

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

UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre
Série.....

THÈSE
Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème}
Cycle

Spécialité
Chimie Organique
Option
Synthèse Organique
Thème

*Synthèse Des Dérivés Isoquinoléiques et Des Oléfines
Nouvelles Selon La Réaction De Knoevenagel*

Présenté Par :

HAMRI Wafiya

Devant le Jury :

Mr. A. DEBACHE	Pr. Université Frères Mentouri Constantine	Président
Mr. S. RHOUATI	Pr. Université Frères Mentouri Constantine	Rapporteur
Mr. A. GOUASMIA	Pr. Université Larbi Tébéssi Tébéssa	Examinateur
M ^{me} . T. BOUMOU	Pr. Université Frères Mentouri Constantine	Examinatrice

Soutenu le 18 / 05 / 2017

A mes parents

Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs jours d'apprentissage ; votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et prospérer dans la vie, chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A mon époux

Chiheb

A mes chers frères et sœurs

Nahed, Manel, Nounou, kadirou

Aux prunelles de mes yeux

Wassim, Firasse, Racha

Remerciement

*Ce travail a été réalisé au laboratoire des substances naturelles d'origine végétale de synthèse organique (PHYSYNOR) de la faculté des sciences exactes à la faculté des sciences exactes de l'université frères mentouri constantine dirigé par le professeur **S. Rhouati**.*

*Mes plus vifs remerciements s'adressent au professeur **S. Rhouati** qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant toutes ces années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer au cours de longues discussions qui ont été toujours fructueuses.*

*J'adresse mes sincères remerciements au professeur **A. Debache** de la faculté des sciences exactes à l'université frères mentouri constantine, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.*

*Je remercie la **Pr. T. Boumoud** de la faculté des sciences exactes à l'université frères mentouri constantine d'avoir acceptée de juger mon travail de thèse.*

*Je remercie le **Pr. A. Guasmia** de la faculté des sciences exacte à l'université Larbi Tébessi à Tébessa d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.*

*Je remercie monsieur le docteur **K. Mesbah** pour sa gentillesse et sa générosité, sa disponibilité totale, pour les conseils qu'il m'a donnés.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance aux **Pr. Z. Voitenko** et **Pr. Y. Volovenko**, pour m'avoir accueillir au sein de leur équipe, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2012-2013. Je tiens à leurs exprimer mes plus sincères remerciements pour la chaleur de leurs accueil, la confiance qu'ils m'ont témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour à Kiev.*

*Je tiens à remercier toute l'équipe de chimistes de l'université de Kiev, **Dr. T. Egorova**, et surtout mes collègues les docteurs. **O. Shyshkina, T. Tarasiuk**.*

*Mes remerciements respectueux s'adressent aux professeurs : **S. Akkal, C. Behloul** et à l'enseignant : **A. Tebbani**.*

*Je souhaite également remercier mes amies avec qui j'ai travaillé dans le laboratoire : **Meriem, Kenza, Djamila, Amina, Lynda, Zineb et Aicha**.*

Je vous remercie pour vos amitiés et pour tout ce que nous avons partagé durant toutes ces années et je vous souhaite plein de bonnes choses et du courage.

Notes techniques

Appareillage utilisé

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

- appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 400.45 (400.45 MHz pour le proton et 100.75 MHz pour le carbone 13) du département de chimie de l'université taras tchevchenko et autre de Fourier BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 63 MHz pour le carbone 13).
- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le dimethylsulfixide deutéré DMSO- d_6 .
- Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).
- Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s : singulet, d : doublet, dd : doublet de double, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet.
- Les notations utilisées sont : Ar : cycle aromatique, s_L : singulet large, H_{Ar} : proton aromatique.

Infra-rouge :

Spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu F IR-8201 PC. Les échantillons sont examinés, pour les solides, après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Points de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil à capillaire : fine control Electrothermal capillary.

Spectroscopie de masse (SM) :

Les masses exactes ainsi que les analyses élémentaires ont été effectuées à l'Université Taras Tchevchenko –Ukraine et l'Université Complutence de Madrid.

Chromatographie :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (0.2 mm d'épaisseur). Les révélations ont été faites à l'aide d'une lampe U.V. Iode.

Solvants et réactifs :

Les solvants utilisés dans les réactions : DMF, MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 et Isopropanol, ont été utilisés sans distillation.

Abréviation

Ac
A.L
Allyl
Ar
Ac₂O
AcONa
AMPA
yl)propanoïque
Bn
Boc
Bu
°C
Cat.
CCM
DMAD
DCE
DCM
DIPEA
DMAP
DMEAD
DMF
DMP
DMSO
DBSA
DHIQs
DPPA
DMI
Et
ee.
éq.
GEA
KPF₆
Me
M.W
Ms
MS
MeOH
Mpa
NMDA
NFSI
mg,
h
Hz
het
HBTU
uronium-

L-DOPA
min

Signification

Acétate
Acide de Lewis
Allyle
Aromatique
Anhydride acétique
Acétate de sodium
Acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl)propanoïque

Benzyle
Tert-butoxycarbonyle
Butyle
Degré Celsius
Catalytique
Chromatographie sur couche mince
Éthyne dicarboxylate de diméthyle
1,2-Dichloroéthane
Dichlorométhane
N, N-Di-iso-propyléthylamine
N, N-diméthylaminopyridine
Azodicarboxylate de di-2-méthoxyéthyle
N, N-Diméthylformamide
2,2-Diméthoxypropane
Diméthylsulfoxyde
Dodécylbenzènesulfonate de sodium
Dihydroisoquinoléines
Diphenylphosphorylazide
Diméthylisobornane
Éthyle
Excès énantiomérique en pourcentage
Equivalent
Groupement électro-attracteurs
Héxafluorophosphate de potassium
Méthyle
Micro-onde
Méthansulfonyle
Tamis moléculaire
Méthanol
Mégapascal
Acide (2R)-2-(méthylamino) butanedioïque
N-Fluorobenzènesulfonimide
melligramme
Heure
Hertz
Hétérocycle
(O-Benzotriazole-1-yl- N, N, N', N'-tétraméthyl-
hexafluoro-phosphate)
3,4-dihydroxyphénylalanine
Minute

mL	Millilitre
mol, mmol	Mole, millimole
NBS	N-Bromosuccinimide
NCS	N-Chlorosuccinimide
Ph	Phényle
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
ppm	Partie par million
Py	Pyridine
PG	Groupe protecteur
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rdt	Rendement en pourcentage
Seléctfluor 1,4-	Bis(tétrafluoroborate) de 1-Chlorométhyle-4-fluoro- diazoniabicyclo[2.2.2]octane
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMAD	N,N,N,N-Tétraméthylazodicarboxamide
TMS	Triméthylsilyle
TMSCI	Chlorotriméthylsilane
TMSCN	Cyanure de triméthylsilyle
T. a	Température ambiante
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine
THIQs	tétrahydroisoquinoléine
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
US	Ultrason
n	normal
i	iso
J	Constante de couplage en Hertz
o	ortho
p	para
t	tert
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Le Sommaire

Introduction Générale	1
------------------------------	----------

Partie I : la Synthèse Des Dérivés 1,2-Dihydroisoquinoléines

Chapitre I : Rappel Bibliographique

I. Introduction	3
1. Les activités biologiques de l'isoquinoléines et ses dérivés	4
1.1. Les tétrahydroisoquinoléines (THQIs)	4
1.2. Les 3,4-dihydroisoquinoléine	7
1.3. Les 1,4-dihydroisoquinoléines	9
1.4. Les 1,2-dihydroisoquinoléines	10
1.5. Les 1,2-dihydroisoquinoléinones	11
1.6. Les isoquinoléines	11
2. Méthodes de synthèse des isoquinoléines	12
2.1. La stratégie de synthèse des THIQs	12
2.1.1. La réaction de Pictet-Spengler	14
-la norientaline	17
-l'orientaline	18
2.1.2. La réaction de Pomeranz-Fritsch	18
2.2. Méthodes de synthèse 3,4-dihydroisoquinoléines	19
2.2.1. La réaction Bischler et Napieralski	19
a. Mécanisme de la réaction de Bischler et Napieralski	19
2.3. Méthodes de synthèse des isoquinoléines	26
2.4. Méthodes de synthèse 1,4-dihydroisoquinoléines	31
2.5. Méthodes de synthèse 1,2-dihydroisoquinoléines	32
a. Les méthodes de synthèse de type cycloaddition	32
1.3 dipolaire	
b. L'utilisation de l'iode moléculaire	34
c. Les méthodes de synthèse impliquant des organocatalyseurs	35
d. Les méthodes de synthèse via la réaction multicomposants	37
2.6. Autre méthodes simplifiées	39
3. La réactivité des dérivés isoquinoléines	41
3.1. L'intermédiaire zwitterion	41
3.2. La N- substitution	43
4. Méthode Asymétrique des dérivés isoquinoléines	44
4.1. Avec un auxiliaire chiral	45
4.1.1. Bischler-Napieralski (énantiosélective)	45
4.1.2. Pictet-Spengler (diastérosélective)	46
4.1.3. Pomeranz-Fritsch	47
4.2. Avec des réducteurs chiraux	48
4.3. Avec des catalyseurs chiraux	48
4.4. Avec des substrats chiraux	50

Chapitre II : Résultats et Discussion

A. Résultats et Discussion	51
-----------------------------------	-----------

B. Evaluation de l'activité antibactérienne	67
1. Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne	68
1.1. Méthode de micro-atmosphère	68
1.2. Méthode diffusion en milieu gélose (aromatogramme)	68
1.3. Méthode diffusion en puits	69
2. Matériel et méthode	70
1. Bactérie test	70
2. Préparation de l'inoculum	73
3. Protocole expérimental	73
2.4. Lecture des résultats	74
2.4.1. Détermination de CMI	74
2.4.2. Test antibactérien (Résultats et Discussion)	74
C. Partie Expérimentale	76
Bibliographies	89

Partie II : Synthèse des Nouvelles Oléfines Selon la Réaction de Knoevenagel

Chapitre I : Rappel Bibliographique

Introduction	95
1. L'intérêt biologique des produits de Knoevenagel	97
2. Le méthylène activé	99
2.1. L'utilisation des solvants organiques	100
2.2. L'utilisation des solvants écologiques	104
2.3. Sans solvants	106
2.4. Sur un support organique solide	107
2.5. Les facteurs influant la réaction de Knoevenagel	108
a. L'irradiation ultrasons	108
b. L'utilisation de la biotechnologie	109
c. L'effet du catalyseur	110
d. L'utilisation des liquides ioniques	111

Chapitre II : Résultats et Discussion

A. Résultats et Discussion	112
B. Partie Expérimentale	133
Bibliographies	144
Conclusion Générale	146
L'annexe	
Résumé	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Les alcaloïdes sont des bases organiques, provenant généralement du règne végétal, très intéressantes du point de vue biologique car certaines sont les principes actifs de plusieurs extraits de plantes anciennement utilisés comme médicaments, comme poisons ou encore comme psychotropes. Les activités biologiques marquées de ces composés ont été à l'origine de nombreuses études destinées à la recherche et à la caractérisation de composés tels que la strychnine, morphine, quinine, nicotine ou cocaïne.

Les alcaloïdes sont une très grande famille qui comptent plusieurs types de molécules ayant des structures très diversifiées, il serait donc très difficile de présenter toutes les molécules avec les différentes sous familles, par conséquent, nous nous sommes limités dans ce manuscrit aux alcaloïdes de type isoquinoléine. L'intérêt pour ce type d'alcaloïdes, ces dernières années, n'a pas laissé le chimiste insensible quant au développement de nouvelles voies d'accès et de proposer de nouveaux outils de synthèse permettant la formation de ces molécules. Pour s'inscrire dans ce cadre, le travail de la présente thèse consiste à préparer une nouvelle série de structures 1,2-dihydroisoquinoléines par un nouveau procédé développé au sein de notre laboratoire.

Par ailleurs, dans le cadre de la recherche de nouvelles oléfines, notre équipe use de la réaction de type Knoevenagel pour préparer des nouvelles oléfines à partir de nouveaux composés à méthylène actif et des aldéhydes aromatiques.

En rapport avec cette conception, notre travail sera développé selon deux parties :

- Dans la première partie, pour faire assoir notre méthode de synthèse des 1,2-dihydroisoquinoléine (Schéma 1), à partir de la condensation entre une série d'amines primaires et le 2-chloro-5-nitrobenzylaldéhyde résultant l'imine puis sa réduction par le NaBH_4 donne 2-chloro -5-nitroalkylbenzylamine correspondante, réageant ensuite avec le malononitrile en présence de carbonate de potassium.
- Après nous allons étudier leurs propriétés antibactériennes.

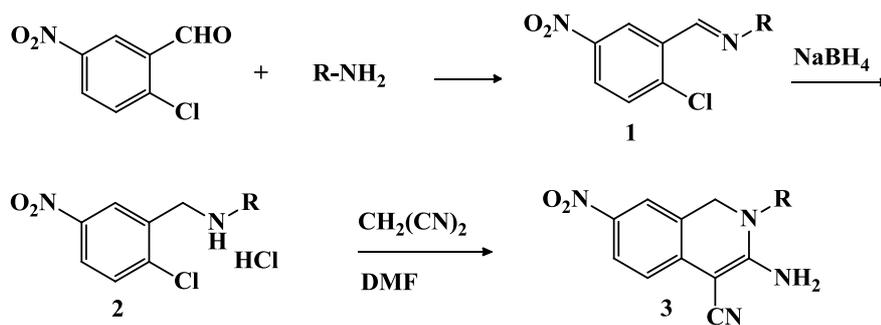


Schéma 1

- La deuxième partie, après une recherche bibliographique, nous avons intéressé à la préparation de nouvelles oléfines via la condensation de Knoevenagel entre de nouveaux méthylènes actifs et des aldéhydes aromatiques (Schéma 2).



Schéma 2

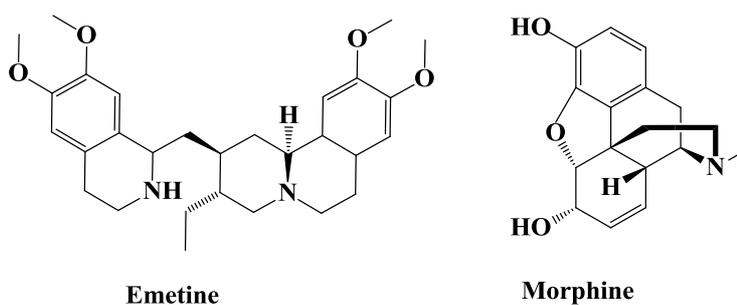
Enfin, une *conclusion générale* regroupant les principaux résultats obtenus clôturera ce travail.

PARTIE I
LA SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS
1, 2-
DIHYDROISOQUINOLÉINES

I. Introduction

Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées basiques, elles peuvent être produites par de nombreux organismes (bactéries, champignons, quelques animaux) mais elles sont généralement retrouvées dans les plantes où elles assurent souvent un rôle de défense, une fonction qui implique généralement une activité biologique chez l'homme rendant de ce fait ces molécules intéressantes au niveau pharmaceutique.

Parmi les différents alcaloïdes, les dérivés de type isoquinoléine se retrouvent parmi les groupes les plus représentés¹. Cette famille d'alcaloïdes contient plus de 1200 différentes molécules dont la plus connue de ce groupe est sans doute la morphine qui est utilisée comme médicament contre la douleur² (analgésique) mais aussi elle représente une drogue dure qui mène à la dépendance. Son usage pharmaceutique a été établi par le professeur Friedrich Wilhelm Sertüner. La (-)-Morphine a été extraite de la plante *papaver somniferum* (pavot somnifère)³. Nous pouvons également citer l'Émetine (modulateur de la synthèse protéique)⁴, la Tubulosine (cytotoxique)⁵, ou l'Ectéinascidine (agent antitumoral)⁶, en plus, le noyau isoquinoléine est un précurseur pouvant servir à la préparation de beaucoup de molécules de type alcaloïdique qui présentent un grand intérêt dans le domaine synthétique et thérapeutique (Figure 1.1).



