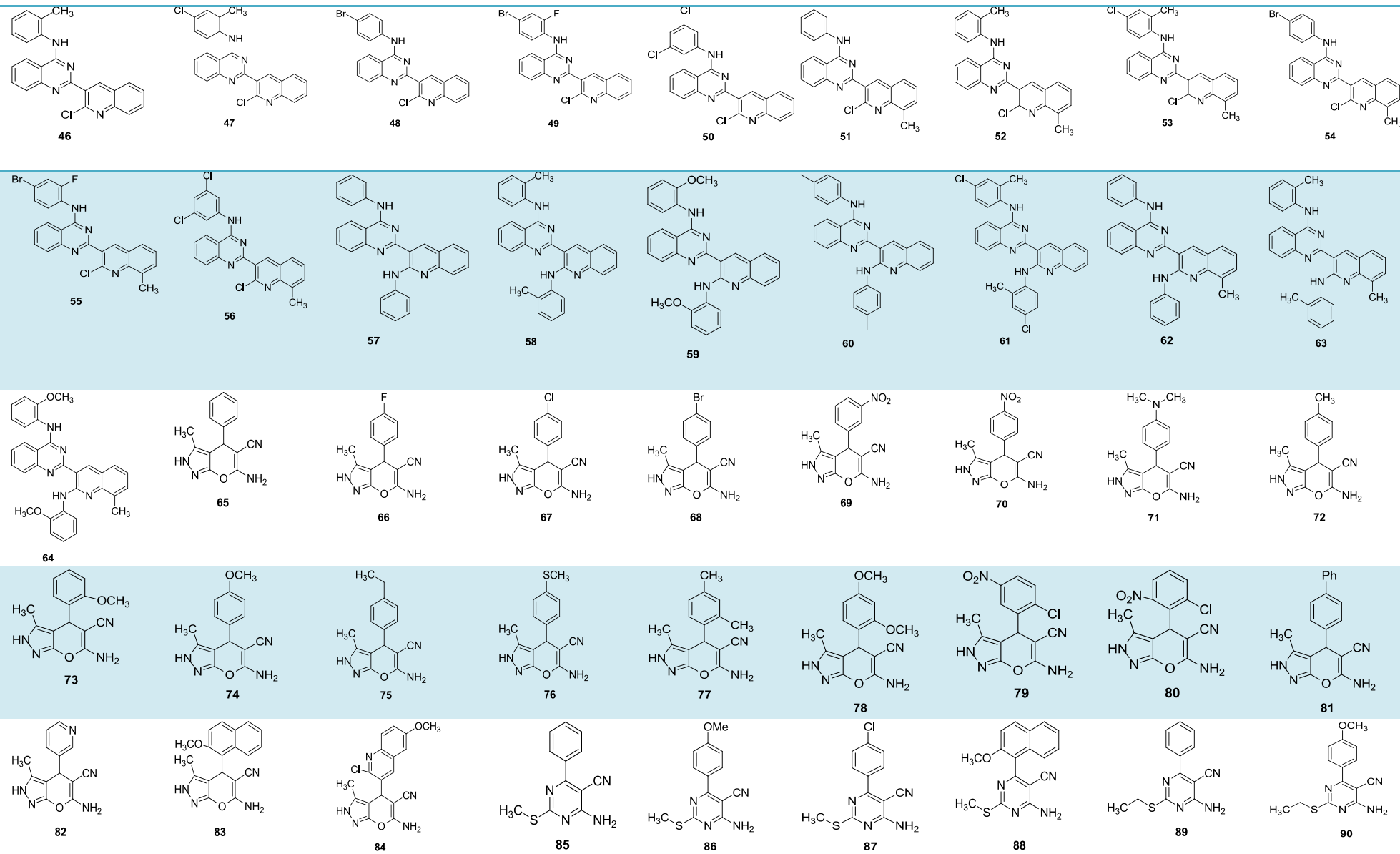
L'étude entreprise dans le troisième chapitre de cette thèse, avait pour objectif principal, la préparation des analogues hétérocycliques originaux de la Tacrine. Bon nombre de travaux ont été rapportés, ces dernières années, sur ces dérivés dont le point commun est de préparer de nouvelles molécules hybrides ayant le même squelette de base que la Tacrine tout en essayant de maximiser ses effets curables contre la maladie d'*Alzheimer*. Dans ce cadre, nous avons donc souhaité d'établir une méthode simple à mettre en œuvre et efficace pour la synthèse d'un grand nombre de molécules dérivés de la Tacrine.

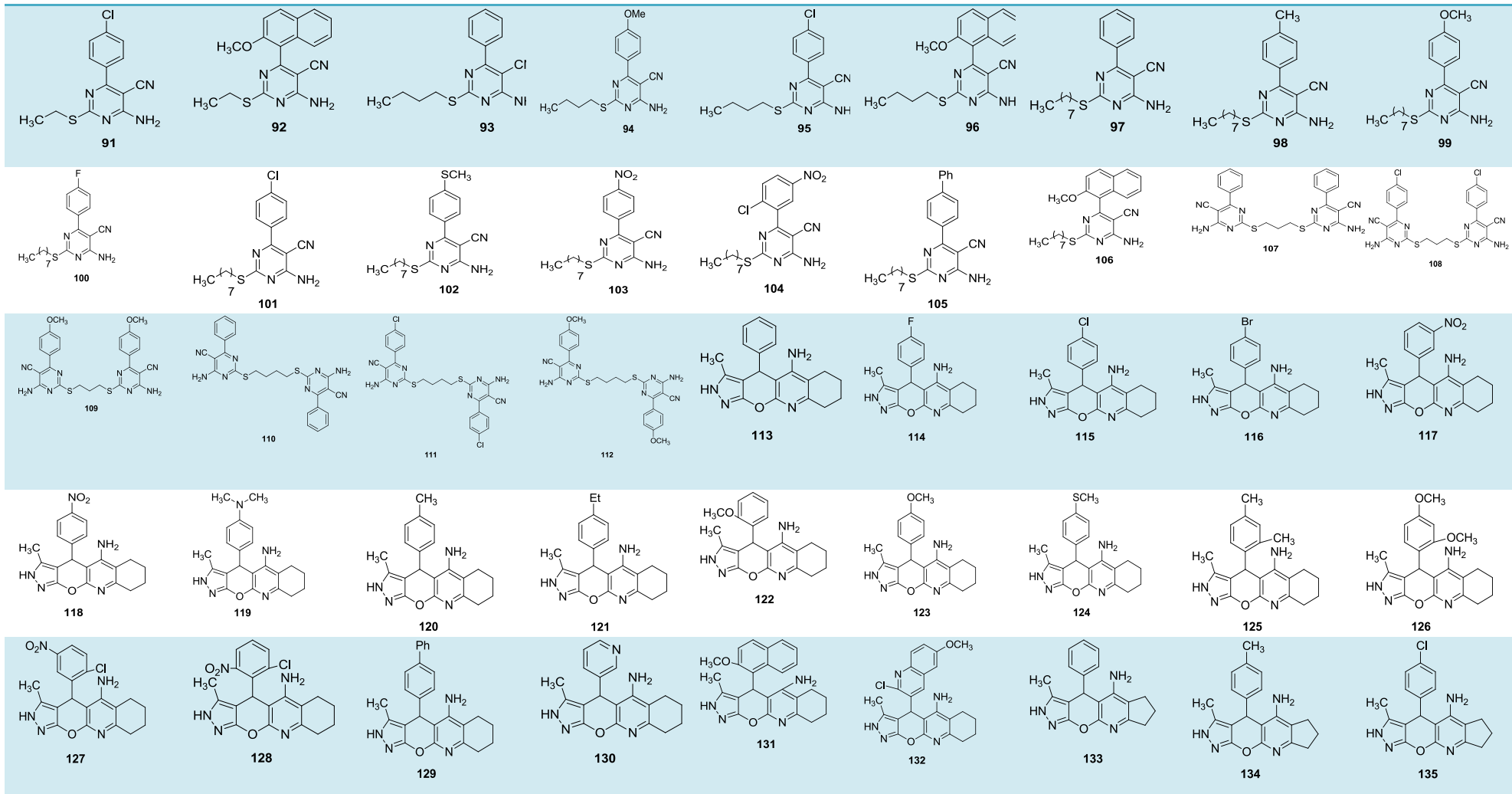
Tout d'abord, nous avons préparé une large gamme des dérivés de l'anthralinonitrile à base de pyranopyrazoles et de pyrimidines selon des réactions à composant multiples. Dans une seconde étape, ces nouvelles molécules ont été soumises aux conditions de la réaction de Friedländer que nous avons optimisées afin d'obtenir des analogues pyranopyrazoliques et pyrimidiniques inédits de la Tacrine avec de bons rendements.