¹ A. Brossi, *Academic Pressed*, **1991**, 40, 225-299.

² M. Eguchi, *Med. Res. Rev.* **2004**, 24, 182-212.

³ D. F. Taber, T. D. Neubert, A L. Rheingold, *J Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12416-12417.

⁴ I. Marin, J. P. Abad, D. Urena, R. Amils, *Biochemistry.* **1995**, 34, 16519-16523.

⁵ (a) A. Ito, Y. H. Lee, H. B. Chai, M. P. Gupta, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1346-8. (b) A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth, D. D. Soejarto, G.A. Cordell, J. M. Pezzuto, G. O. Udeani, M. C. Wani, M. E. Wall, H. A. Navarro, R. A. Kramer, A. T. Menendez, C. R. Fairchild, K. E. Lane, S. Forenza, D. M. Vyas, K.S. Lam, Y. Z. Shu, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1611-1618.

⁶ Y. Takebayashi, P. Pourquier, D. B. Zimonjic, K. Nakayama, S. Emmert, T. Ueda, Y. Urasaki, A. Kanzaki, S. I. Akiyama, N. Popescu, K. H. Kraemer, Y. Pommier, *Nat. Med.* **2001**, 7, 11, 961-966.

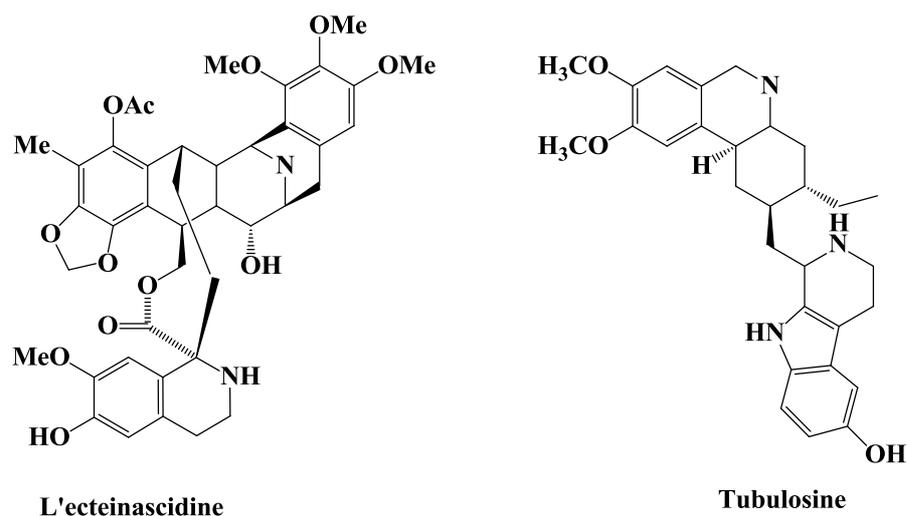


Figure 1.1

1. Les activités biologiques de l'isoquinoléine et ses dérivés :

Parmi les dérivés isoquinoléiques ayant des activités biologiques on cite :

1.1. Les tétrahydroisoquinolines (THIQs) :

Bien que découvert il y a plus d'un siècle, ces derniers sont encore utilisés aujourd'hui dans des programmes de recherche thérapeutique. En outre, les dérivés de 1-aryltrahydroisoquinoléines ⁷ comme Cryptostyline III, (+)-Cryptostyline II, Azapodophyllotoxine (Figure 1.2) sont les antagonistes de l'AMPA, et du NMDA et de la dopamine D et des récepteurs qui facilitent la neurotransmission du glutamate et de la dopamine dans le système nerveux central

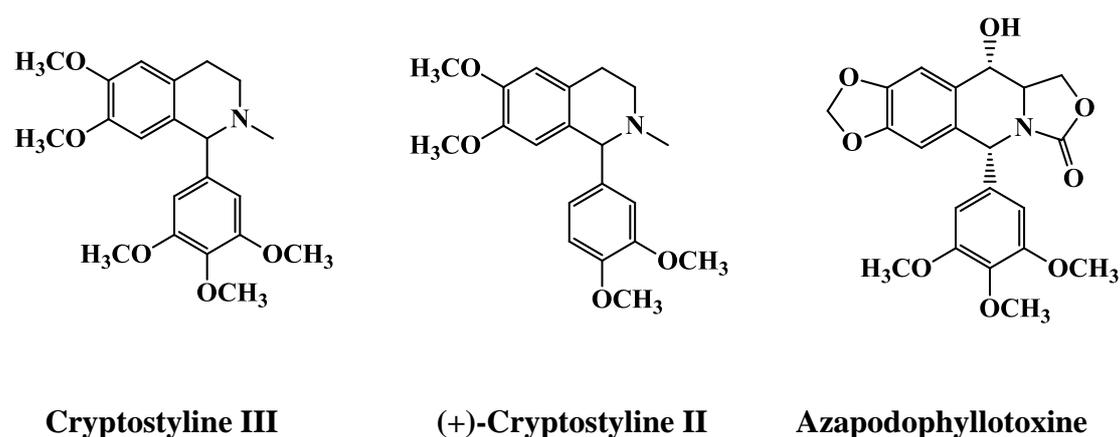
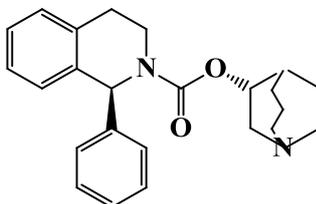


Figure 1.2

⁷ B. V. Subba Reddy, N. Umadevi, G. Narasimhulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6091–6094.

La Solifenacine ⁷ est un antagoniste des récepteurs muscariniques, ce médicament est indiqué dans le traitement de l'hyperactivité vésicale de l'adulte qui présente des symptômes d'incontinence urinaire (Figure 1.3).



Solifenacine

Figure 1.3

Le composé 7-méthoxy-6-méthyl-1, 2, 3, 4-tétrahydroisoquinoléine-1,3-diméthanol, déposé sous le code MY336, et son épimère (diastéréosomère) ⁸ sont des récepteurs β -adrénergiques qui renforcent la force de contraction, augmentent la fréquence cardiaque, la vitesse de conduction et de l'excitabilité (action inotrope, chronotrope, dromotrope, bathmotrope positive respectivement). (Figure 1.4).

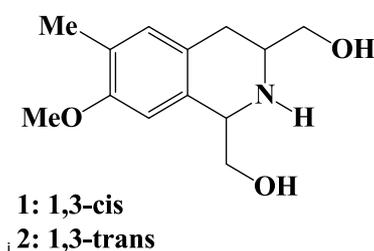


Figure 1.4

Les composés 5-(6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl) pentyl 2-alkylphénylacétate sont des agents antimicrobiens et antifongiques ⁹ (Figure 1.5).

⁸ J-Ph. Starck, P. Talaga, L. Quéré, Ph. Collart, B. Christophe, P. L. Brutto, S. Jadot, D. Chimmanamada, M. Zanda, A. Wagner, C. Mioskowski, R. Massingham, M. Guyaux. **2006**, *16*, 373–377

⁹ C. C. Marti, M. Erick. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2209-2219.

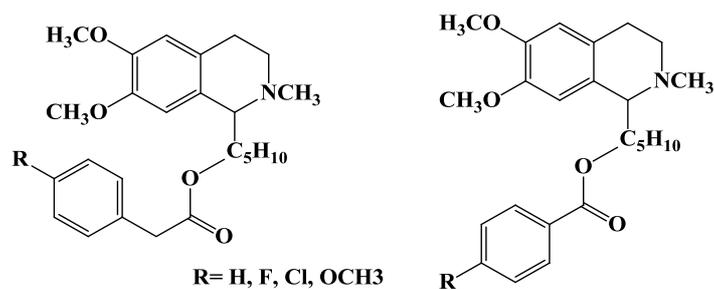


Figure 1.5

La N-oxide Jamtine, la Hirsutine et la Nuevamine ¹⁰ sont connues par leurs propriétés antihyperglycémique et analgésique (Figure 1.6).

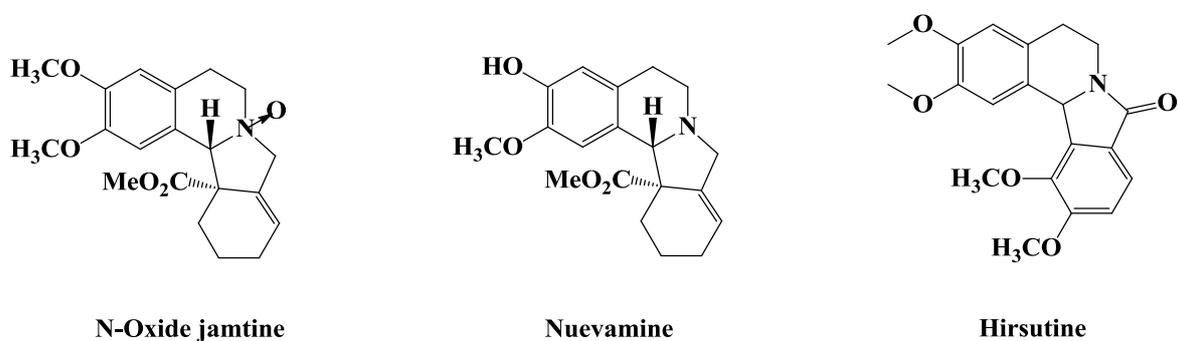


Figure 1.6

Aussi, il est possible de citer la Nomifensine inhibiteur de recapture de la dopamine, sérotonine (antidépresseur), la Débrisoquine (antihypertenseur), une 1-aryl THIQs antagoniste de l'AMPA (antispasmodique) ou encore le Praziquantel ¹¹, un antiparasitaire (ténia...)... (Figure 1.7)

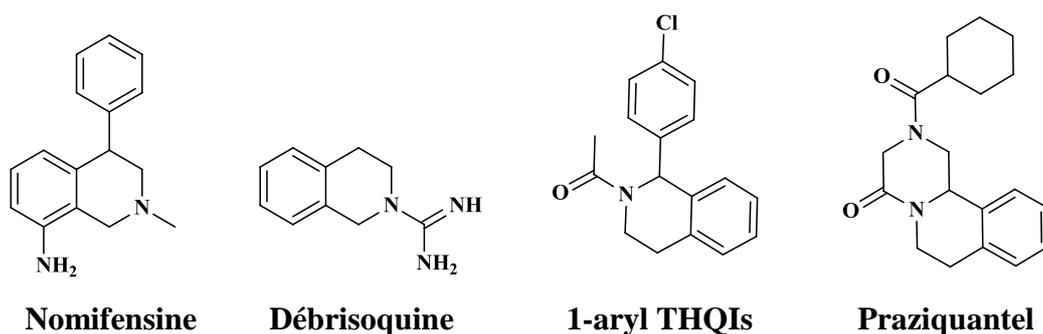
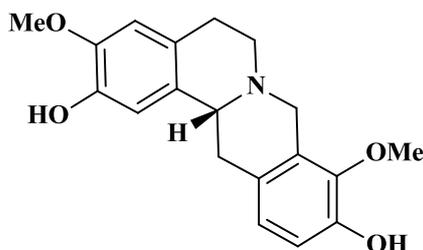


Figure 1.7

¹⁰. F. I. Zubkov, J. D. Ershova, Anna A. Orlova, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. S. Peregudov, A. V. Gurbanov, R. S. Borisov, V. N. Khurstalev, A. M. Maharramov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 3789–3803

¹¹. V. Heyningen, Earle. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 156-158.

La *l*-Stépholidine¹² est un composé qui a été isolé de *Stephania Longipes* H.S.Lo., une Plante connue dans la pharmacopée chinoise. Ses propriétés reconnues sont des effets analgésiques, faiblement sédatifs et antispasmodiques mais surtout une activité très marquée au niveau du système nerveux central due à son affinité particulière pour les récepteurs Dopaminergiques (Figure 1.8).



l-Stépholidine

Figure 1.8

1.2. Les 3,4- dihydroisoquinoléines :

Les composés 1-(3-chlorophényl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine et 1-(3,4-dichlorophényl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine ont montré une activité inhibitrice des JNK3 (c-Jun N-terminaux kinases) qui impliquent la régulation de diverses fonctions cellulaires comme la neurodégénérescence, la polyarthrite rhumatoïde, les troubles inflammatoire, le cancer et le diabète¹³ (Figure 1.9).

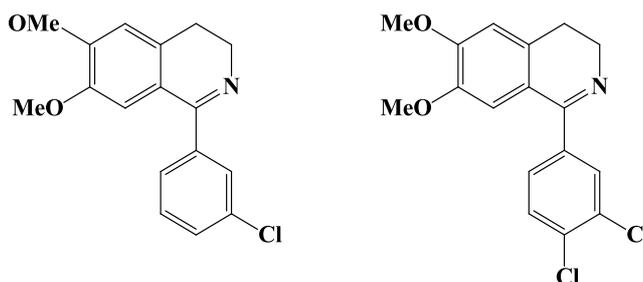


Figure 1.9

Les composés 1-substitué-3,4-dihydroisoquinoléine-2-(1H)-carboxamides¹⁴ ont été mentionnés comme des anticonvulsifs puissants (Figure 1.10).

¹² N. George, Thèse de doctorat, "Etude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines Naturelles : Quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine. : Rapide accès aux -amidossulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de N-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts", 2014, Université Paris-Sud XI, U.F.R. Scientifique d'Orsay, France.

¹³ J. A. Christopher, F. L. Atkinson, B. D. Bax, M. J. B. Brown, A. C. Champignya, T. T. Chuang, E. J. Jones, J. E. Mosley, J. R. Musgrave, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2230–2234.

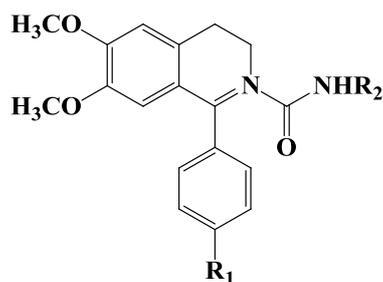


Figure 1.10

Les composés 3,4-dihydroisoquinoléine substituées en position 6 par les groupements méthyle ou chlore et en position 2N par les groupements carboxyle, tétrazole, imidazole, 1,2, 3-oxadiazole ou pyrimidine sont des inhibiteurs BACE1 (β -sécrétase). On cite à titre d'exemple l'acide-2',2-(3,3-diméthyl-3,4-dihydroisoquinoléin-1-ylamino)-3'phénylpropanoïque¹⁵ (Figure 1.11) a montré une activité inhibitrice puissante par rapport aux autres dérivés utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

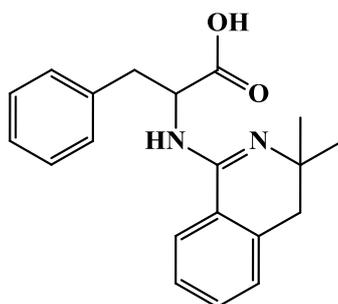


Figure 1.11

D'autres recherches ont montré que l'inhibition du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) s'est avérée être une approche intéressante pour réduire la croissance des tumeurs, le composé 3,4-dihydroisoquinoléin-1(2H)-one¹⁶ limite la prolifération des cellules (activité anticancéreuse) (Figure 1.12).

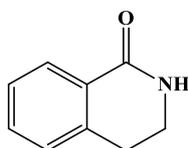


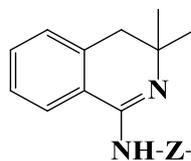
Figure 1.12

¹⁴ R. Gitto, B. Pagano, R. Citraro, F. Scicchitano, G. De Sarro, A. Chimirri, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1349-1354.