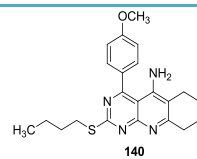
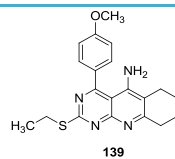
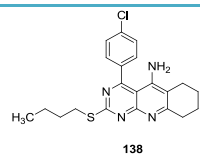
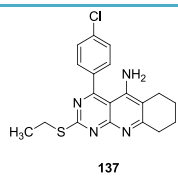
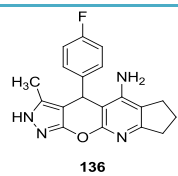
Toutes les parties de la thèse sont illustrées par une bibliographie complète, variée et bien fournie. Par ailleurs, toutes les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectrales usuelles telles que l'IR, la RMN¹H et ¹³C. Les produits originaux sont caractérisés davantage par la spectroscopie de masse haute résolution ou par microanalyse

Annexes









Résumé

Résumé

Ce manuscrit comprend trois chapitres principaux :

Nous avons abordé à travers le premier chapitre, la préparation des 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones substituées par l'utilisation de la réaction de cyclisation d'aza-Michael à partir des 2-aminochalcones correspondantes. Cette méthode catalysée par un liquide ionique à base du DABCO, nous a permis d'obtenir quantitativement et en une seule étape les produits attendus.

Au cours du second chapitre, nous avons préparé de nouveaux dérivés 1,2-dihydroquinazolines selon une réaction en *one pot* à partir des dérivés du benzaldéhyde, d'acétate d'ammonium, et la 2-aminobenzophénones en présence du DMAP. De même, nous avons décrit la synthèse de nouveaux composés hybride quinazoline-quinoléine à partir de matières premières et autres intermédiaires-clés facilement accessibles.

Finalement, l'étude que nous avons entreprise dans le dernier chapitre de cette thèse, a pour objectif principal, la préparation des analogues hétérocycliques inédits de la Tacrine (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) à base de pyranopyrazoles et de pyrimidines.

Mots-clé : Quinolones, cyclisation d'aza-Michael, liquides ioniques, quinazolines, quinazolinones, quinoléines, pyranopyrazoles, pyrimidines, Tacrine, Maladie d'*Alzheimer*.

Abstract

This manuscript includes three main parts:

In the first chapter, we described a new method for preparation of 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones by the use of the cyclization of the corresponding 2-aminochalcones via an aza-Michael reaction. This method was catalyzed by a DABCO's ionic liquid which allowed us to obtain quantitatively our intended products in a single step.

In the second chapter, we synthesized a series of new 1,2-dihydroquinazoline derivatives by a *one pot* reaction, from benzaldehyde derivatives, ammonium acetate and 2-aminobenzophenones in the presence of DMAP. Similarly, we described the synthesis of new hybrid quinazoline-quinoline compounds from raw materials and other easily accessible key intermediates.

Finally, the study that we have undertaken in this final chapter of the thesis has as main objective, the preparation of novel heterocyclic analogues of Tacrine (used in the treatment of Alzheimer's disease) based pyranopyrazole and pyrimidine structures.

Keywords: Quinolones, aza-Michael cyclization, ionic liquids, quinazolines, quinazolinones, quinolines, pyranopyrazoles, pyrimidines, Tacrine, *Alzheimer's* disease.

الملخص:

تتكون هذه الأطروحة من ثلاثة فصول رئيسية :

تناولنا في الفصل الأول طريقة جديدة لتحضير مشتقات الكينولونات عن طريق التحلق من نوع آزا-ميكائيل و هذا بتوظيف مركبات 2- أمينوشالكون الموافقة، وقد استُخدم السائل الأيوني لمركب DABCO كمحفز مما يسر لنا الحصول على المركبات المراد تحضيرها في خطوة واحدة وبطريقة كمية.

كما سردنا في الفصل الثاني طرق شتى لتحضير الحلقات الغير متجانسة المتعلقة بالكينازولينات ، وقمنا فيه باصطناع مشتقات جديدة من 1 و 2-ديهيدروكينازولين بتفاعلات أحادية الوعاء، انطلاقا من مشتقات البنزالدهيد وأستات الأمونيوم و 2- أمينوبينزوفينون في وجود الـ DMAP كمحفز. ولقد كذلك شرحنا كيفية اصطناع مركبات هجينة من نوع الكينازولينون/كينولين من مواد أولية ومركبات وسيطة سهلة المنال.

أما في الفصل الأخير لهذه الأطروحة فقد استهدفنا تحضير نظائر حلقيه غير متجانسة لمركبات الأنترايلينونيتريل المحتوية على نواة بيرانوبيرازول/بيريميدين ، و قد استغلت هذه المركبات الجديدة لتحضير نظائر لمركب التاكرين والذي استخدم في علاج مرض الألزهايمر.

مفاتيح اللفظ:

الكينولونات، تحلق آزا-ميكائيل، السائل الأيوني، كينازولينات، كينازولينونات، كينولين، بيرانوبيرازول، بيريميدين، تاكرين، مرض الألزهايمر



A DMAP-catalyzed mild and efficient synthesis of 1,2-dihydroquinazolines via a one-pot three-component protocol



Chamseddine Derabli^a, Raouf Boulcina^{a,*}, Gilbert Kirsch^b, Bertrand Carboni^c, Abdelmadjid Debache^a

^aLaboratoire de Synthèse des Molécules d'intérêts Biologiques, Université de Constantine 1, 25000 Constantine, Algeria

^bSRSMC site Messin UMR 6575, Université de Lorraine, 57070 Metz, France

^cSciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 June 2013

Revised 10 October 2013

Accepted 31 October 2013

Available online 8 November 2013

Keywords:

Multicomponent reaction

1,2-Dihydroquinazolines

DMAP

2-Aminobenzophenone

ABSTRACT

An efficient and simple method for the synthesis of 1,2-dihydroquinazolines catalyzed by 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (DMAP) from readily available aromatic or heteroaromatic aldehydes, 2-aminobenzophenone, and ammonium acetate under mild conditions is described. The scope and limitations of the method are discussed.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Six-membered heterocycles, such as quinazolines have been reported to possess diverse biological and therapeutic properties including anti-inflammatory,¹ antibacterial,² antiplasmodial,³ antitumor,⁴ antimicrobial, and anti-oxidant.⁵ They have been also used as photochemotherapeutic agents,⁶ DNA-gyrase, JAK2, PDE5, and EGFR tyrosine kinase inhibitors,⁷ as well as CB2 receptor agonists.⁸ In addition, quinazolines are commonly found as building blocks for a wide variety of natural products such as alkaloids and in various other microorganisms including *Boucharatia neurococca*, *Peganum nigellastrum*, *Bacillus cereus*, and *Dichroa febrifuga*.⁹ In a recent report, 3,4-dihydroquinazolines have been found to have excellent T-type calcium channel blocking activity.¹⁰

The development of quinazoline-based drugs has renewed the interest in developing new synthetic strategies for the synthesis of quinazolines. Numerous procedures have been reported, such as copper-catalyzed syntheses,¹¹ photochemical methods,¹² the use of microwave irradiation,¹³ a maltose-urea-NH₄Cl mixture as a solvent without any catalyst,¹⁴ tandem reactions from 2-aminobenzophenones and benzylic amines,¹⁵ and copper-catalyzed Ullmann N-arylation coupling.¹⁶

However, only a few examples of the preparation of 1,2-dihydroquinazolines have been reported in the literature. The reaction of 2-aminobenzamide with benzaldehyde¹⁷ or acetone¹⁸ and microwave irradiation of 2-(aminoaryl)alkanone *O*-phenyl oximes with carbonyl compounds¹⁹ are two such methods for

the generation of 1,2-dihydroquinazolines. Other synthetic approaches toward 1,2-dihydroquinazolines are based on the reaction of 2-aminobenzonitriles with Grignard reagents, followed by condensation with an aldehyde.²⁰ The yield of the reaction was very poor under such conditions due to competitive side reactions. Moreover, an inert atmosphere and long reaction time were necessary. Also, 2-carboxylic acid derivatives of 1,2-dihydroquinazoline²¹ were synthesized from 2-hydroxyglycine and 2-aminobenzophenones wherein the stabilities of the products were compromised as they tended to decompose in solution.

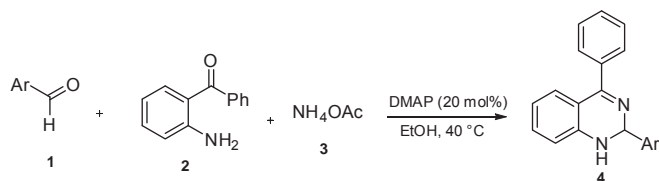
The reactions of 2-aminobenzophenones with various aldehydes and ammonia have been shown to result in a mixture of quinazoline and dihydroquinazoline derivatives in a variable ratio depending on the nature of the aldehydes as well as the employed reaction conditions.²² The reaction apparently suffers from disadvantages such as a lack of selectivity often leading to a mixture of products and a cumbersome work-up procedure. Therefore, improved and environmentally benign approaches that allow for the rapid, cost-effective syntheses of quinazolines from readily available precursors are desirable.

4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridine (DMAP) has been widely used in many organic syntheses as a catalyst, for example, in acylation reactions,²³ aldol reactions,²⁴ and Baylis–Hillman reactions.²⁵ It has been also used in Michael additions²⁶ and esterification reactions in water.²⁷

In the context of our studies on the development of efficient catalytic organic synthesis,²⁸ we have focused on the utility of DMAP as a catalyst for the synthesis of a series of

* Corresponding author. Tel./fax: +213 31 81 88 62.

E-mail address: boulcinaraouf@yahoo.fr (R. Boulcina).

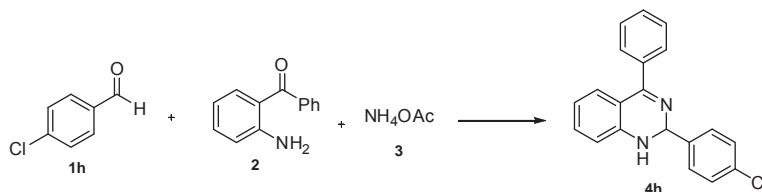


Scheme 1. Synthesis of 1,2-dihydroquinazoline derivatives.

1,2-dihydroquinazolines via reactions between readily available aldehydes (**1**), 2-aminobenzophenone (**2**), and ammonium acetate (**3**) in ethanol under mild conditions (Scheme 1).

Initially, a model reaction was conducted, without any catalyst, between 4-chlorobenzaldehyde (**1h**) (0.5 mmol), 2-aminobenzophenone (**2**) (0.5 mmol), and ammonium acetate (**3**) (1 mmol) in ethanol at ambient temperature for two hours, which afforded dihydroquinazoline **4h** in moderate yield (Table 1, entry 1). The

Table 1
Optimization of the reaction conditions^a

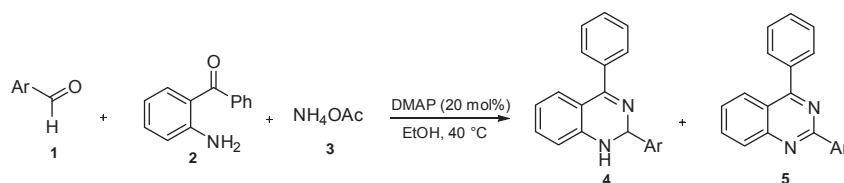


Entry	Solvent	Time (h)	Catalyst	Catalyst (mol %)	Temperature (°C)	Yield ^b (%)
1	EtOH	2	—	—	rt	65
2	EtOH	1	—	—	40	78
3	EtOH	1	—	—	Reflux	68
4	MeOH	1	—	—	40	63
5	H ₂ O–EtOH	1	—	—	40	—
6	CH ₃ CN	1	—	—	40	—
7	EtOH	2	CAN	5	40	17
8	EtOH	2	CAN	10	40	39
9	EtOH	2	PhB(OH) ₂	10	40	74
10	EtOH	1.5	SnCl ₂	10	40	71
11	EtOH	1.5	FeCl ₃ ·6H ₂ O	10	40	34
12	EtOH	1.5	DMAP	10	40	82
13	EtOH	1.5	DMAP	5	40	82
14	EtOH	1	DMAP	15	40	83
15	EtOH	1	DMAP	20	40	87
16	EtOH	1	DMAP	30	40	85
17	EtOH	1.5	DABCO	20	40	81
18	EtOH	1.5	Et ₃ N	20	40	65

^a Reaction conditions: 4-chlorobenzaldehyde (**1h**) (0.5 mmol), 2-aminobenzophenone (**2**) (0.5 mmol), NH₄OAc (**3**) (1 mmol), solvent (5 mL).

^b Isolated yield.

Table 2
DMAP-catalyzed synthesis of 1,2-dihydroquinazolines^a



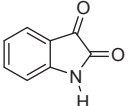
Entry	Ar	Products	Time (h)	Product ratio ^b	Yield ^c (%)	mp (°C)	
						Measured	Reported ²²
1	C ₆ H ₅ -	4a:5a	1.5	90:10	84	94–96	95–97
2	4-Me-C ₆ H ₄ -	4b:5b	1	90:10	91	122–124	127–129
3	2-MeO-C ₆ H ₄ -	4c:5c	1.5	86:14	83	Gum	—
4	4-(Me) ₂ N-C ₆ H ₄ -	4d:5d	2	100:0	76	172–174	—
5	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	4e:5e	1	84:16	98	138–140	—
6	4-HO-C ₆ H ₄ -	4f:5f	2.5	99:trace	67	200–202	—
7	2-Cl-C ₆ H ₄ -	4g:5g	2	100:0	78	Gum	Gum
8	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4h:5h	1	100:0	87	142–144	—
9	4-Br-C ₆ H ₄ -	4i:5i	1.5	100:0	80	178–180	—
10	3-I-C ₆ H ₄ -	4j:5j	1	75:25	86	112–114	—
11	4-F-C ₆ H ₄ -	4k:5k	1.5	90:10	80	126–128	128–130
12	3-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	4l:5l	1	100:0	87	134–136	—

^a Reaction conditions: aldehyde (**1**) (0.5 mmol), 2-aminobenzophenone (**2**) (0.5 mmol), NH₄OAc (**3**) (1 mmol), DMAP (0.1 mmol), EtOH (5 mL), 40 °C.

^b Ratios were determined from the ¹H NMR spectra of the mixtures.

^c Isolated yield of pure 1,2-dihydroquinazoline.

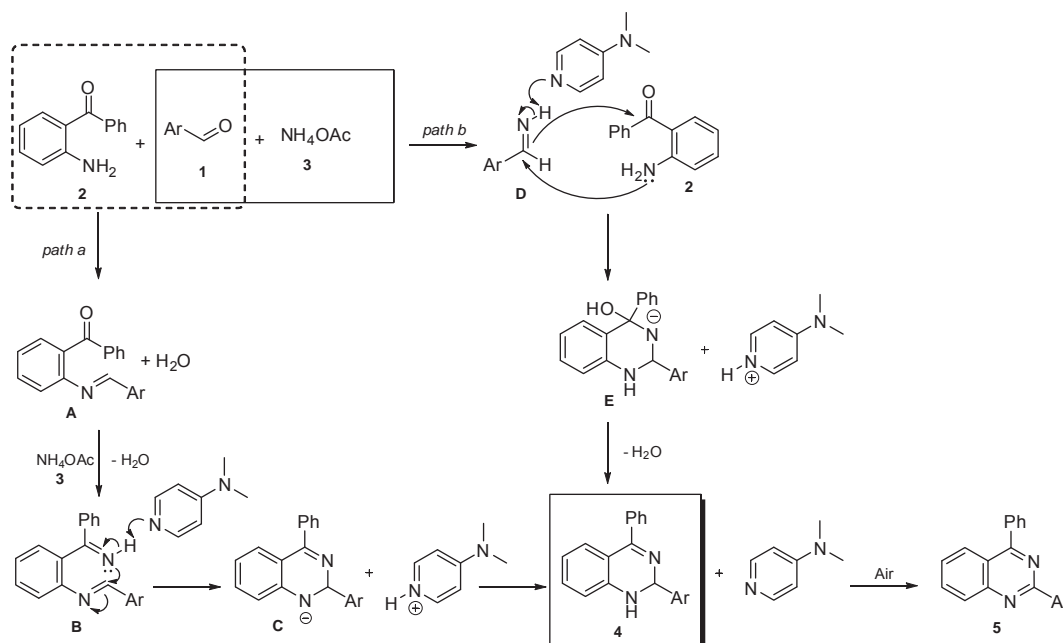
Table 3
DMAP-catalyzed synthesis of 1,2-dihydroquinazolines from heterocyclic aldehydes or diketones^a