¹⁵ S. Bowers, Y. Xu, S. Yuan, G. D. Probst, R. K. Homa, W. Chan, A. W. Konradi, H. L. Sham, Y. L. Zhu, P. Beroza, H. Pan, E. Brecht, N. Yao, J. Loughheed, D. Tam, Z. Ren, L. Ruslim, M. P. Bova, D. R. Artis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2181-2186.

¹⁶ D. Choquette, Y. Teffera, A. Polverino, J-C Harmange, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4054-4058.

Les dérivés 3,4-dihydroisoquinoléines,¹⁷ possédant le groupe amidino en position C1, ont montré une bonne activité anti-arythmique et anti-agrégative (Figure 1.13).



NH-Z-COOH
Z= alkyl ou aryle, CH(CH)₂SMe.

Figure 1.13

La molécules de la série (1Z,3Z)-4-aryl-4-hydroxy-1-(3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoléine-1(2H)-ylidène)-but-3-en-4-ones¹⁸ montre une forte activité anti-inflammatoire et analgésique pour inhiber la prolifération cellulaire(Figure 1.14).

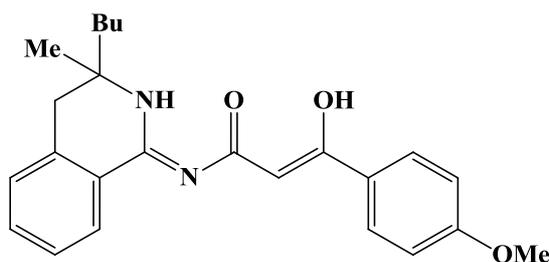


Figure 1.14

1.3. Les 1,4-dihydroisoquinoléines :

Parmi ce type, on peut citer les amidines et guandines connues comme des modificateurs anti-inflammatoires. Par exemple : La série des 1-(4-chlorophényl-3-diméthylamino-1,4-dihydroisoquinoléines¹⁹ (Figure 1.15) a prouvé une puissance inhibitrice de l'accumulation inflammatoire à haut degré.

¹⁷ B. Ya. Syropyatov, A. A. Gorbunov, V. S. Shklyayev, Y. V. Shklyayev, E. S. Boronenkova, *J. Chem. Pharm.* **1996**, *30*, 119-132.

¹⁸ V. V. Khalturina, Yu. V. Shklyayev, R. R. Makhmudov, A. N. Maslivets, *J. Chem. Pharm.* **2010**, *44*, 480-482.

¹⁹ J. Berm de I. Hughes, E. H. Karran, F. R. Mangan, R. E. Markwell, S. A. Smith, M. J. Thomson and P. A. Wyman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *12*, 2571-257.

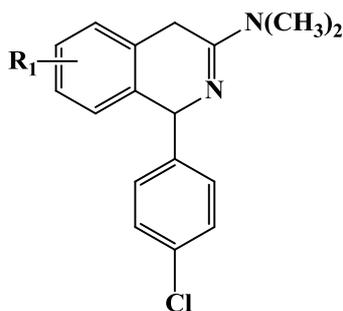


Figure 1.15

1.4. Les 1, 2-dihydroisoquinoléines :

Diverses structures des 1-(1H-imidazol-1-yl)-1,2-dihydroisoquinoléines²⁰ ont montré une influence sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et sont donc utilisées pour le traitement du diabète et de l'obésité (Figure 1.16).

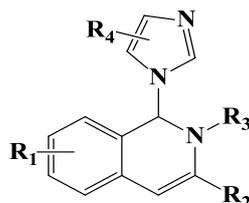


Figure 1.16

Le composé 6-chloro-3-aminométhyl-1,2-dihydro-4-phényl-1-isoquinoléinone²¹ et ses dérivés sont des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) devraient servir comme de nouveaux types d'agents hypoglycémiantes avec peu ou sans effets indésirables (Figure 1.17).

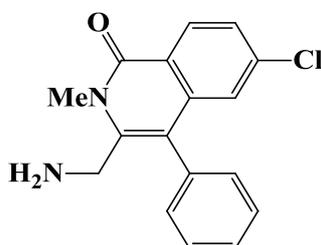


Figure 1.17

²⁰ L. Honglei, Y. Shengqing, Z. Jianfeng, W. Jie, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2060-2065.

²¹ Y. Banno, Y. Miyamoto, M. Sasaki, S. Oi, T. Asakawa, O. Kataoka, K. Takeuchi, N. Suzuki, K. Ikedo, T. Kosaka, S. Tsubotani, A. Tani, M. Funami, M. Tawada, Y. Yamamoto, K. Aertgeerts, J. Yano, H. Maezaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4953-4970.

1.5. Les 1,2-dihydroisoquinoléinones :

Parmi lesquelles on cite :

La doranine, la N-méthylcoryaldine, la thalflavine et la narciclasine sont des alcaloïdes ²² à squelette isoquinoléinone utilisés comme des antidépresseurs, anti-inflammatoire, analgésique et hypolipidémie. (Figure 1.18).

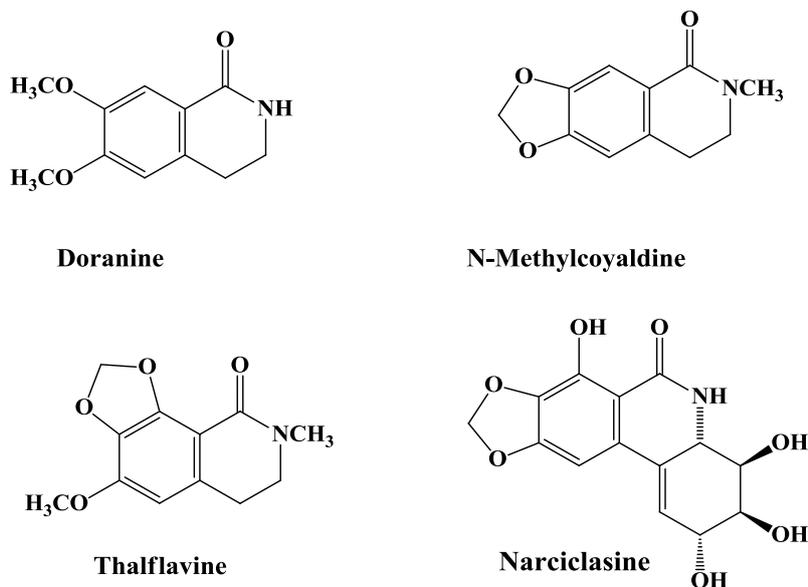


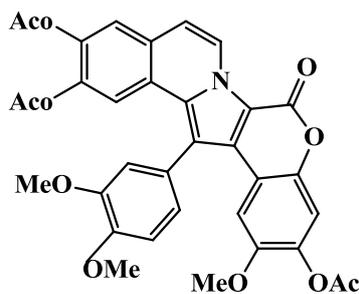
Figure 1.18

1.6. Les isoquinoléines :

Les isoquinoléines et pyrrolo [R] isoquinoléines ²³ représentent la structure principale d'un nombre importants possèdent des activités biologiques importantes tel que Lamellarine D (Figure 1.19) connue comme un anticancéreux par inhibition de la topoisomérase I humaine.

²² B. Mujde, S. Ozcan, M. Balci, *Phytochemistry Lett.* **2011**, 4, 407–410.

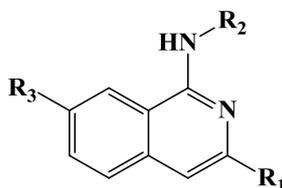
²³ S. Shun, A. John, Jr. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7744-7745



LAMELLARINE D

Figure 1.19

Les dérivés isoquinoléines ²⁴ ci-dessous (Figure 1.20) sont connus comme des oxydants, antidépresseurs, et des inhibiteurs des activités cérébrales de monoamine oxydase (MAO) A et B.



A: $R_1 = R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$, B: $R_1 = R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{F}$.

C: $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = p\text{-C}_1\text{-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = \text{F}$, $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = n\text{-C}_6\text{H}_{11}$, $R_3 = \text{F}$.

Figure 1.20

2. Méthodes de synthèse des dérivés isoquinoléines :

2.1. La stratégie générale de la synthèse des THIQs :

En raison de leur présence dans de nombreuses plantes et de leurs activités pharmacologiques intéressantes, ces motifs ont suscité l'intérêt de nombreux chimistes de synthèse.¹⁶ Par conséquent, différentes approches par cyclisation, ne faisant pas appel aux iminiums, permettant la synthèse de ces hétérocycles ont été rapportées (Schéma 1.1).

²⁴X. Wang, G. Qiu, L. Zhang, J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 962–964.

¹⁶D. Choquette, Y. Teffera, A. Polverino, J-C Harmange, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4054–4058.

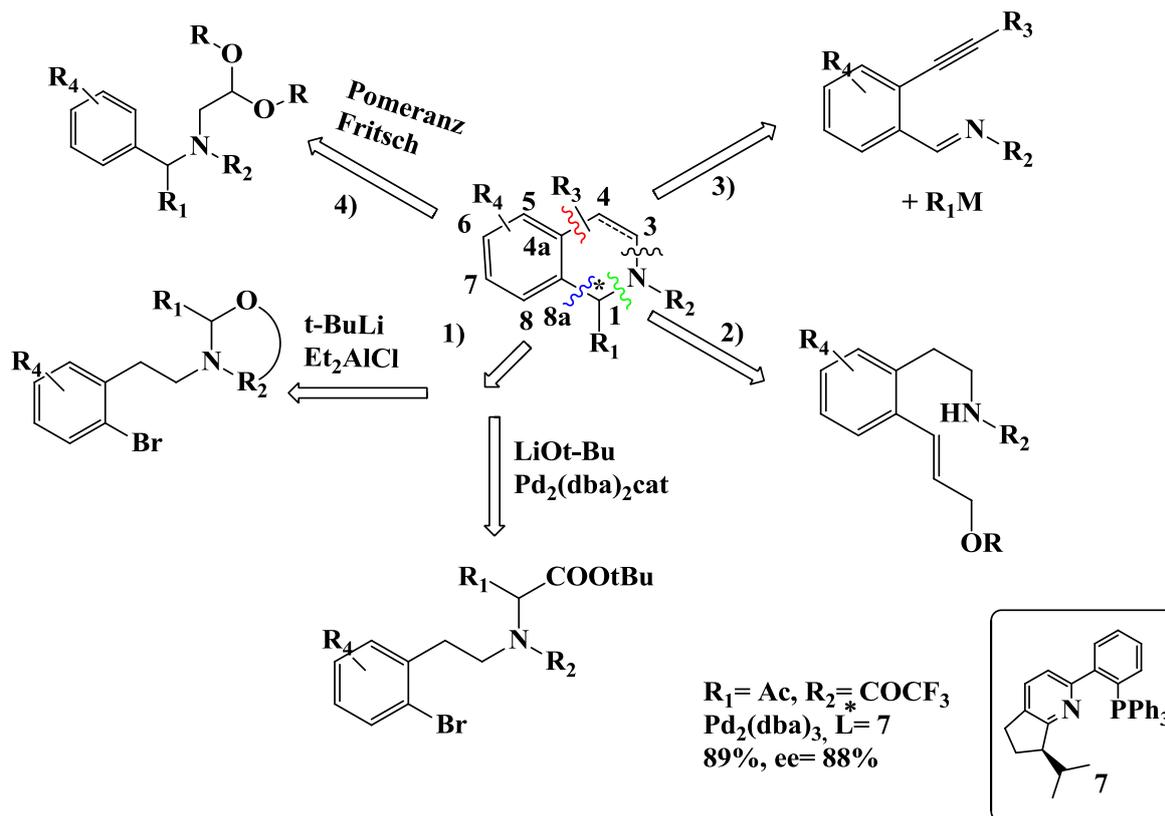


Schéma 1.1 cyclisations possibles

✚ La voie 1 :

Il est possible de déconnecter à la jonction de cycle entre C8a et C1. Cette liaison peut être formée par lithiation de l'aryle puis ouverture de l'oxazolidine^{25a} ou par couplage palladocatalysé.

✚ La voie 2 :

Une déconnexion en α de l'azote est possible en rompant la liaison C1-N. Une amination allylique catalysée au palladium permet la création de cette liaison en contrôlant l'énantiosélectivité.^{25b}

✚ La voie 3 :

Une déconnexion au niveau du C3-N. La liaison peut être créée par une réaction cascade consistant l'attaque d'un nucléophile sur l'imine générant un amidure qui peut s'additionner sur la triple liaison, préalablement activée par un métal de type Or ou Argent. L'imine peut être formée *in situ* par condensation d'une amine et d'un aldéhyde.²⁶

²⁵ (a) R. Pedrosa, C. Andres, J. M. Iglesias, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243-250.

(b) O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.

²⁶ (a) K. Ito, S. Akashi, B. Saito, T. Katsuki, *Synlett.* **2003**, *12*, 1809-1812.

(b) C. Shi, I. Ojima, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8563-8570.

✚ La voie 4 :

Une dernière déconnexion est faite entre C4 et C4a, Cette déconnexion est typique de la réaction de Pomeranz-Fritsch et sa variante Pomeranz-Fritsch-Bobbit (ajout de palladium *in situ* et sous atmosphère d'hydrogène) qui permet l'hydrogénation catalytique conduisant à la formation des tétrahydroisoquinoléines.²⁷

2.1.1. La réaction de Pictet Spengler :

La condensation de Pictet-Spengler²⁸ est l'une des plus importantes stratégies disponibles au chimiste moderne pour la synthèse des alcaloïdes de l'isoquinoléine. Elle fut découverte en 1911 par Amé Pictet et Theodore Spengler, quand ces scientifiques isolent le 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (**4**) résultant de la cyclocondensation de β -phényléthylamine (**1**) avec le formaldéhyde (**2**) en présence de l'acide chlorhydrique. La réaction a ensuite été modifiée pour accepter les autres β -phényléthylamines tels les N-alkyliminiums, N-acyliminiums ou N-sulfonyliminiums (**3**) puis la substitution électrophile intramoléculaire ultérieure (Schéma 1.2).

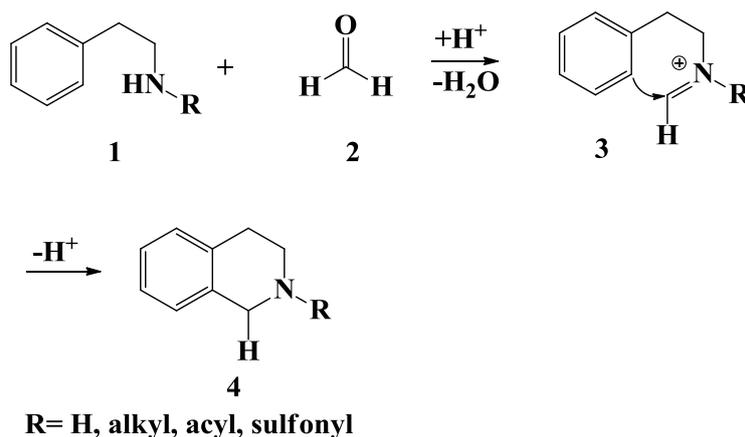


Schéma 1.2

La stratégie de Pictet-Spengler a été utilisée par l'équipe de Lete pour préparer des 1-(3,4-diméthoxyphényl) piperidine-2,6-diones²⁹ à partir du glutarimide par *N*-alkylation puis la réduction par NaBH₄ pour donner les β -phényléthylamines substitués. Le traitement par le TFA

²⁷ (a) S. Su, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4983-4986. (b) Q. P. Ding, J. Wu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4959-4962.

(c) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 8, 5075-5087.

(b) C. Shi, I. Ojima, *Tetrahedron.* **2007**, 63, 8563-8570.

²⁸ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.

²⁹ E. Garcia, E. Lete, N. Sotomayor, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6776-6784.

conduit au *N*-acyliminium nécessaire pour la cyclisation Pictet-Spengler de composé **A** pour donner le lactame désiré avec un rendement de 83% (Schéma 1.3).