Entry	ArCHO or diketone	Products	Time (h)	Product ratio ^b	Yield ^c (%)	mp (°C)	
						Measured	Reported ²¹
1	Ar = 2-thienyl	4m:5m	2.5	85:15	68	Gum	Gum
2	Ar = 4-quinolyl	4n:5n	2	90:10	94	218–220	—
3	Ar = 2-(Cl)-8-(Me)-3-quinolyl	4o:5o	2	100:0	85	182–184	—
4	Ar = 2-(Cl)-6-(OMe)-3-quinolyl	4p:5p	1.5	82:18	98	Gum	—
5		4q:5q	4	99:trace	78	144–146	142–145

^a Reaction conditions: aldehyde or diketone (0.5 mmol), 2-aminobenzophenone (**2**) (0.5 mmol), NH₄OAc (**3**) (1 mmol), DMAP (0.1 mmol), EtOH (5 mL), 40 °C.

^b Ratios were determined from the ¹H NMR spectra of the mixtures.

^c Isolated yield of pure 1,2-dihydroquinazoline.



Scheme 2. Proposed mechanisms for the synthesis of 1,2-dihydroquinazolines **4**.

same condensation was then conducted at different temperatures. Compared with the reaction at room temperature, both the yield and reaction rate were improved considerably at 40 °C (entry 2); reflux temperature was found to be less effective and the desired product was obtained in a lower yield (68%) after one hour.

We then evaluated the effect of the solvent on this reaction. Protic solvents proved to be crucial for the reaction. The reaction carried out in pure methanol afforded the adduct **4h** in 63% yield after one hour (Table 1, entry 4). However, no reaction was observed when other organic solvents were used. By conducting the reaction in 50% aqueous ethanol or in CH₃CN, the desired dihydroquinazoline **4h** was not formed at all, and the starting substrates were recovered (Table 1, entries 5 and 6). Among the solvent systems examined, we found that ethanol was the solvent of choice.

Various Lewis acid catalysts such as CAN, PhB(OH)₂, SnCl₂, and FeCl₃·6H₂O were utilized but with limited success. Among the examined catalysts, phenylboronic acid and SnCl₂ exhibited relatively good catalytic activity (Table 1, entries 9 and 10). These results prompted us to examine the reaction with other catalysts such as Lewis bases. In the case of DMAP, the reaction proceeded more effectively; it was able to catalyze the reaction affording

product **4h** in higher yields (entries 12–16). The use of DMAP (20 mol %) gave the corresponding product in 87% yield without any side-products being detected (entry 15). The use of DABCO or triethylamine as other Brønsted base catalysts gave similar results (entries 17 and 18), but with diminished yields.

Thus, under the optimized conditions, the generality of the reaction was investigated by employing several aromatic aldehydes. The results are summarized in Table 2. In general, the reactions were rapid at 40 °C and the corresponding dihydroquinazolines were formed in 67–98% yields. The electronic nature of the substituents on the benzene ring had no significant influence on the reactivity. An unsubstituted phenyl group (Table 2, entry 1) or aryl groups with electron-donating substituents (entries 2 and 3) afforded high yields, as did those with electron-withdrawing groups. However, the presence of 2-chloro-, 4-*N,N*-dimethylamino-, or 4-hydroxy- groups on the aromatic ring gave slightly diminished yields.

Next, we were interested in applying this protocol to other starting materials. Therefore, a variety of heterocyclic aldehydes were reacted in a similar manner with 2-aminobenzophenone and ammonium acetate. As a result, differently substituted dihydroquinazolines were obtained in moderate to good yields

ranging from 68% to 98% (Table 3, entries 1–4). The use of isatin also gave the corresponding product in good yield (entry 5).

In order to evaluate further the efficiency of this protocol, 2-aminoacetophenone was subjected to the reaction with benzaldehyde and NH_4OAc in the presence of 20 mol % of DMAP under the same conditions described above. Unfortunately, the reaction provided a mixture of products accompanied by unreacted starting materials, and we were not able to isolate the desired 1,2-dihydroquinazoline.

In all cases, we obtained 1,2-dihydroquinazolines in high yields as the major product with only a small amount of the oxidized form. The quantity of this minor product was increased by allowing the dihydroquinazolines to stand in air for a few hours. To prevent aromatization, it was necessary to store the products under an inert atmosphere. The other product ratios are listed in Tables 2 and 3.

Based on the above observations, we propose two plausible mechanistic pathways for the present protocol in which we believe that DMAP acts as a base.²⁹ The first reaction mechanism (path a) is proposed to proceed via the condensation of the aldehyde (**1**) with 2-aminobenzophenone (**2**) to furnish the corresponding aldimine **A**. Further condensation of this intermediate with ammonium acetate gives diimine **B** which was isolated and identified by ^1H NMR spectroscopy. Deprotonation of **B** with the catalyst produces carbanion intermediate **C**, which undergoes intramolecular cyclization to form the target 1,2-dihydroquinazoline **4**, which can be aromatized by air to give the corresponding quinazoline **5** as a minor product.

In another possible mechanism (path b), the condensation of aldehyde (**1**) with NH_4OAc results in the formation of aldimine **D**, the further reaction of which with 2-aminobenzophenone (**2**) leads, after dehydration, to the desired product **4**. The proposed mechanisms are shown in Scheme 2.

It is important to note that with the exception of compounds **4c**, **4g**, **4m**, and **4p**, which were isolated by pouring the reaction mixtures onto cold water, followed by extraction with ethyl acetate, evaporation and then flash column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (1:3) as the eluent, all the other dihydroquinazolines were recrystallized to provide the desired products in pure form.³⁰

DMAP is more soluble in water than in organic solvents and it could be recovered almost quantitatively from the aqueous layer.

The structures of the products were confirmed by FT-IR, ^1H , ^{13}C NMR, HRMS, and elemental analysis.

In summary, we have succeeded in developing an efficient, general, and one-pot procedure for the synthesis of 1,2-dihydroquinazoline derivatives through the DMAP-catalyzed reaction of 2-aminobenzophenone with aromatic or heteroaromatic aldehydes and ammonium acetate. This method offers several advantages such as high selectivity, mild reaction conditions, and easily accessible starting materials.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.157>.