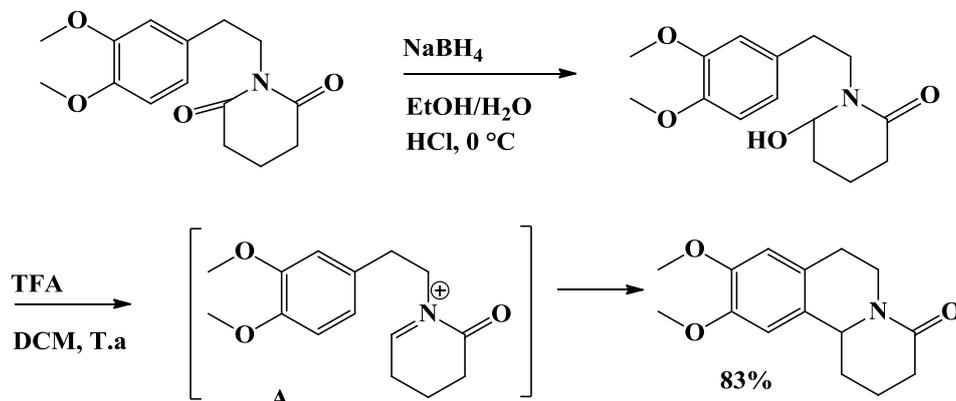


Schéma 1.3

L'équipe de Takayama³⁰ a développé la synthèse du glutarimide à partir de l'anhydride cyclique avec un rendement global de 75% et un rapport diastéréoisomérique convenable (3/1) (Schéma 1.4).

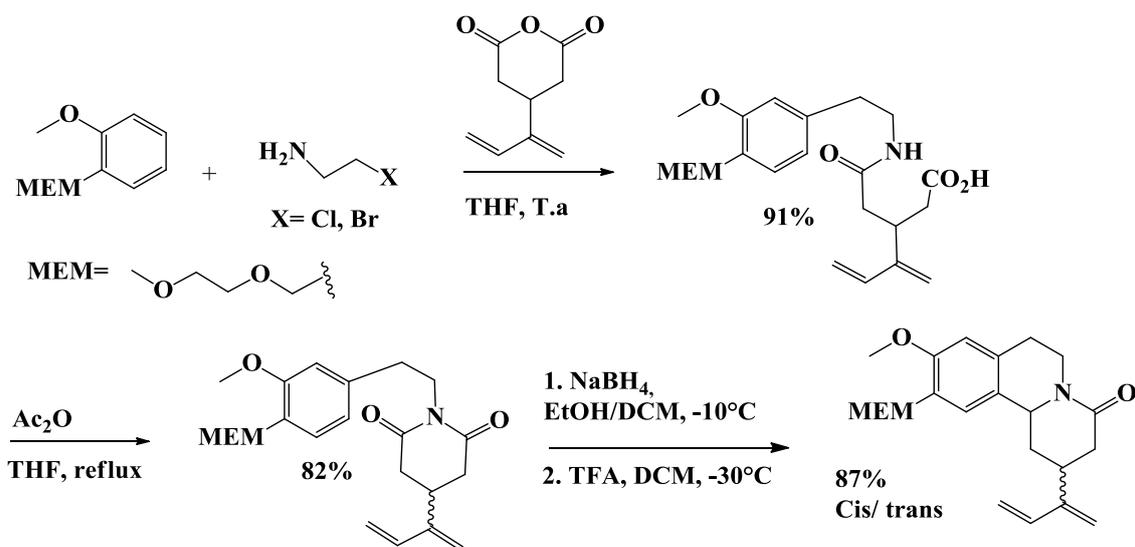


Schéma 1.4

Winterstein et Trier³¹ ont préparé le Nor-laudoanine par la condensation de 3,4-dihydroxyphényléthylamine (également appelée dopamine) avec l'acide 3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-oxopropanoïque (Schéma 1.5).

³⁰ H. Takayama, M. Arai, M. Kitajima, N. Aimi, *J. Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1141-1143.

³¹ E. Winterstein, G. Trier, *Die Alkaloide Gebrüder Bornstäger*. Berlin, **1910**, 157-159.

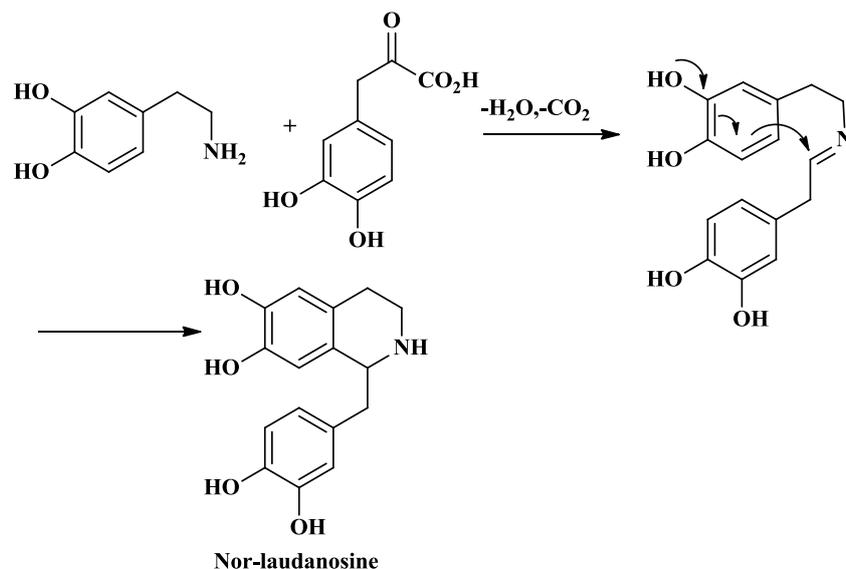


Schéma 1.5

On trouve également la Nomifencine ³² qui a été synthétisée à partir du 2-nitrobenzyl-méthylamine et le bromure de phénacyle suivie d'une réduction catalytique du groupe nitro (Pd-C) et le groupement carbonyle par le NaBH₄, après le traitement avec un acide fort conduit à cyclo-déshydratation à la nomifensine (Schéma 1.6).

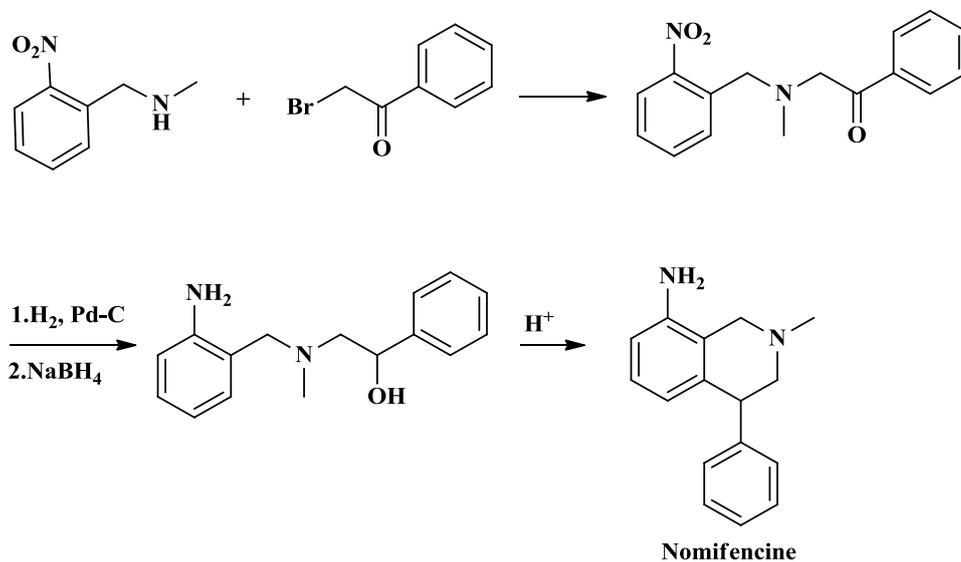


Schéma 1.6

³² S. Klutchko, C. J. Blankley, R. W. Fleming, J. M. Hinkley, A. E. Werner, I. Nordin, A. Holmes, M. L. Hoefle, D. M. Cohen, A. D. Essenburg, H. R. Kaplan. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1953-1961.

- La Nororientaline

La première étape consiste à la préparation de l'intermédiaire (3) entre l'aryléthylamine (1) et l'acide carboxylique (2) à reflux dans le toluène anhydre³³ via l'introduction de l'acide carboxylique HBTU (O-Benzotriazole-1-yl- N, N, N', N'-tétraméthyl-uronium-hexafluorophosphate). L'amide (3) obtenu avec un rendement de 81% (Schéma 1.7).

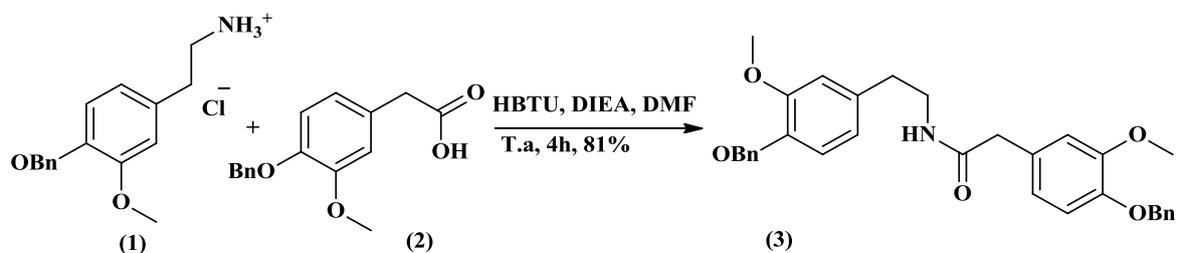


Schéma 1.7

La cyclisation de l'amide (3) obtenu précédemment en présence du POCl₃ dans le toluène anhydre, utilisant la micro-onde (120°C), permettant d'obtenir l'iminium (4) avec un rendement varie entre 68-89%, puis le Nororientaline (5)³³ est obtenu avec un rendement de 80% selon des conditions rapportés dans les littératures³⁴ par hydrogénation de l'iminium (4) en présence de palladium sur charbon dans l'éthanol. (Schéma 1.8)

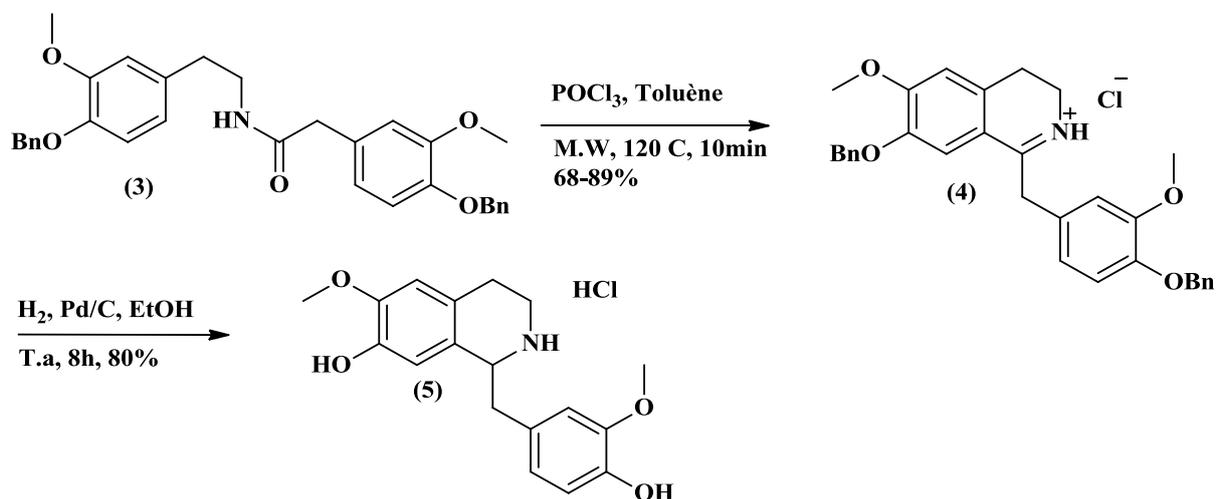


Schéma 1.8

³³ M. T. Clark, A. Adejare, G. Shams, D. R. Feller, D. D. Miller. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 86-90.

³⁴ H. Rapoport, J. A. Schwartz, D.S. Kashdan. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2638-2643.

- L'Orientaline

Est obtenue à partir de la méthylation de l'iminium (4) a été réalisée en présence d'hydroxyde de potassium et d'iodure de méthyle, donne l'iodure de méthyl iminium (6) avec un rendement de 89%, réduit en amine (7) par un excès de borohydrure de sodium, puis les groupements hydroxyles sont déprotégés par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon (Schéma 1.9).

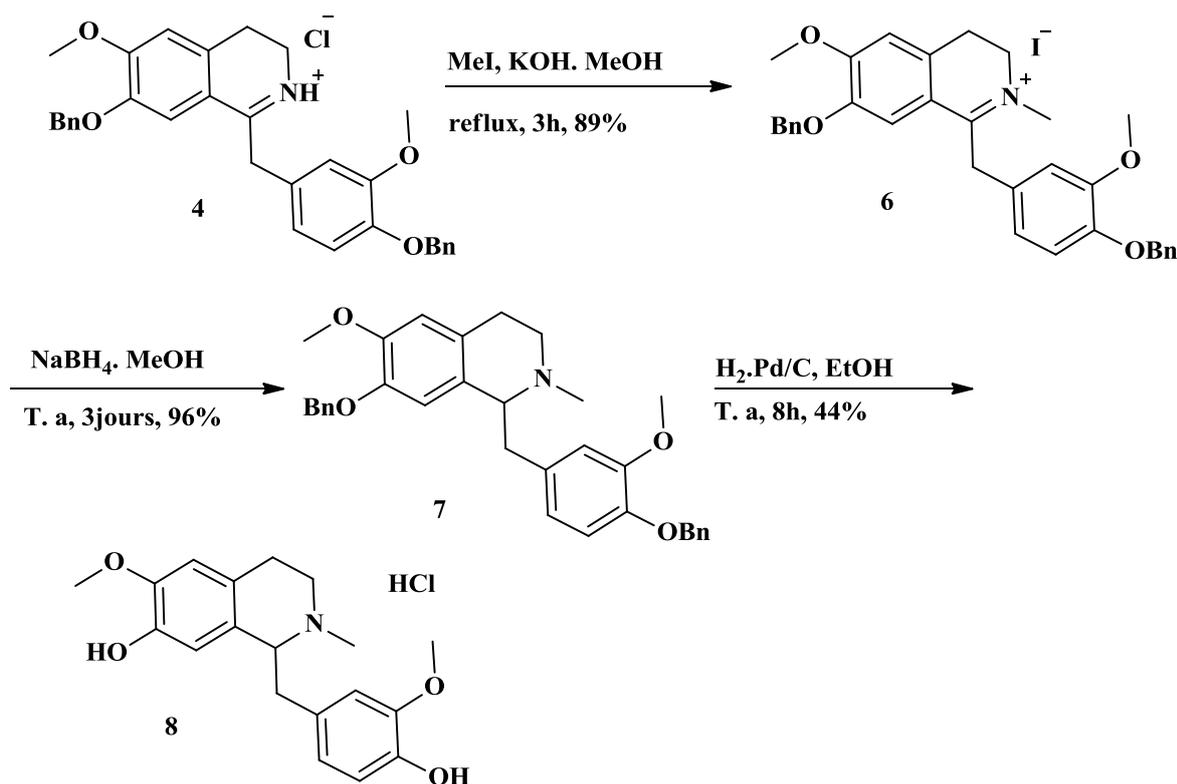


Schéma 1.9

2.1.2. La réaction de Pomeranz-Fritsch :

La réaction de Pomeranz-Frisch qui consiste la préparation des systèmes isoquinoléiques par cyclisation entre les carbones formant la liaison C4-C4a³⁵, est exploitée par la transformation d'une imine : le benzylimino acétal (1) hydrogéné en une amine acétale (2), qui se cyclise sous l'action de HCl pour donner le 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-ol (3) qui par déshydratation-réduction conduit directement au 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (5)³⁶ (Schéma 1.10).