References and notes

- (a) Balakumar, C.; Lamba, P.; Kishore, D. P.; Narayana, B. L.; Rao, K. V.; Rajwinder, K.; Rao, A. R.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4904; (b) Alafeefy, A. M.; Kadi, A. A.; Al-Deeb, O. A.; El-Tahir, K. E. H.; Al-Jaber, N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4947.
- Tiwari, R.; Chhabra, G. *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 5981.
- Kabri, Y.; Azas, N.; Dumetre, A.; Hutter, S.; Laget, M.; Verhaeghe, P.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 616.
- (a) Noolvi, M. N.; Patel, H. M.; Bhardwaj, V.; Chauhan, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2327; (b) El-Azab, A. S.; Al-Omar, M. A.; Abdel-Aziz, A. A. M.; Abdel-Aziz, N. I.; El-Sayed, M. A. A.; Aleisa, A. M.; Sayed-Ahmed, M. M.; Abdel-Hamid, S. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4188.
- Kumar, A.; Sharma, P.; Kumari, P.; Kalal, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4353.
- Barraja, P.; Caracausi, L.; Diana, P.; Montalbano, A.; Carbone, A.; Salvador, A.; Brun, P.; Castagliuolo, I.; Tisi, S.; Dall'Acqua, F.; Vedaldi, D.; Cirrincione, G. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 1238.
- (a) Boyapati, S.; Kulandaivelu, U.; Sangu, S.; Vanga, M. R. *Arch. Pharm.* **2010**, *343*, 570; (b) Yang, S. H.; Khadka, D. B.; Cho, S. H.; Ju, H. K.; Lee, K. Y.; Han, H. J.; Lee, K. T.; Cho, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 968; (c) Kim, Y. H.; Choi, H.; Lee, J.; Hwang, I. C.; Moon, S. K.; Kim, S. J.; Lee, H. W.; Im, D. S.; Lee, S. S.; Ahn, S. K.; Kim, S. W.; Han, C. K.; Yoon, J. H.; Lee, K. J.; Choi, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6279; (d) Cruz-Lopez, O.; Conejo-Garcia, A.; Nunez, M. C.; Kimatrai, M.; Garcia-Rubino, M. E.; Morales, F.; Gomez-Perez, V.; Campos, J. M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 943.
- Saari, R.; Törmä, J.-C.; Nevalainen, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 939.
- (a) Yoshida, S.; Aoyagi, T.; Harada, S.; Matsuda, N.; Ikeda, T.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 111; (b) Wattanapiromsakul, C.; Forster, P. L.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 609; (c) Deng, Y.; Xu, R.; Ye, Y. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 116; (d) Ma, Z.-Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y.-J. *Heterocycles* **1997**, *46*, 541.
- Seo, H. N.; Choi, J. Y.; Choe, Y. J.; Kim, Y.; Rhim, H.; Lee, S. H.; Kim, J.; Joo, D. J.; Lee, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5740.
- (a) Huang, C.; Fu, Y.; Fu, H.; Jiang, Y. Y.; Zhao, Y. F. *Chem. Commun.* **2008**, 6333; (b) Ohta, Y.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3963.
- Alonzo, R.; Caballero, A.; Campos, P. J.; Sampedro, D.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4469.
- (a) Kumar, V.; Mohan, C.; Gupta, M.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3533; (b) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *J. Chem. Commun.* **2008**, 2935; (c) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4934.
- Zhang, Z.-H.; Zhang, X.-N.; Mo, L.-P.; Li, Y.-X.; Ma, F.-P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1502.
- (a) Zhang, J. T.; Zhu, D. P.; Yu, C. M.; Wan, C. F.; Wang, Z. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2841; (b) Han, B.; Wang, C.; Han, R. F.; Yu, W.; Duan, X. Y.; Fang, R.; Yang, X. L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7818; (c) Zhang, J. T.; Yu, C. M.; Wang, S. J.; Wan, C. F.; Wang, Z. Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5244; (d) Karnakar, K.; Shankar, J.; Murthy, S. N.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. V. D. *Synlett* **2011**, 1089.
- (a) Truong, V. L.; Morrow, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 758; (b) Qiu, D.; Mo, F. Y.; Zheng, Z. T.; Zhang, Y.; Wang, J. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5474.
- Finch, N.; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1463.
- Carrington, H. C. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2527.
- Portela, C. F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 2935.
- (a) Bergman, J.; Brynolf, A.; Elman, B.; Vuorinen, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3697; (b) Strekowski, L.; Cegla, M. T.; Harden, D. B.; Mokrosz, J. L.; Mokrosz, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4265.
- Hoefnagel, A. J.; van Koningsveld, H.; van Meurs, F.; Peters, J. A.; Sinnema, A.; van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6899.
- Rupam, S.; Dipak, P. *Green Chem.* **2011**, *13*, 718.
- (a) Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494; (b) Wang, Y.-Z.; Kataeva, O.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2075.
- Hagiwara, H.; Inoguchi, H.; Fukushima, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5371.
- Zhao, G.-L.; Huang, J. W.; Shi, M. *Org. Lett.* **2003**, *24*, 4737.
- Ko, K.; Nakano, K.; Watanabe, S.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4037.
- Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775.
- (a) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, 509; (b) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248; (c) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Org. Chem. Chem. Lett.* **2010**, *7*, 272; (d) Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Comp. Rend. Chim.* **2012**, *15*, 394; (e) Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 733.
- Davoodnia, A.; Bakavoli, M.; Soleimany, M.; Behmadi, H. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 685.
- General procedure for the synthesis of 2-aryl-4-phenyl-1,2-dihydroquinazolines (4):* A mixture of an aldehyde (**1**) (1.0 equiv), 2-aminobenzophenone (**2**) (1.0 equiv), NH_4OAc (**3**) (2.0 equiv), and DMAP (0.2 equiv.) in absolute EtOH (5 mL) was stirred at 40 °C for the stipulated period of time (see Tables 2 and 3). After completion of the reaction, as monitored by TLC, the mixture was poured into ice-cold H_2O and the solid product was filtered, washed with H_2O (3–5 mL) and dried. The crude product was recrystallized from EtOAc to give pure dihydroquinazolines. For compounds **4c**, **4g**, **4m**, and **4p**, after cooling, H_2O was added and the product was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extract was washed with H_2O , dried (anhyd Na_2SO_4) and the solvent removed followed by flash column chromatography over silica gel (60–120 mesh) to furnish the desired product.
Selected spectroscopic data: 2-(4-Chlorophenyl)-4-phenyl-1,2-dihydroquinazoline (**4h**). Yellow solid; mp 142–144 °C; IR (KBr) ν 3320, 2364 1620, 1537, 1486, 1321, 1263, 1155, 1015, 964, 805, 741, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72–7.61 (m, 5H, arom.), 7.49–7.36 (m, 4H, arom.), 7.32–7.21 (m, 2H, arom.), 6.77 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, arom.), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H, CH), 4.38 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165.8, 146.9, 141.5, 141.4, 140.9,

138.1, 132.9, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 128.1, 127.8, 127.5, 127.3, 127.2, 118.3, 117.9, 114.3, 72.4. Anal. calcd for $C_{20}H_{15}N_2Cl$: C, 75.35; H, 4.74; N, 8.79; Found: C, 75.42; H, 5.05; N, 9.03. HRMS calcd for $C_{20}H_{16}N_2Cl$ (MH^+) 319.0924; found 319.0863. 2-(2-Chloro-8-methylquinolin-3-yl)-4-phenyl-1,2-dihydroquinazoline (**4o**). Yellow solid; mp 182–184 °C; IR (KBr) ν 3329, 1605, 1551, 1470, 1315, 1080, 756, 698 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.52 (s, 1H, arom.), 7.74–7.41

(m, 8H, arom.), 7.34–7.26 (m, 2H, arom.), 6.83–6.74 (m, 2H, arom.), 6.48 (s, 1H, CH), 4.79 (s, 1H, NH), 2.81 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) δ 167.4, 148.2, 146.8, 146.6, 139.3, 138.0, 136.4, 133.2, 132.6, 130.9, 129.9, 129.3, 123.0, 128.4, 127.5, 127.1, 126.1, 120.4, 118.9, 117.9, 114.8, 68.8, 18.0. Anal. calcd for $C_{24}H_{18}N_3Cl$: C, 75.09; H, 4.73; N, 10.95; Found: C, 75.18; H, 4.94; N, 11.37. HRMS calcd for $C_{24}H_{19}N_3Cl$ (MH^+) 384.1189; found 384.1162.

[C₈dabco]Br: a mild and convenient catalyst for intramolecular cyclization of 2-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones

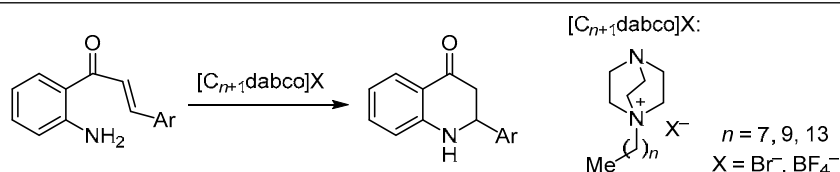
Chamseddine Derabli¹, Sara Mahdjoub¹, Raouf Boulcina^{1*},
Boudjemaa Boumoud¹, Hocine Merazig², Abdelmadjid Debache¹

¹ Laboratory of Synthesis of Molecules with Biological Interest, University of Constantine 1, Constantine 25000, Algeria; e-mail: boulcinaraouf@yahoo.fr

² Chemistry Research Unit in Environmental and Molecular Structure, University of Constantine 1, Constantine 25000, Algeria e-mail: h_merazig@yahoo.fr

Published in Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, 2016, 52(2), 99–103

Submitted October 11, 2015
Accepted after revision January 20, 2016



A new and convenient synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones has been described using the intramolecular cyclization of 2-aminochalcones catalyzed by 1-octyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide ([C₈dabco]Br). Recyclability of the catalyst, high yields, simple isolation of the products, and high atom economy are the noteworthy aspects of the protocol.