³⁵ D. L. Boger, C. E. Brotherton, M. D. Kelley, *Tetrahedron*. **1981**, 37, 3977-3980.

³⁶ M. Bobbitt, J. M. Kiely, K. L. Khanna, R. Eberman, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2247-2250.

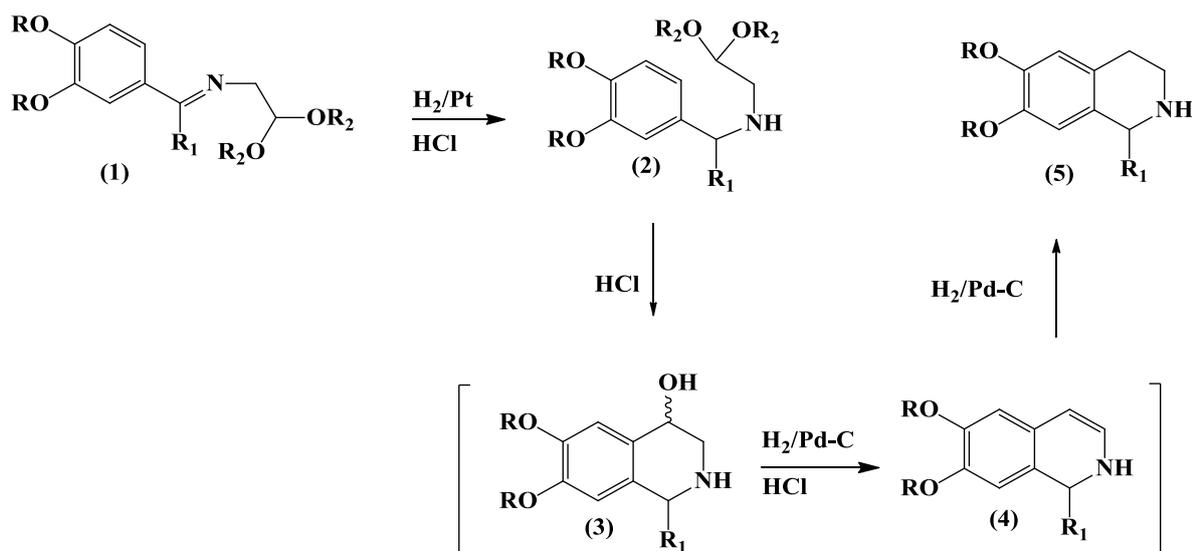


Schéma 1.10

Cependant, dans certaines conditions, selon les réactions appliquées, les dérivés 4-hydroxytétrahydroisoquinoléines (3) ou le 1,2-dihydroisoquinoléines (4) pourraient être isolés.

2.2. Méthodes de synthèse des 3,4-dihydroisoquinoléines :

2.2.1. La réaction Bischler et Napieralski

En 1903 Bischler et Napieralski ont élaboré une nouvelle voie de préparation des 3,4-dihydroisoquinoléines (2)³⁷ à partir de β-éthylphénylamides (1) en utilisant des réactifs de condensation tels que P₂O₅, POCl₃ ou ZnCl₂. (Schéma 1.11)

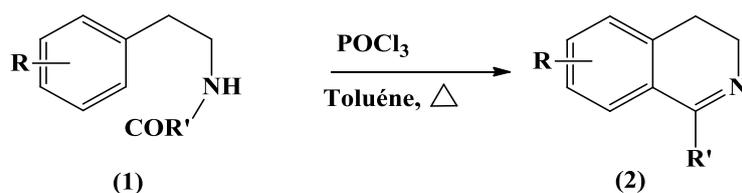


Schéma 1.11

a. Mécanisme de la réaction Bischler-Napieralski :

D'après des études détaillées par Fodor et Nagubandi,³⁸ la réaction de Bischler-Napieralski implique une étape initiale de déshydratation de l'amide suivie d'une cyclisation.

³⁷ Bischler, Napieralski, *Ber.* **1893**, 26, 1903–1908.

³⁸ Fodor, Nagubandi, *Tetrahedron*. **1980**, 36, 1279-1461.

Fodor a pu préparer les sels d'imidoyle stables à la température ambiante qui forment des sels de nitrilium lors d'un chauffage doux, alors que la réaction de Bischler-Napieralski nécessite des températures élevées pour former les dihydroisoquinoléines. Ce mécanisme comprend également les sels nitrilium (4) représente l'apparition de styrènes en tant que produits secondaires. Dans la déshydratation, des réactifs tels que PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 , ZnCl_2 peuvent être utilisés pour favoriser la perte de l'oxygène du carbonyle. L'utilisation de POCl_3 conduit d'abord à la formation de phosphates d'imidoyle (3), dans lesquels le phosphate est un bon groupe partant (Schéma 1.12).

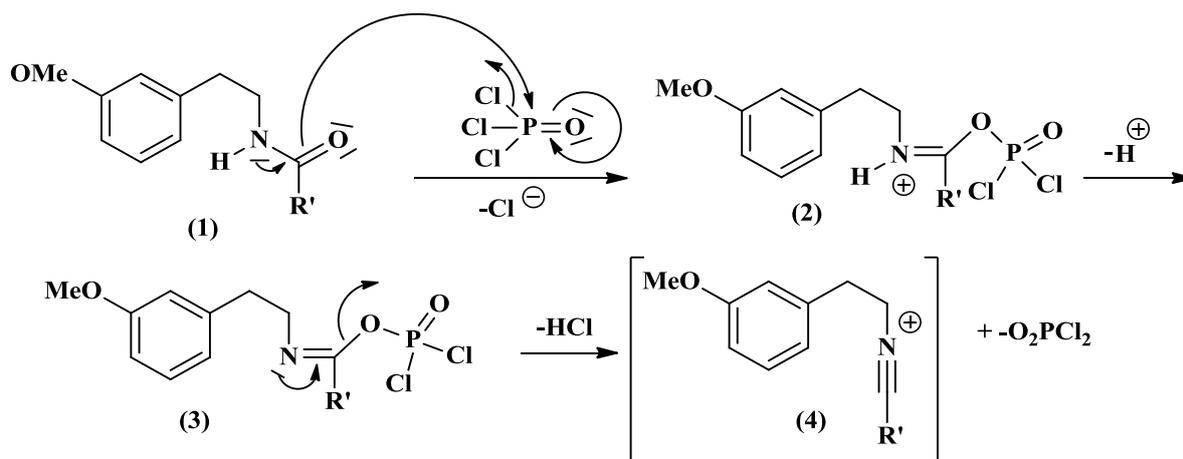


Schéma 1.12

La fermeture du cycle (cyclisation) du groupe arène activé du nitrilium (4) nécessite la température de reflux si le solvant utilisé est le toluène ou le xylène. (Schéma 1.13).

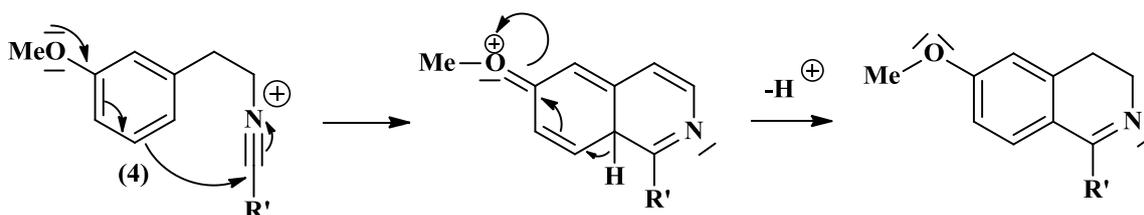
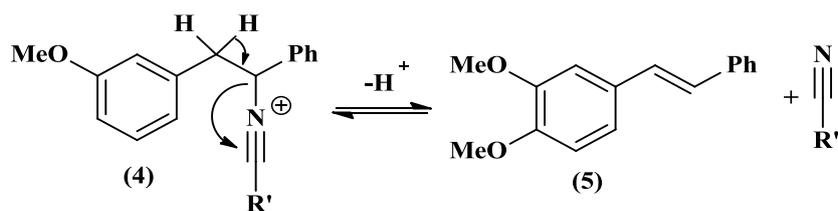


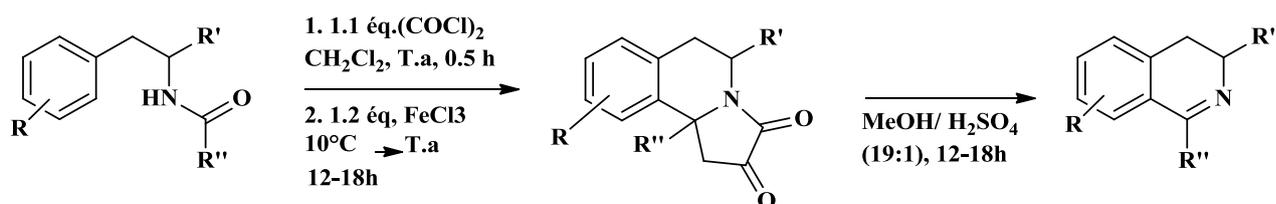
Schéma 1.13

L'une des plus importantes réactions secondaires est la rétro-réaction de Ritter³⁹ formant les styrènes (5) (Schéma 1.14).

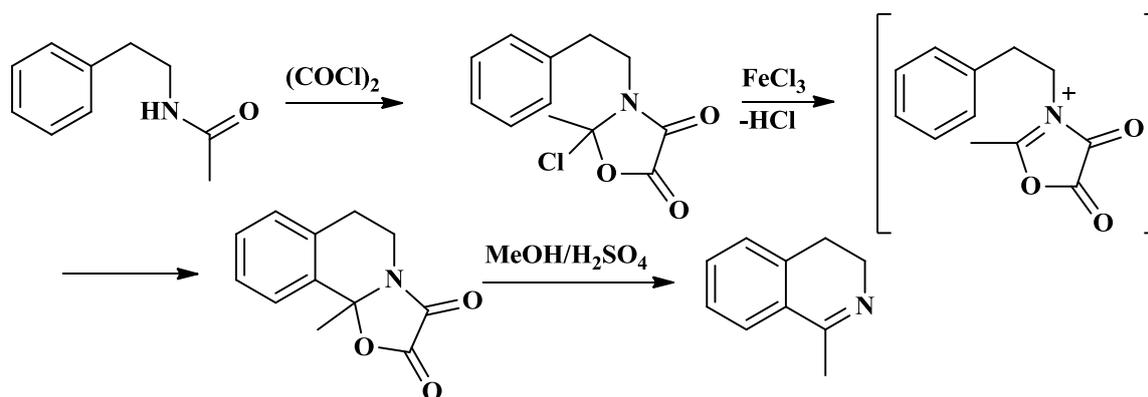
³⁹ J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045–4048.



Dans cet exemple, la réaction de rétro-Ritter est une solution possible pour l'utilisation du nitrile correspondant en tant que solvant, ce qui déplace l'équilibre vers la gauche, mais certains nitriles ($R' \neq \text{Me}$) peut être coûteux. Une autre solution a été récemment présentée par Larsen⁴⁰ ont utilisé le chlorure d'oxalyle pour former l'intermédiaire N-acyliminium. L'élimination du groupe d'oxalyle à reflux de l'acide sulfurique et le MeOH fournit des -3,4-dihydroisoquinoléines avec de bons rendements (Schéma 1.15).



Le mécanisme plausible de la réaction (Schéma 1.16)



⁴⁰ R. D. Larsen, R. A. Reamer, E. G. Corley, P. Davis, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, I. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034-6038.

Récemment, à la suite des études précédentes Movassaghi ⁴¹ a utilisé Tf_2O en présence de 2-chloropyridine pour fournir une réaction de cyclodéshydratation douce. Ici, les auteurs suggèrent que l'activation électrophile de N-alkylamides peut conduire à un électrophile très fort l'ion nitrilium (ou pyridinium produit d'addition) qui est piégé par le cycle d'arène. (Schéma 1.17)

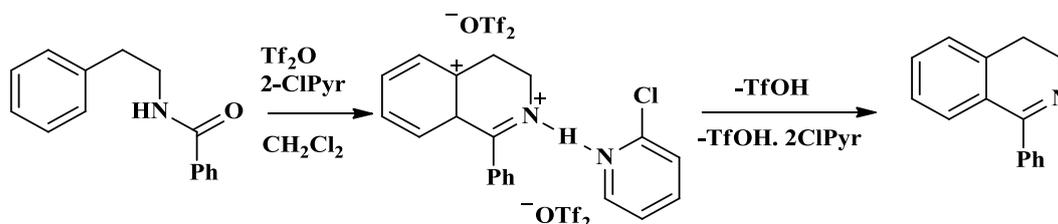


Schéma 1.17

La procédure en deux étapes rapportée par Larsen et la méthode décrite par Movassaghi ⁴² permet la transformation d'une large gamme de substrats (1) en 3,4-dihydroisoquinoléines par l'utilisation de conditions plus douces. Quelques autres procédures peuvent être trouvées dans la littérature récente (Schéma 1.18).

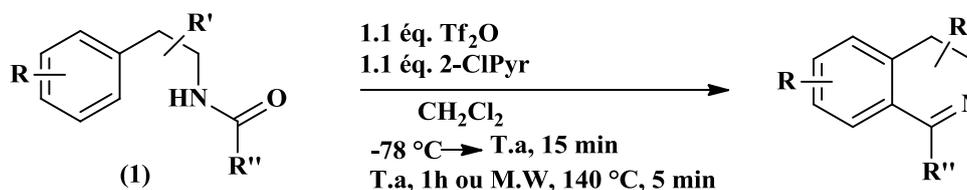


Schéma 1.18

Un autre accès conduit à la synthèse des 3,4-dihydroisoquinoléines ⁴² via la cyclisation de Bischler- Napieralski en employant le bromure de triphényl phosphite (le schéma 1.19) :

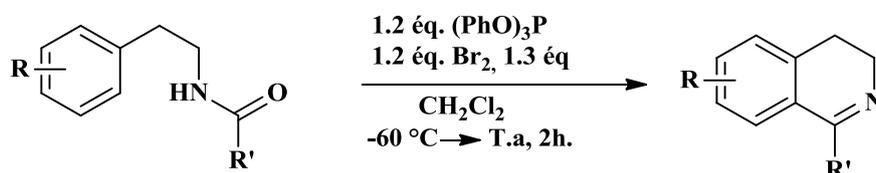


Schéma 1.19

⁴¹ M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485-3488.

⁴² D. Vaccari, P. Davoli, C. Ori, A. Spaggiari, F. Prati, *Synlett*, **2008**, 2803-2806.

Le liquide ionique 1-butyl-3-méthylimidazoliumhexafluorophosphate ([bmim].PF₆) a été exploité en raison de ses propriétés pour la première fois via la réaction de Bischler–Napieralski, améliore la cyclohydratation des β-phenyléthanamides substitués sous l'action du POCl₃, permet d'obtenir les 3,4-dihydroisoquinoléines ⁴³ (Schéma 1.20).

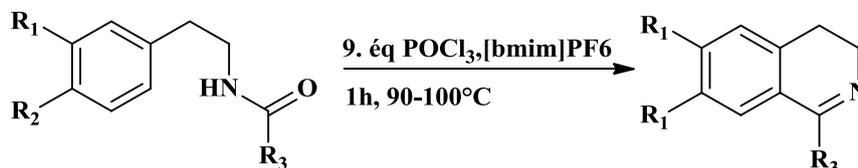


Schéma 1.20

Capretta et son équipe ⁴⁴ ont mentionné la synthèse des dérivés 3,4-dihydroisoquinoléines en présence du POCl₃ sous l'irradiation micro-onde, la réaction a fourni ces dérivés avec un excellent rendement pendant juste 30 minutes (Schéma 1.21).

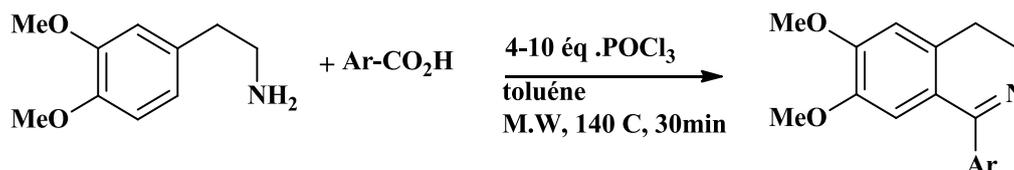


Schéma 1.21

Les composés carbonylés α-azido portant un groupement 2-alcényl en position α permettant la synthèse des dérivés de 3,4-dihydroisoquinoléine ⁴⁵ via la cycloaddition 1,3-dipolaire d'azotures sur les alcènes et 6 π-électrocyclisation de N-H imine intermédiaires, respectivement (Schéma 1.22).

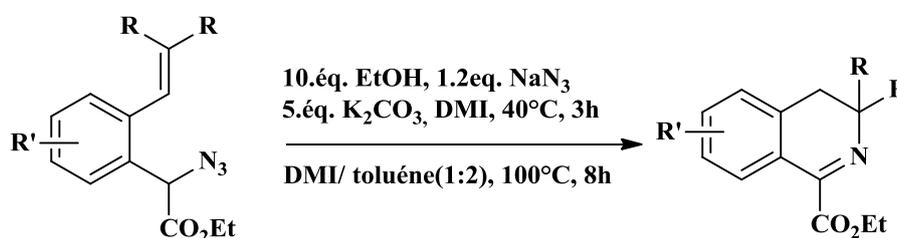


Schéma 1.22

⁴³ Z. M. A. Judeh, C. B. Ching, J. Bua, A. Mc. Cluskeyb, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5089–5091.

⁴⁴ E. Awuah, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5627–5634

⁴⁵ B. W. Q. Hui, S. Chiba, *Org. Lett.* **2009**, 11, 729–732.

Des études mises en œuvre pour la préparation des 3,4-dihydroisoquinoléines⁴⁶ substituées, à partir des méthylènes activés (2) et des aryles (1) substitués par des halogènes, sous l'action des complexes de palladium incorporant des ligands à base du squelette 1,3,5,7-tétraméthyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantanyle (PA-iBu), résultant les composés (3) qui sont ensuite, subissent une réduction de la fonction nitrile (3a) ou une animation réductrice (3b), donnant les dérivés β- phényléthylamines (4) réagissent avec un aldéhyde ou un acide, (les réactions de Pictet-Spengler assistées par micro-ondes) conduit à l'obtention des 3,4-DHIQs (5) avec de bons rendements (Schéma 1.23).

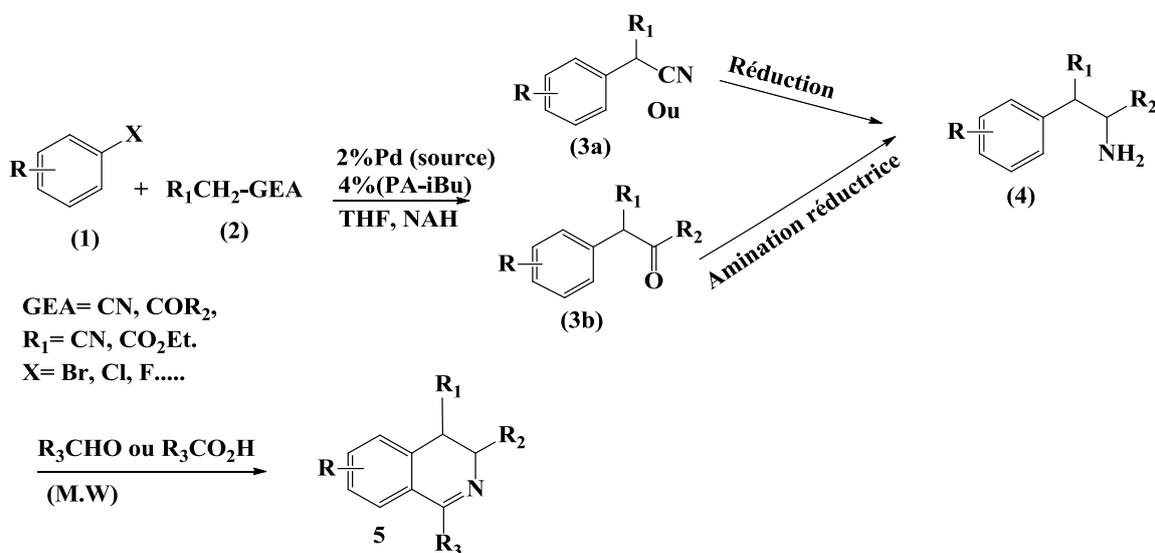


Schéma 1.23

Certains chercheurs ont démontré la synthèse des 1-aryl-3,4-dihydroisoquinoléine-2-oxydes⁴⁷ provenant de l'oxydation de 1-aryl-1, 2, 3,4-tétrahydroisoquinoléines (3) qui sont déjà synthétisés à partir de 2- (3,4-diméthoxyphényl) éthylamine (1) avec des aldéhydes aromatiques (2) dans TFA à reflux (Pictet-Spengler), traités en suite par H₂O₂-NaWO₄²⁻ dans du méthanol pour donner les 3,4-dihydroisoquinoléine-2-N-oxydes correspondants (4).

Le traitement de ces nitrones cycliques avec DMAD dans le toluène à la température ambiante a donné l'isoxazolo [3,2-a] isoquinoléines (5). Ces derniers en présence du DMAD dans le toluène à reflux pour donner les ylures 3,4-dihydroisoquinolniums correspondants avec des rendements élevés (Schéma 1.24).

⁴⁶ R. P. Korivi, C. H.Cheng, *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 5179-5182.

⁴⁷ N. C. Kun, S. T. man, *Tetrahedron.* **2006**, 62, 1345-1350.

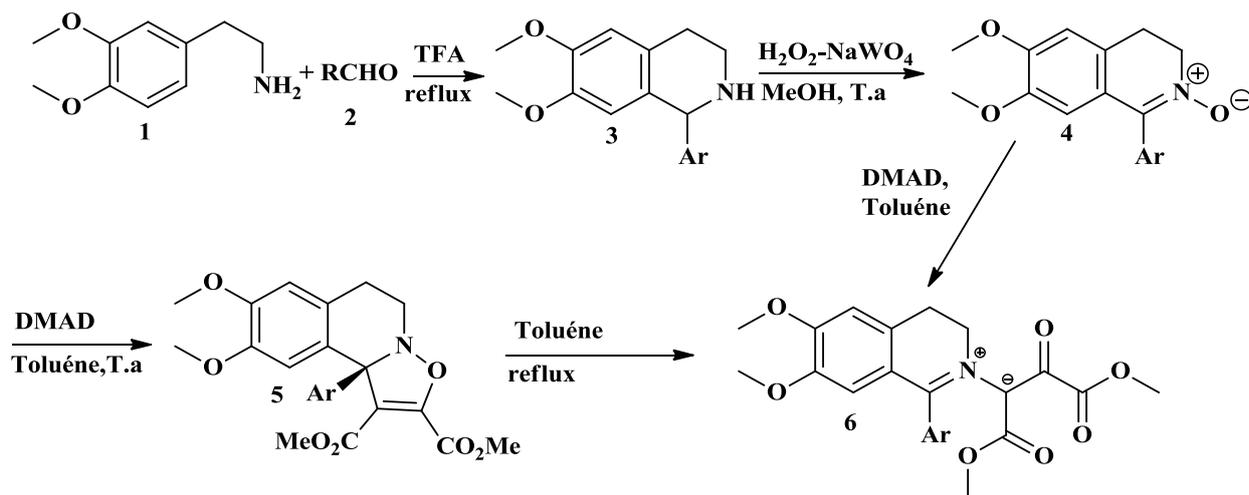


Schéma 1.24

Une série de 3-aryl-3,4-DHIQs.⁴⁸ a été développée à partir d'imino-BCB (benzocyclobutane), le passage par le benzocyclobutène se fait par l'activation de la liaison C-H du méthyle par le palladium, puis le groupement ester du BCB est transformé en amine qui se condense avec un aldéhyde aromatique pour former une imine correspondante qui par thermolyse dans le DMF à 160 °C conduit aux produits désirés avec des rendements satisfaisants (Schéma 1.25).

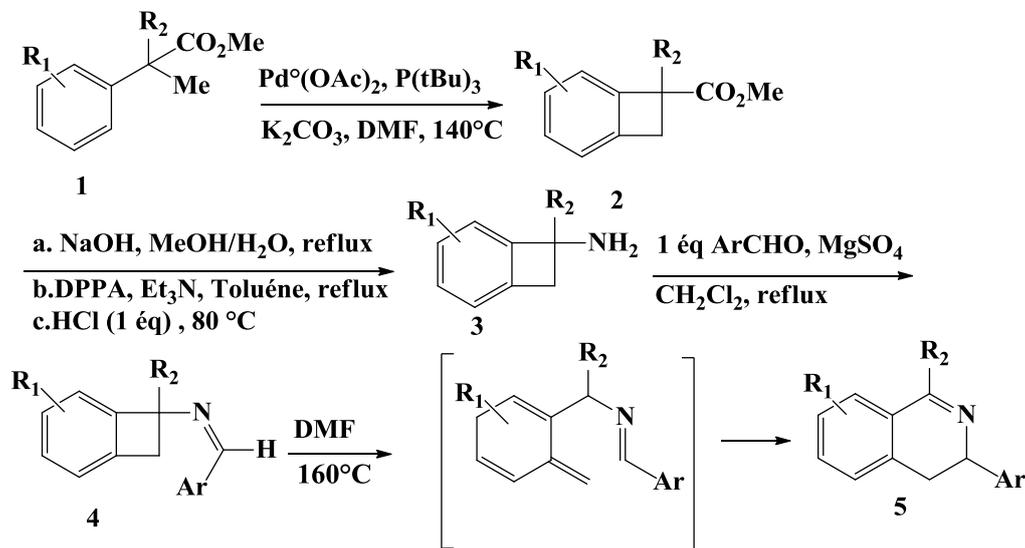


Schéma 1.25

⁴⁸ M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179–182.

Yu. V. Shklyayev ⁴⁹ et son équipe ont développé la synthèse des 3,4-dihydroisoquinoléine substitués, en utilisant le diméthoxybenzène avec divers méthylènes activés et l'isobutyraldéhyde dans H₂SO₄ (Schéma 1.26).

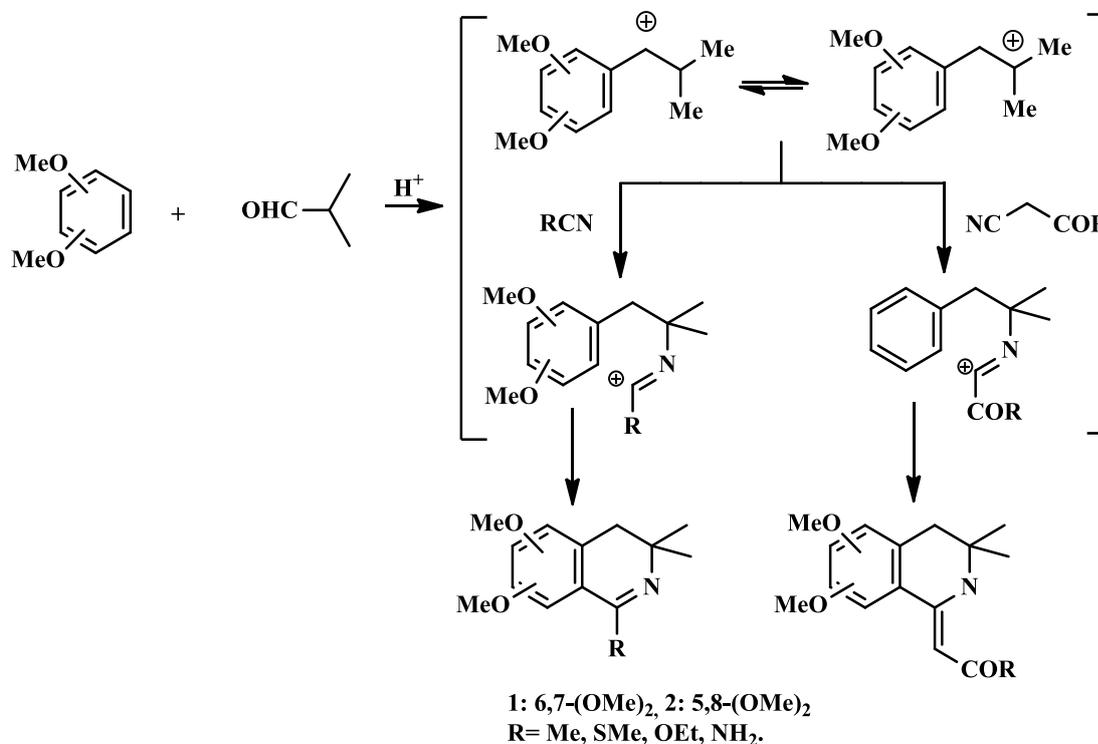


Schéma 1.26

L'effet du solvant a été observé également lors de l'utilisation de l'ortho et du para xylène donne des produits isoquinoléiques tétra méthyles: 1-R-3,3,6,7 (ou 3,3,5,8)-tétraméthyl-3,4-dihydroisoquinoléines, avec des rendements entre 40-60 % ; par contre le toluène a fourni 1-substituant-3,3,7-triméthyl-3,4-dihydroisoquinoléines, avec des rendements faibles entre (15-20 %).

Selon le mécanisme, l' α -carbocation stabilisé par les radicaux aryles voisins réagit avec certains méthylènes activés pour donner le 3,4-dihydroisoquinoléine monosubstitué.

2.3. Méthodes de synthèse des isoquinoléines :

La variation importante dans cette réaction est introduite par Pictet et Gams ⁵⁰, Ils ont donné des isoquinoléines (la papavérine) à partir du β -hydroxy- β -phényléthylamide par l'élimination de H₂O. (Schéma 1.27)

⁴⁹ Y. V. Shklyayev, Y. V. Nifontov, *Russian Chemical Bulletin, Int. Ed.* **2002**, 5, 844-849.

⁵⁰ (a) Pictet, Gams, *Ber.* **1909**, 148, 912-925, (b) Pictet, Gams, *Ber.* **1910**, 43, 2380-2384.

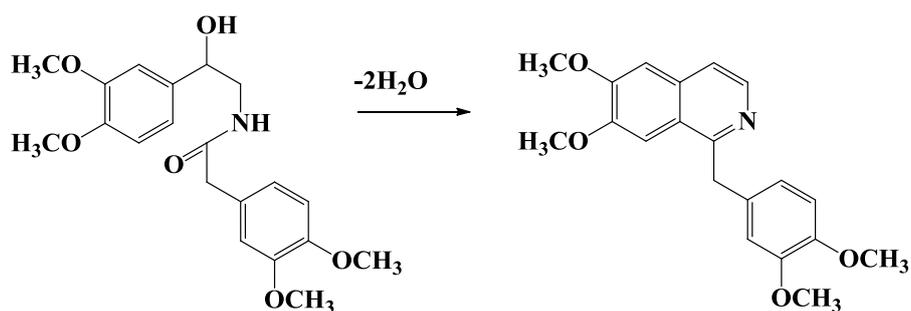
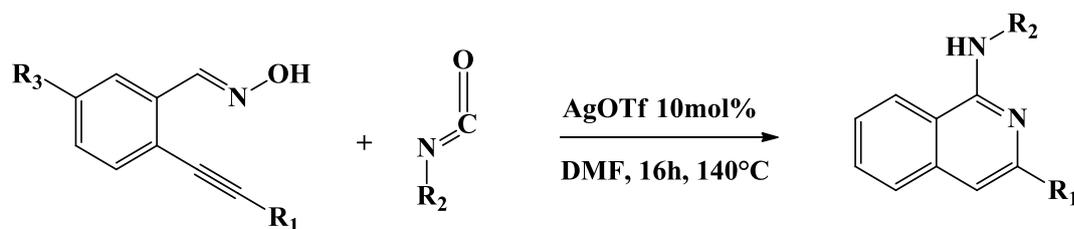


Schéma 1.27

La cycloaddition est également utilisée pour préparer le 1-amino-isoquinoléine⁵¹ dans le cas de ce exemple c'est la cyclisation électrophile [3 + 2] suivie par un réarrangement entre l'o-alkynylbenzaldoxime et les isocyanates en présence d'une quantité catalytique AgOTf dans le DMF (Schéma 1.28).