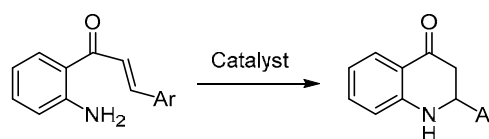
Keywords: 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones, [C₈dabco]Br, ionic liquids, aza-Michael reaction, cyclization.

2-Aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones are valuable precursors¹ for the synthesis of medicinally important substances;² these compounds also are common structural intermediates in the biogenesis of naturally occurring flavonoid-type derivatives.³ Derivatives of 2-arylquinolin-4-ones have displayed interesting biological properties.⁴ Over the last years, the interest in 2-arylquinolin-4(1H)-ones and their analogs has prompted extensive studies of their properties, such as cytotoxicity against human tumor cell lines and tubulin polymerization inhibition,⁵ anticancer activity in the xenograft ovarian OVCAR-3 model, 13% increase in lifespan of mice,⁶ hepatoprotective activity,⁷ and potential use as scintillator dyes in photooxidative stability as well as antiplatelet agents.⁸

The methodology most widely used to prepare 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones involves the cyclization of the corresponding 2-aminochalcones, bearing substituents in the aromatic rings, by an intramolecular aza-Michael reaction (Scheme 1). This cyclization has been carried out under a variety of conditions: using acids,⁹ such as orthophosphoric¹⁰ or sulfuric,¹¹ zeolites,¹² silica gel,¹³ PEG-400,¹⁴ microwave irradiation,¹⁵ chiral Brønsted acids and bases,¹⁶ and others.¹⁷

Very recently, InCl₃,¹⁸ CeCl₃·7H₂O,¹⁹ and TaBr₅²⁰ immobilized on inorganic solid support have also been

Scheme 1



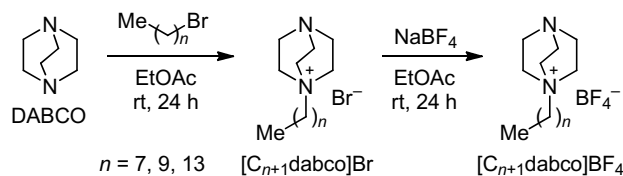
successfully used for such cyclization. Intramolecular cyclization in the presence of basic catalyst such as NaOH²¹ is well documented in literature. Other methods like thermolysis,²² electrolysis,²³ photolysis,²⁴ as well as use of Ni/Zn/K halides²⁵ or ZnO-supported metal oxides,²⁶ were also employed for the cyclization.

However, most of these procedures have limited synthetic utility because of the use of corrosive acids, strong alkalis, hazardous and expensive reagents. Moreover, many of them are of limited synthetic scope because of poor yields, long reaction times, need for large amount of catalyst, high temperature, specialized solvents,²⁷ some others employ microwave irradiation with solid support.²⁸ Therefore, the development of new methods that lead to a more convenient procedure and better yield is still desirable.

In the last decade, ionic liquids (ILs) have increasingly found use in various organic transformations due to their tunable chemical and physical properties and catalytic

behavior.²⁹ In particular, Lewis basic ILs $[C_{n+1}\text{dabco}]X$ derived from 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) have proved their catalytic activity³⁰ and attracted the attention of scientific community due to their easy preparation from commercially available and relatively inexpensive starting materials. Besides, Carlo Pretti et al. have reported that acute toxicity and biodegradability of DABCO-based ILs are comparable with those of biodegradable functionalized imidazolium-based ILs.³¹ The synthesis and general structure of DABCO-based ILs used in this work are shown in Scheme 2.

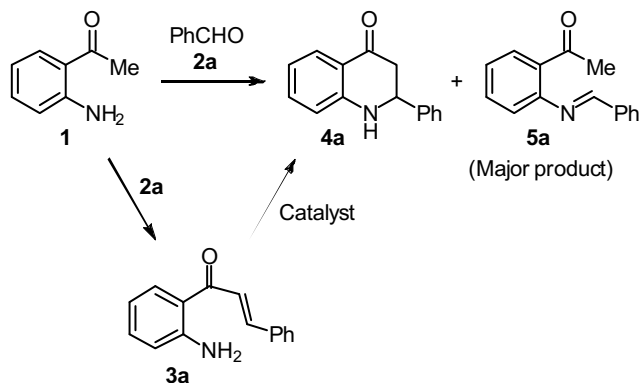
Scheme 2



In this paper we would like to report an efficient process for the synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one derivatives by employing Lewis basic DABCO-based ILs as efficient and recyclable catalysts.

We first investigated the possibility of synthesizing 2-phenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one (**4a**) directly from 2-aminoacetophenone (**1**) and benzaldehyde (**2a**) in one step, using different reaction conditions including the use of acids or bases ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$, SbCl_3 , and Et_3N) as catalysts. However, the desired product **4a** was formed in very poor yield (<10%); the efforts made so far to improve the yields of compound **4a** have failed and furnished the corresponding imine **5a** as the major product with yields up to 90% (Scheme 3).

Scheme 3



This prompted us to explore an alternative strategy based on the intramolecular cyclization of 2-aminochalcone **3a** which was initially carried out under catalyst-free conditions using MeCN as the solvent. However, also in this case the reaction was very slow, and the yields of dihydroquinolinone **4a** were also very poor (Table 1, entry 1). In order to improve the yield, the same reaction was initially examined in the presence of a series of acidic or basic catalysts traditionally used for such cyclization. In all cases, the desired product **4a** was obtained in moderate to

Table 1. Conditions of aza-Michael cyclization of 2-aminochalcone **3a** and yields of dihydroquinolinone **4a***

Entry	Catalyst	Amount of catalyst, mol %	Solvent	Time, h	Yield, %
1	–	–	MeCN	24	Traces
2	$\text{ArB}(\text{OH})_2$	10	MeCN	24	10
3	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$	10	DMF	24	15
4	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	10	MeCN	24	0
5	POCl_3	10	DMF	24	10
6	Et_3N	10	MeCN	24	Traces
7	Piperidine	10	10% aq KOH	24	Traces
8	PPh_3	10	PhMe	24	0
9	$[\text{C}_{14}\text{dabco}]\text{Br}$	100	–	4	65
10	$[\text{C}_{14}\text{dabco}]\text{BF}_4$	100	–	4	61
11	$[\text{C}_{10}\text{dabco}]\text{Br}$	100	–	3	80
12	$[\text{C}_{10}\text{dabco}]\text{BF}_4$	100	–	3	67
13	$[\text{C}_8\text{dabco}]\text{Br}$	100	–	2	90
					88 (85)**
14	$[\text{C}_8\text{dabco}]\text{BF}_4$	100	–	2	83

* Load of 2-aminochalcone **3a** – 1 mmol; reaction temperature: reflux (for entries 1–8) or 150°C (for entries 9–14).

** Yields with recovered (twice recovered) catalyst.

fair yields and the reactions gave complex mixtures including starting material **3a** (entries 2–8).

We have observed that there are few reports in the literature on the use of ionic liquids in the synthesis of dihydroquinolinones.³² Hence, we decided to investigate catalytic performance of a series of DABCO-based ILs in the preparation of the target compounds (Scheme 3).

For this purpose, IL $[\text{C}_{14}\text{dabco}]\text{Br}$ was used as the catalyst, and we were pleased to see that the reaction under solvent-free conditions proceeded efficiently, resulting after 4 h in good yield of the desired product **4a** (entry 9). The effect of using other ILs on the reaction was also investigated. The $[\text{C}_{14}\text{dabco}]\text{BF}_4$, too, showed a good activity, but lower yield (entry 10). $[\text{C}_{10}\text{dabco}]\text{BF}_4$ gave similar results (entry 12), whereas $[\text{C}_{10}\text{dabco}]\text{Br}$ was found to be more active, affording the corresponding dihydroquinolinone **4a** in very good yield (entry 11).

However, when $[\text{C}_8\text{dabco}]\text{Br}$ and $[\text{C}_8\text{dabco}]\text{BF}_4$ were used, excellent yields of 90 and 83% respectively has been achieved (entries 13, 14). Therefore, $[\text{C}_8\text{dabco}]\text{Br}$ was identified as the most effective IL catalyst, and was thus chosen as the model catalyst for further investigation. This shows that all the DABCO-based ILs can very efficiently catalyze the cyclization of 2-aminochalcones, when 100 mol % of the catalyst was used. Reduction of the concentration of the catalyst from 100 to 50 or 20 mol % resulted in decreasing yield of cyclized product.

It is well known that the stability and reusability of the catalyst system are the two key factors that determine its potential of practical application in industry. To test the catalyst recyclability, the reaction was carried out under identical conditions in the presence of a catalytic amount of $[\text{C}_8\text{dabco}]\text{Br}$. The catalyst was recovered after the product was separated out from the reaction mixture by distillation

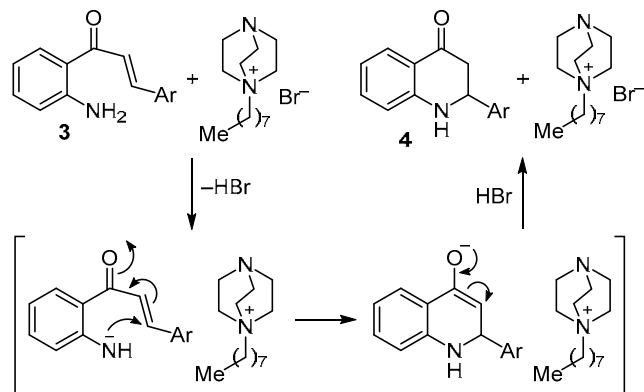
under reduced pressure and then used for the next run without further purification under the same conditions. The results as listed in Table 1 indicate that no significant drop in the yield of compound **4a** was detected after three successive cycles (entry 13).

Having successfully optimized the reaction conditions by using $[C_8\text{dabco}]\text{Br}$ as catalyst, we investigated the scope of this intramolecular cyclization by utilizing various chalcones **3a–m** as substrates. As shown in Table 2, electron-rich and electron-poor 2-aminochalcones **3a–m**, including *ortho*-substituted ones, were converted into the corresponding dihydroquinolinones **4a–m** in good to excellent yields. In general, electron-donating amino-chalcones reacted better and gave the desired products **4a–f** in excellent yields. Functionalized chalcones bearing electron-withdrawing substituents, such as chloro, bromo, fluoro, or nitro, were readily transformed into the corresponding condensation products **4g–m** albeit in moderate to good yields.

The structures of the products were established from their spectral properties (IR, ^1H and ^{13}C NMR) and also by comparison with available literature data.^{32,33} In the case of compounds **4f,i**, suitable single crystals could be obtained, and their structures were additionally confirmed by the single crystal X-ray diffraction data (Figs. 1, 2).

A plausible reaction mechanism can be envisioned for the ring closure of amino-chalcones. Being quite strong bases,³⁴ the ionic liquid would deprotonate the amine group in compounds **3** to give the intermediate species. It is expected that enhanced nucleophilicity of amino group and ability of ionic liquid to stabilize the formation of charged species are probable reasons for the increased reaction rate. It is expected also that this activates the nucleophilic attack at β -carbon inducing the cyclization. Products **4** were obtained by tautomerization of the corresponding intermediates (Scheme 4).

Scheme 4



In conclusion, a very efficient method has been developed for the synthesis of substituted dihydroquinolinones catalyzed by $[C_8\text{dabco}]\text{Br}$ under conventional heating. This method has several advantages, such as high conversion level, simplicity in operation, cost efficiency, and use of an ionic liquid as catalyst and solvent, which significantly contribute to the practice of green chemistry. The use of

Table 2. Conditions of aza-Michael cyclization of 2-aminochalcones **3a–m** catalyzed by $[C_8\text{dabco}]\text{Br}$, yields and mp of obtained dihydroquinolinones **4a–m**

Compound	R	Reaction time, h	Yield, %	Mp, °C
4a	H	2	90	148–150 (148–149) ^{33a}
4b	4-Me	2	92	150–152 (148–149) ^{32a}
4c	2-OMe	2	76	128–130 (126–128) ^{33c}
4d	4-OMe	2	83	142–144 (144–146) ^{33a}
4e	4-NMe ₂	3	80	179–181 (183–184) ^{33b}
4f	4-Ph	2	86	186–188
4g	2-Cl	2	75	143–145 (146–147) ^{33b}
4h	4-Cl	3	73	170–172 (170–172) ^{33a}
4i	3,4-Cl ₂	2	72	204–206 (205–208) ^{33b}
4j	4-Br	3	76	160–162 (160) ^{33d}
4k	4-F	3	81	134–136 (134) ^{33c}
4l	3-NO ₂	3	70	160–162 (159–160) ^{32b}
4m	2-Cl-5-NO ₂	2	82	168–170

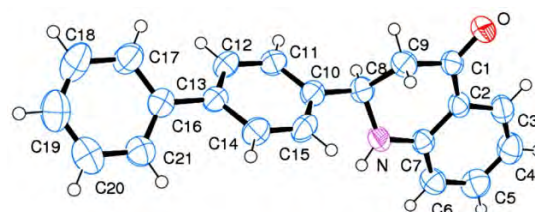


Figure 1. Molecular structure of compound **4f**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

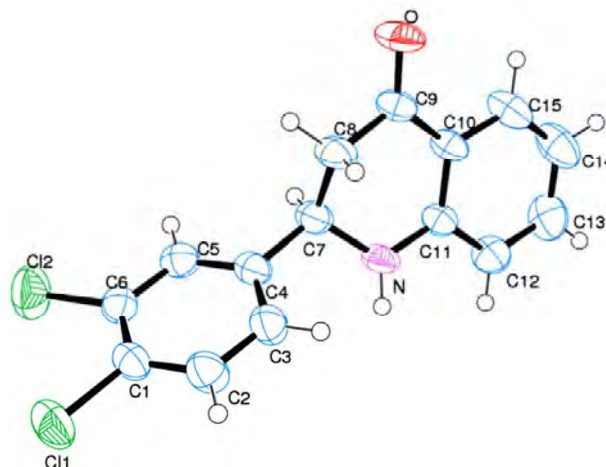


Figure 2. Molecular structure of compound **4i**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

ionic liquid as a non-volatile medium, simple work-up, neutral reaction conditions, and high yields of the products make our methodology a valid contribution to the existing processes in the field of dihydroquinolinone synthesis.

Experimental

IR spectra were obtained on a Shimadzu FT IR 8201 PC spectrophotometer in KBr, only significant absorption band frequencies are listed. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-250 Avance spectrometer (250 and 63 MHz, respectively, compound **4f**) and on a Bruker Avance 400 instrument (400 and 100 MHz, respectively, compound **4m**), solvent – CDCl_3 , internal standard – TMS. High-resolution mass spectra were recorded with a MicroTof-Q 98 mass spectrometer using electrospray ionization method. Elemental analyzes were performed on a CHN ThermoScientific Flash 2000 apparatus. Melting points were determined on an Electrothermal capillary fine control apparatus and are uncorrected. Column chromatography was carried out using silica gel 60 (Merck, 230–400 mesh ASTM). TLC was performed on Merck aluminum plates coated with silica gel 60, layer thickness 0.2 mm, eluent hexane–EtOAc, 4:1. The chemicals were used as obtained commercially.

Synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones 4a–m (General method). 2-Aminochalcone **3a–m** (0.5 mmol) was added to a stirred solution of ionic liquid $[\text{C}_8\text{dabco}]\text{Br}$ (153 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was heated at 150°C for 2–3 h, and the reaction progress was monitored by TLC. After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature, then poured into water. The product was recovered by extracting several times with Et_2O and evaporation of the ether extracts. The residue was percolated through a band of silica gel (60–120 mesh) using hexane–EtOAc, 9:1, as an eluent to afford the respective product **4a–m**. The catalyst was recovered by evaporation of the aqueous layer under reduced pressure and then used for the next run without further purification under the same conditions. Alternatively, the reaction mixture was directly applied on a silica gel column and eluted with hexane–EtOAc, 9:1, to afford the pure products. Selected spectroscopic data and analytical data are presented below.