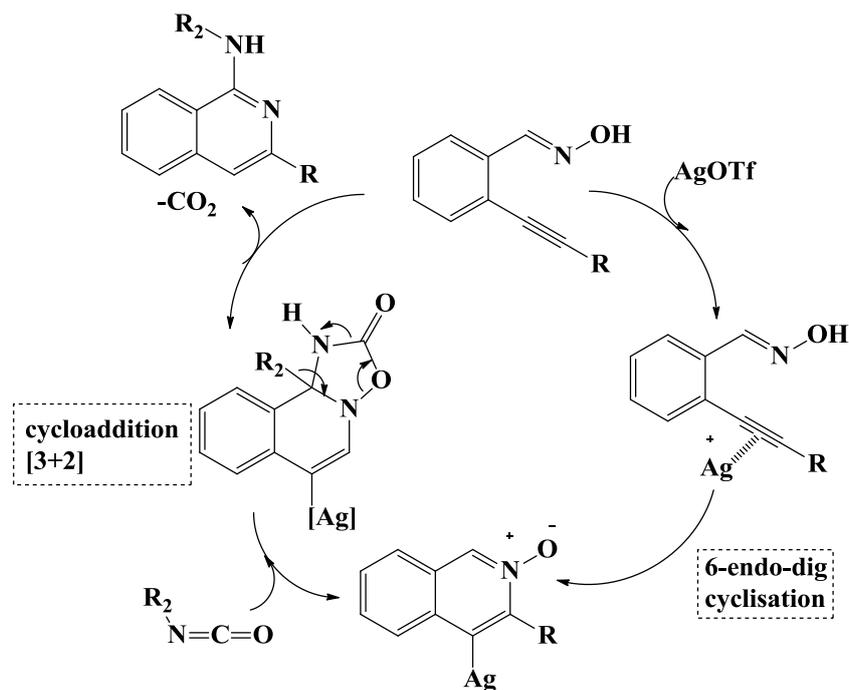


R1, R2= aryl, alkyl, R3= H, F.

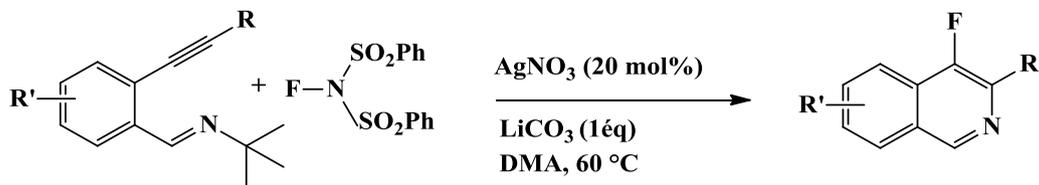
Schéma 1.28

La réaction évolue selon le mécanisme suivant qui illustre bien la cycloaddition [3+2] (Schéma 1.29) :

⁵¹ C. A. Mantovani, A. P. Pesarico, T. B. Sampaio, C. W. Nogueira, G.Zeni, *Eur. J. Pharm. Sciences.* **2014**, 5, 196–203.



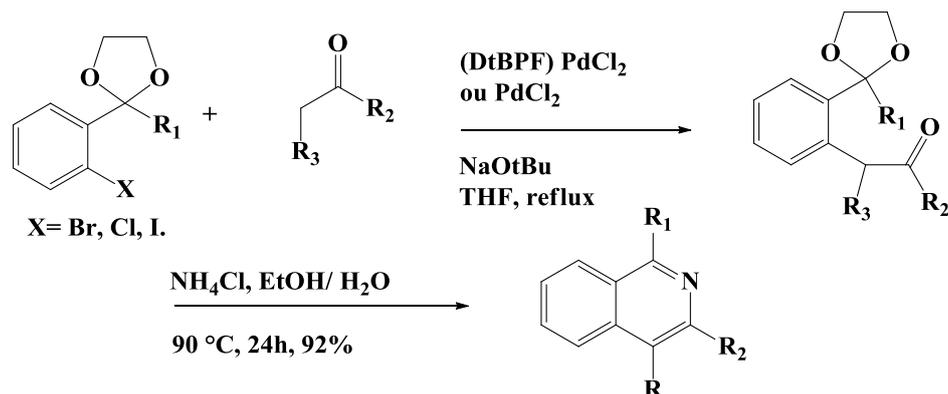
Une série des 4-fluoroisoquinoléines ⁵² a été synthétisée par condensation entre N-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) et o-alkynylbenzylimine en présence Li_2CO_3 dans le DMA catalysée par le nitrate d'argent (Schéma 1.30).



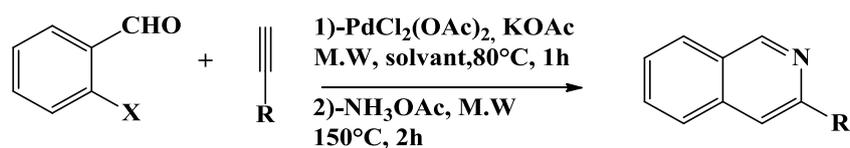
Une autre méthode de préparation des isoquinoléines a été rapportée par Timothy J. coll. ⁵³ elle consiste à l' α -arylation des cétones catalysée par le palladium, les arylhalogénés possédant un aldéhyde ou une cétone protégé en position ortho, l'exemple avec l' α -arylcétone forme des intermédiaires dicarbonylé qui en présence du NH_4Cl dans le mélange eau/éthanol à reflux, donne l'isoquinoléine (Schéma 1.31).

⁵² Xu. Tao, Liu. Guosheng, *J. Org. lett.* **2012**, 14, 21, 5416-5419.

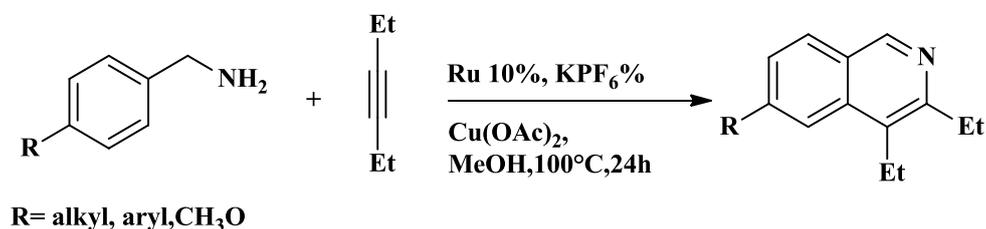
⁵³ T. J. Donohoe, B. S. Pilgrim, G. R. Jones, J. A. Bassuto, *PNAS.*, **2012**, 109, 29, 11605–11608.



D'autres synthèses en stratégie convergente sont développées pour la synthèse des isoquinoléines⁵⁴ utilisant le 2-halo-benzaldéhyde et l'acétylène ou 2-alkynylbenzaldéhyde puis l'addition l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniac (couplage de Sonogachira), avec le même type de catalyseur de la réaction précédente « palladium » (Schéma 1.32).



Pedro Villuendas et coll.⁵⁵ ont développé la synthèse des isoquinoléines avec le catalyseur ruthénium en activant la triple liaison et réagi avec une amine primaire aromatique. Le couplage du benzylamine et les benzylamines substitués par des groupements donneurs (alkyl, aryl, méthoxy) avec le 3-hexyne ont donné d'excellents rendements (Schéma 1.33).



⁵⁴ D. Yang, S. Burugupalli, D. Daniel and Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4466–4472.

⁵⁵ P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia, *J. Org. Chem.* **2013**, 21, 1258-1263.

Lorsque la réaction est menée avec des benzylamines substituées avec les groupements électroattracteurs (nitro, chlore, CF₃), le vinyloquinoléine (4) est formé avec l'isoquinoléine (3) dans le mélange de la réaction (Schéma 1.34).

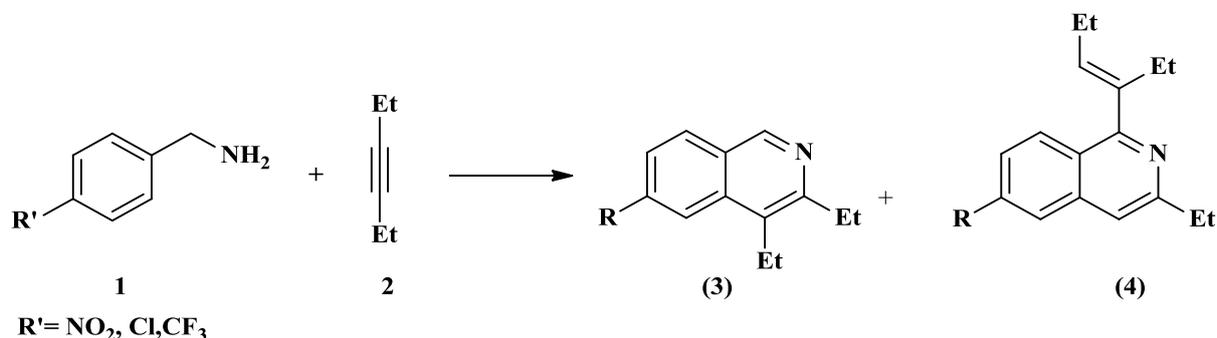


Schéma. 1.34

Une série des 4-méthyl-3-Phénylisoquinoléines a été synthétisée par Chong Si et coll.⁵⁶ la métallation de l'*o*-tolualdéhyde tert-butylimine, utilisant une quantité stœchiométrique du *n*-butyllithium et une quantité catalytique de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine dans le tétrahydrofurane (THF) à 0 °C conduit à la formation d'un anion benzyle qui, en présence d'une solution de benzonitrile, permet l'obtention de 4-méthyl-3-Phénylisoquinoléine (Schéma 1.35).

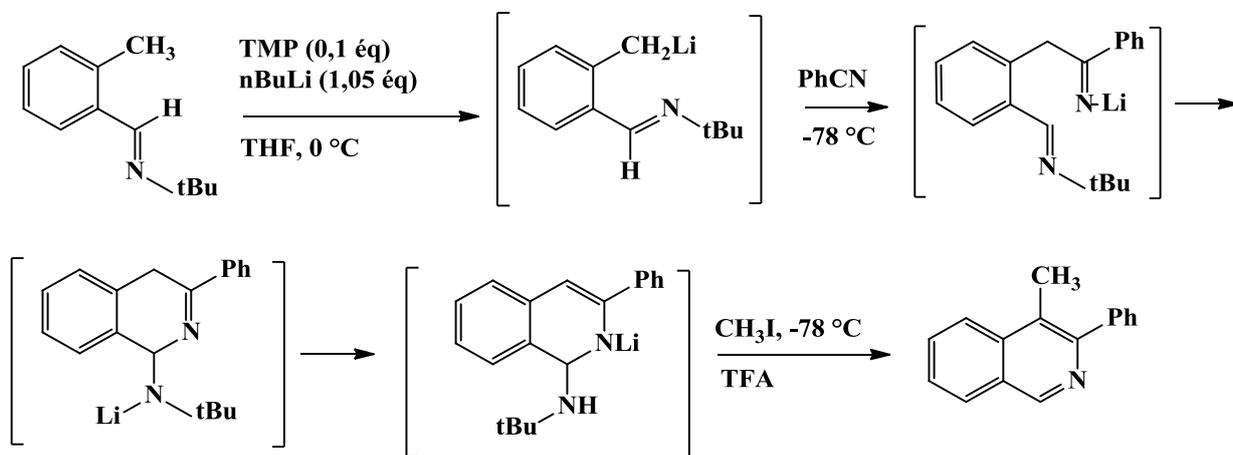


Schéma 1.35

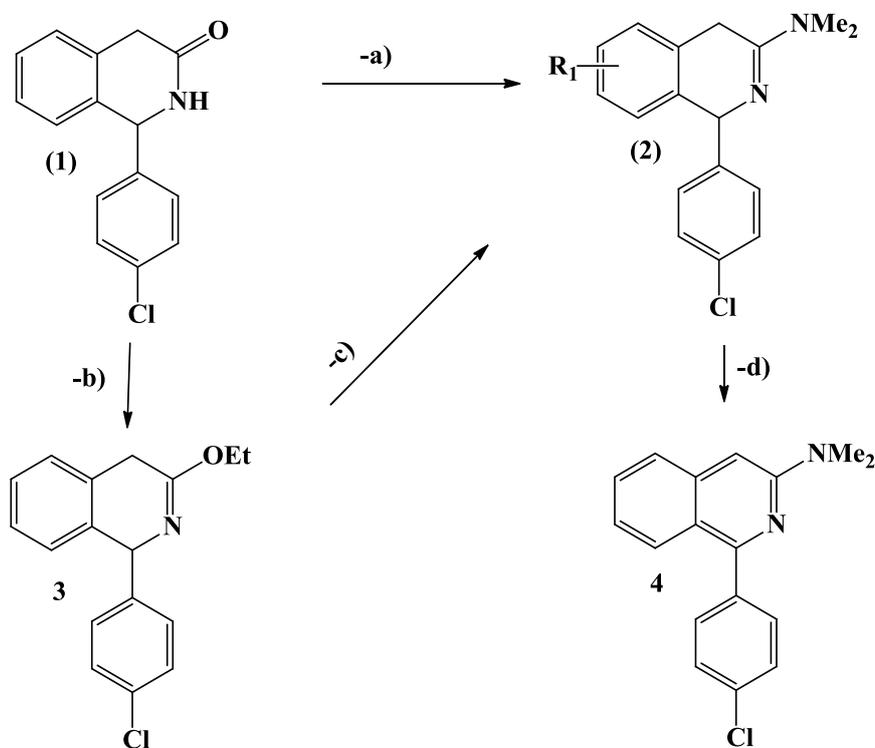
⁵⁶ C. Si, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10409–10413.

2.4. Méthodes de synthèse des 1,4-dihydroisoquinoléines :

J. Bermudez et son équipe ¹⁹ ont décrit la synthèse des 1,4-dihydro en deux voies.

La première voie, ils ont pris le 1-(4-chlorophényl)-1,2-dihydroisoquinoléine-3(4H)-one (**1**) en présence du chlorure diméthylcarbamiq à reflux conduisant à la substitution du carbonyle par le groupement diméthylamine (composé **2**).

Par ailleurs le même produit de départ (**1**) avec le tétrafluoroborate triéthylxonium offre un intermédiaire instable 1-(4-chlorophényl)-3-éthoxy-1,4-dihydroisoquinoléine (**3**) suivi par la réaction avec une amine appropriée (diéthylamine) en présence du carbonate de sodium hydraté conduit au même composé (**2**), ce dernier s'oxyde par le dioxyde de magnésium pour donner des isoquinoléines avec des bons rendements (Schéma 1.36).



a)-Me₂NCOCI/ 150-180 °C, b)-Et₃O⁺. BF₄⁻

c)- Na₂CO₃-H₂O, Me₂NH, EtOH, d)-MnO₂, CH₂Cl₂.