2-(Biphenyl-4-yl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (4f). Yellow solid, mp $186\text{--}188^\circ\text{C}$. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3302 (NH), 1656 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm (J , Hz): 7.93 (1H, d, $J = 7.9$, H Ar); 7.67–7.35 (10H, m, H Ar); 6.84 (1H, td, $J = 7.2$, $J = 0.8$, H Ar); 6.77 (1H, d, $J = 8.2$, H Ar); 4.83 (1H, dd, $J = 13.1$, $J = 4.3$, 2-CH); 4.60 (1H, s, NH); 3.02–2.80 (2H, m, 3- CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ , ppm: 193.4; 151.7; 141.6; 140.1; 135.6; 129.0; 127.8; 127.7; 127.6; 127.2; 119.2; 118.6; 116.1; 58.3; 46.5. Found, m/z : 322.1233 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}$. Calculated, m/z : 322.1208. Found, %: C 84.49; H 5.93; N 4.89. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$. Calculated, %: C 84.25; H 5.72; N 4.68.

2-(2-Chloro-5-nitrophenyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (4m). Yellow solid, mp $168\text{--}170^\circ\text{C}$. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3315 (NH), 1661 (C=O). ^1H NMR spectrum,

δ , ppm (J , Hz): 8.54 (1H, d, $J = 2.4$, H Ar); 8.04 (1H, dd, $J = 8.8$, $J = 2.8$, H Ar); 7.76 (1H, dd, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H Ar); 7.51 (1H, d, $J = 8.8$, H Ar); 7.31 (1H, td, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H Ar); 6.78–6.74 (2H, m, H Ar); 5.21 (1H, dd, $J = 12.0$, $J = 3.6$, 2-CH); 4.64 (1H, s, NH); 2.90–2.60 (2H, m, 3- CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ , ppm: 190.7; 150.1; 149.8; 146.1; 139.7; 138.3; 134.8; 130.0; 126.5; 123.0; 121.8; 118.3; 115.4; 53.4; 42.8. Found, m/z : 325.0378 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$. Calculated, m/z : 325.0356. Found, %: C 59.65; H 3.66; N 9.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Calculated, %: C 59.52; H 3.66; N 9.25.

X-ray structural study of compounds 4f,i. The crystals of compounds **4f,i** for X-ray study were obtained by slow crystallization from EtOH. The data collection for crystallographic analysis were performed on a Bruker APEXII diffractometer with mirror $\text{MoK}\alpha$ radiation (λ 0.71073 Å) at room temperature. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares methods with SHELXL-97 programs.³⁵ Crystallographic data (excluding structure factors) for compounds **4f,i** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center (deposits CCDC 997180 and CCDC 997181, respectively).

Supplementary information file to this article containing selected spectral and analytical data of the synthesized compounds is available online at <http://link.springer.com/journal/10593>.

References

- (a) Shimokororiyama, M. In *The Chemistry of Flavonoid Compounds*; Geissaman, T. A., Ed.; Pergamon Press: New York, 1962, p. 286. (b) Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 639.
- Kalinin, V. N.; Shostakovskii, M. V.; Ponomarev, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373.
- (a) *The Flavonoids. Advances in Research Since 1980*; Harborne, J. B., Ed.; Chapman and Hall: New York, 1988. (b) *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*; Andersen, Ø. M.; Markham, K. R., Eds.; Taylor & Francis Ltd.: London, 2006. (c) Chang, L. C.; Kinghorn, A. D. In *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties*; Tringali, C., Ed.; Taylor & Francis Ltd.: London, 2001, p. 159.
- (a) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155. (b) Laliberte, R.; Campbell, D. J.; Bruderlein, F. *Can. J. Pharm. Sci.* **1967**, *2*, 37.
- Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Lednicer, D.; Lin, C.; Hamel, E.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3400.
- Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 699.
- Gao, F.; Johnson, K. F.; Schlenoff, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 269.
- (a) Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S. C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155. (b) Huang, L. J.; Hsieh, M. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1657. (c) Ko, T. C.; Hour, M. J.; Lien, J. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C.; Huang, L. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 279. (d) Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932.

- (e) Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J. H.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2891. (f) Hadjeri, M.; Peiller, E. L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M. A.; Dumontet, C.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4964. (g) Lai, Y. Y.; Huang, L. J.; Lee, K. H.; Xiao, Z.; Bastow, K. F.; Yamori, T.; Kuo, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 265.
9. (a) Donnelly, J. A.; Farrell, D. F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 885. (b) Tokes, A. L.; Litkei, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895. (c) Tokes, A. L.; Janzso, G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3159.
10. Donnelly, J. A.; Farrell, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.
11. Patonay, T.; Litkei, G.; Zsuga, M.; Kiss, A. *Org. Prep. Proced.* **1984**, *16*, 315.
12. Saravanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *218*, 101.
13. (a) Kloestra, K. R.; Bekkum, H. V. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1005. (b) Muthukrishnan, M.; Mujahid, M.; Punitharasu, V.; Dnyaneshwar, D. A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1391.
14. Kumar, D.; Patel, G.; Mishra, B. G.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *49*, 6974.
15. Kumar, D.; Patel, G.; Kumar, A.; Roy, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 791.
16. Dittmer, C.; Raabe, G.; Hintermann, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5886.
17. (a) Varma, R. S.; Saini, R. K. *Synlett* **1997**, 857. (b) Kumar, K. H.; Perumal, P. T. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1079. (c) Tokes, A. L.; Litkei, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895.
18. Kumar, K. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synthesis* **2004**, 63.
19. Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13.
20. Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2725.
21. (a) Simons, M.; Teague, R. M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2286. (b) Tanaka, K.; Sugino, T. *Green Chem.* **2001**, *3*, 133.
22. (a) Harris, T. M.; Carney, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6734. (b) Hoshino, Y.; Takeno, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2903.
23. Sanicanin, Z.; Tabakovic, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 407.
24. Stermitz, F. R.; Adamovics, J. A.; Geigert, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1593.
25. Ali, S. M.; Iqbal, J.; Ilyas, M. *J. Chem. Res., Synop.* **1984**, 236.
26. Saravanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 399.
27. (a) Tokes, A. L.; Szilagy, L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1235. (b) Tokes, A. L.; Litkei, G.; Szilagy, L. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2433.
28. (a) Varma, R. S.; Saini, R. K. *Synlett* **1997**, 857. (b) Kumar, K. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synthesis* **2004**, 63.
29. (a) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. (b) Song, C. E. *Chem. Commun.* **2004**, 1033. (c) Binnemans, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2592. (d) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773. (e) Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391. (f) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (h) *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid, P.; Welton, T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (i) Zhao, H. Malhotra, S. V. *Aldrichim. Acta* **2002**, *35*, 75.
30. (a) Chippe, C.; Melai, B.; Sanzone, A.; Valentini, G. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 2035. (b) Yang, Z.-Z.; He, L.-N.; Dou, X.-Y.; Chanfreau, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2931. (c) Xu, D.-Z.; Liu, Y.; Shi, S.; Wang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2530. (d) Wykes, A.; MacNeil, S. L. *Synlett* **2007**, 107. (e) Dyson, P. J.; Grossel, M. C.; Welton, T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 3465. (f) Suarez, P. A. Z.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, *15*, 1217. (g) Yang, Z. Z.; He, L. N.; Dou, X. Y.; Chanfreau, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2931. (h) Mulik, A.; Chandam, D.; Patil, P.; Patil, D. *J. Mol. Liq.* **2013**, *179*, 104. (i) Zare-Bidaki, A.; Davoodnia, A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1154.
31. Pretti, C.; Renzi, M.; Focardi, S. E.; Giovani, A.; Monni, G.; Melai, B.; Rajamani, S.; Chiappe, C. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2011**, *74*, 748.
32. (a) Kumar, D.; Patel, G.; Kumar, A.; Roy, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 791. (b) Rao, V. K.; Rao, M. S.; Kumar, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1356.
33. (a) Zheng, X.; Jiang, H.; Xie, J.; Yin, Z.; Zhang, H. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1023. (b) Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 744. (c) Bhattacharya, R. N.; Kundu, P.; Maiti, G. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 476. (d) Chandrasekhar, S.; Chatla, S.; Mukhopadhyay, D.; Ganganna, B.; Vijeender, S.; Srihari, P.; Bhadra, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 645. (e) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-Ch.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155.
34. Hasaninejad, A.; Shekouhy, M.; Golzar, N.; Zare, A.; Doroodmand, M. M. *Appl. Catal., A* **2011**, *402*, 11.
35. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.