Schéma 1.36

¹⁹. J. Bermudez I. Hughes, E. H. Karran, F. R. Mangan, R. E. Markwell, S. A. Smith, M. J. Thomson, P. A. Wyman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2571-257.

2.5. Méthodes de synthèse des 1, 2-dihydroisoquinoléines :

A l'heure actuelle des nouvelles structures des 1,2-dihydroisoquinoléines sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens. Il a fallu mettre au point des nouvelles méthodes impliquant des conditions de réaction plus douces et faciles. C'est ainsi qu'on observe un nombre considérable de publications correspondantes qui ont paru au cours de ces vingt dernières années. Des nouveaux squelettes des 1,2 dihydroisoquinoléine sont obtenus avec diverses méthodologies ainsi que leurs propriétés pharmacologiques ont fait l'objet de plusieurs mises au point.

• a. Les méthodes de synthèse de type cycloaddition 1, 3 dipolaire

Naoki et coll ont synthétisé en une seule opération des 1,2 dihydroisoquinoléines ⁵⁷ en préparant une base de chiff à partir de l'alkynylbenzylaldéhyde et une amine primaire, qui évolue par cycloaddition de type [4 + 2] à un dipôle 1.3 qui a son tour reçoit l'attaque nucléophile du milieu en l'occurrence le chloroforme. Les produits obtenus sont isolés avec des bons rendements et sans catalyseur selon le schéma suivant (Schéma 1.37) :

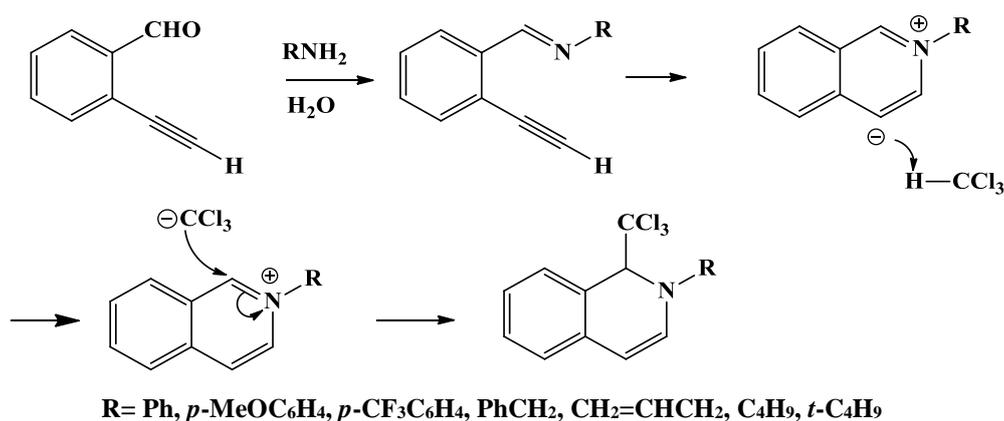


Schéma 1.37

Les triflates de métaux de transition ont attiré l'attention des chimistes organiciens durant les quelques dernières années, à cause de leur action catalytique remarquable, ainsi qu'à leur basse toxicité, leur disponibilité commerciale, leur stabilité et leur recyclage. In(OTf)₃, en particulier représente un nouveau type de catalyseurs de type acides de Lewis qui ont été employés dans la catalyse de divers types de réactions.⁵⁸

⁵⁷ N. Asao, K. Iso, S. Yudha S, *J. Org. Lett.* **2006**, 8, 4149-4159.

⁵⁸ (a) S. Kobayashi, *Synlett.* **1994**, 689-701, (b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227-2302, (c) S. Kanta De, *tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2263-2476. (d) I. Nakamura, M. Kamada, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2903-2909.

Une alternative utilisant l'alkynylbenzylimine est développée par Reiko Yanada et son équipe⁵⁹ à la différence, comme nucléophile ils ont employé l'allyle et la réaction est catalysée par le triflate d'indium (Schéma 1.38).

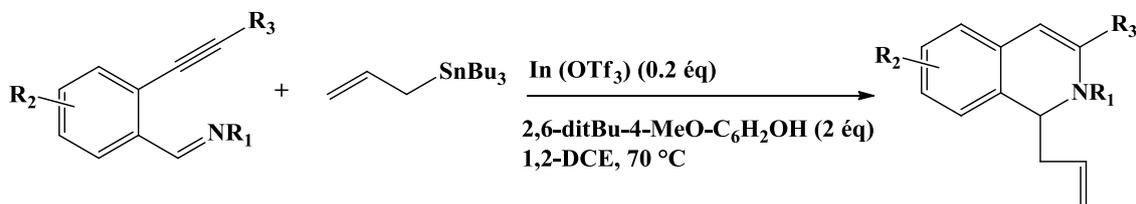


Schéma 1.38

Le mécanisme cette réaction est développée en deux voies :

Deux voies ont été proposées pour la synthèse du noyau 1,2-dihydroisoquinoléine (Schéma 1.39), dont le catalyseur triflate d'indium joue le rôle d'une nucléophile active l'imine allyle à la fois et le groupe alkyle de la même molécule permet une cyclisation.

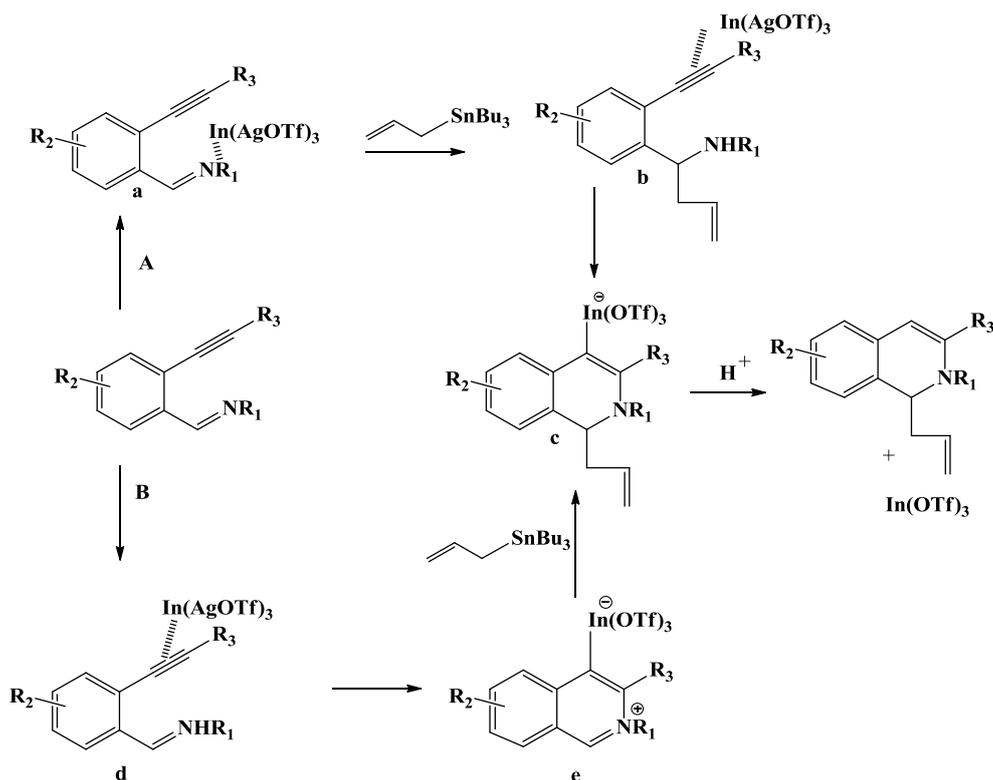


Schéma 1.39

⁵⁹ R. Yanada, S. Obika, H. Kono, Y. Takemoto, *J. Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3906-3909.

✚ La voie A

La condensation d'un alkyne métal et d'une imine activée par triflate d'indium $\text{In}(\text{OTf})_3$ permet l'obtention de l'amine alkyne (**b**) dont le fragment alkyne est activé, à son tour par $\text{In}(\text{OTf}_3)$, cette action résulte une cyclisation suivie par une hydrolyse acide donnant les 1,2-dihydroisoquinoléines.

✚ La voie B

Selon cette voie, l'activation par le triflate d'indium se fait sur la partie alkyne (**d**), qui conduit à la cyclisation qui en présence d'un alkyne métal au milieu acide conduit à l'obtention des 1,2-dihydroisoquinoléines.

• b. L'utilisation de l'iode moléculaire

L'iode moléculaire ⁶⁰, un catalyseur facilement disponible, peu toxique et très peu coûteux, a été utilisé avec succès dans la catalyse de diverses réactions, et attiré une attention considérable, d'une part pour ses caractéristiques qu'on vient de citer et d'autre part car il conduit à l'obtention des produits attendus avec une grande sélectivité. La légère acidité caractéristique de l'iode a également amélioré son utilisation en synthèse organique pour réaliser plusieurs transformations organiques ⁶¹, en utilisant des quantités catalytiques ou stœchiométriques.

Shashikant. U. Dighe ⁶² a mentionné la synthèse de dérivés iodo-1,2-dihydroisoquinoléines d'imine obtenus par la condensation entre le groupe formyle de 2-alkynylbenzaldéhyde et le groupe amine de l'acide anthranilique, l'introduction de l'iode engendre une cyclisation entre l'imine et le groupe alkyne activé par l'iode qui en présence d'une base permet l'obtention, par une cyclisation intramoléculaire, du fragment 1,3-benzoxazinone (Schéma 1.40).

⁶⁰ (a) K. M. Kim, E. K. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1441-1444.

(b) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7527-7529.

(c) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3653-3656,

(d) B. K. Banik, M. Fernandez, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2479-2482.

⁶¹ U. Dighe, S. Batra, *Tetrahedron.* **2013**, 69, 9875-9885.

⁶² (a) B. K. Banik, O. Zegrocka, I. Banik, L. Hackfeld, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6731-6734.

(b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. Rao, V. Sabitha, M. J. Reddy, *Synthesis.* **2003**, 247, 1097-1099.

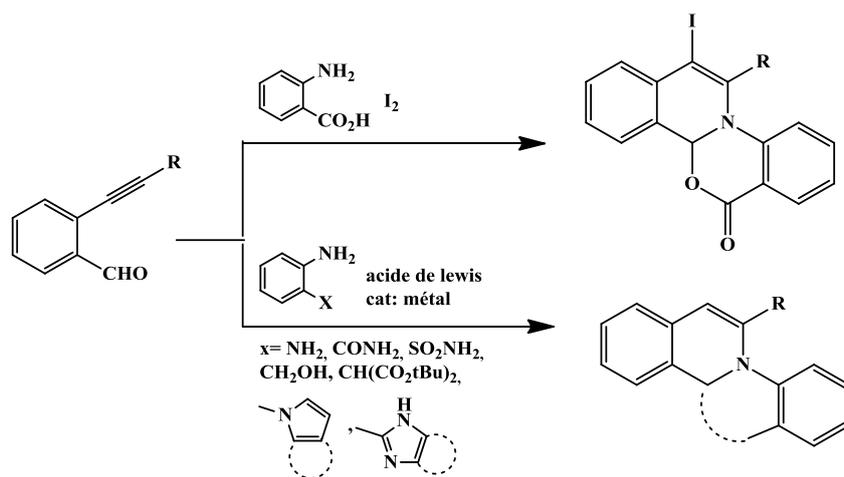


Schéma 1.40

Naoki Asao et coll.⁶³ ont rapporté la synthèse des dérivés du 1,2-dihydroisoquinoléine. Ces chercheurs ont employé des travaux rapportés avec d'autres triflates, des imines non activées catalysées par le triflate d'argent et un alcyne comme pronucléophile de carbone ajouté à l'ortho-alcynylaryle aldimines dans (CH₂Cl₂) à 80 °C pendant 1.5 h, en effet 3 mol % du catalyseur a conduit aux produits finaux avec d'excellents rendements (Schéma 1.41).

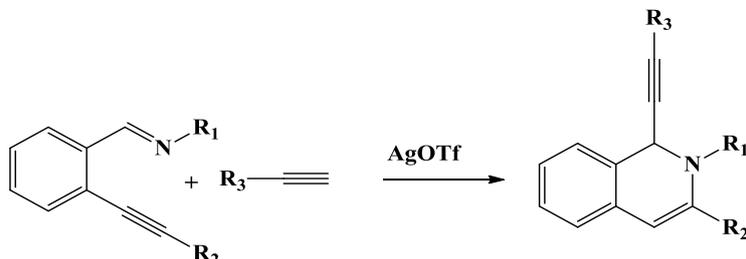


Schéma 1.41

• c. Les méthodes de synthèse impliquant des organocatalyseurs

Les réactions organiques en milieux aqueux ou sous des conditions sans solvant ont suscité beaucoup d'intérêt pour les chimistes organiciens, en particulier du point de vue de la chimie verte. Les approches de chimie verte sont très importantes en raison de la réduction de sous-produits, ainsi que les déchets et l'abaissement du coût d'énergie.

La possibilité d'effectuer des réactions avec un organo-catalyseur (L-proline, L-thiaproline.....), pourrait améliorer leurs efficacités sur le plan économique ainsi que du point de vue écologique.

⁶³ N. Asao, S T. Nogami, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-5528.

Quiping Ding et coll.⁶⁴ ont développé la synthèse des 1,2-dihydroisoquinoléines ont employé l'organocatalyseur la proline avec le triflate d'argent, en ajoutant un agent réducteur hydroborane de sodium comme source d'hydrure et dans éthanol à température ambiante (Schéma 1.42).

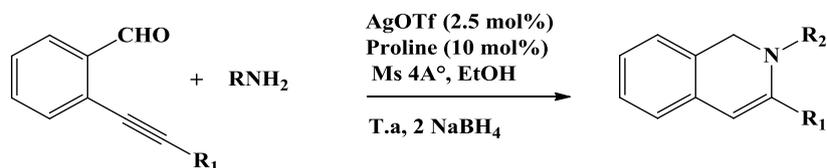


Schéma 1.42

Le même procédé précédent a été réalisé par l'équipe de Jie Wu pour préparer des 1,2-dihydroisoquinoléine⁶⁵ via la réaction à composants multiples, il s'agit de la condensation entre le 2-alkynylaldéhyde, l'amine primaire et des cétones activée dans l'éthanol à 50-60°C, (Schéma 1.43).

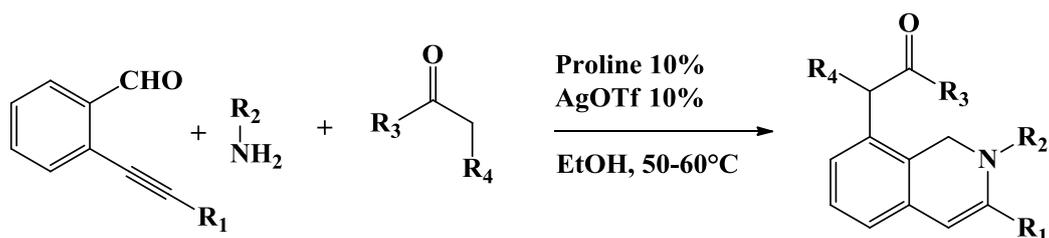


Schéma 1.43

Le 1,2-dihydroisoquinoléine⁶⁶ est synthétisé par une cycloaddition intramoléculaire entre des oléfines d'alkyles et des azotures (**4**) sont formés sous l'action du brome et l'azide de sodium formant l'intermédiaire (**5**), suivi par un réarrangement du triazolone (**6**) sur le gel de silice, fournit le composé (**7**) qui ensuite traité par acétate de rhodium (Schéma 1.44).

⁶⁴ Q. Ding, X. Yu, J. Wu, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 2752–2755.

⁶⁵ Q. Ding, J. Wu, *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 4959–4962.

⁶⁶ J. M. Liu, J. J. Young, Y. Li, C. Sha, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 789–793.

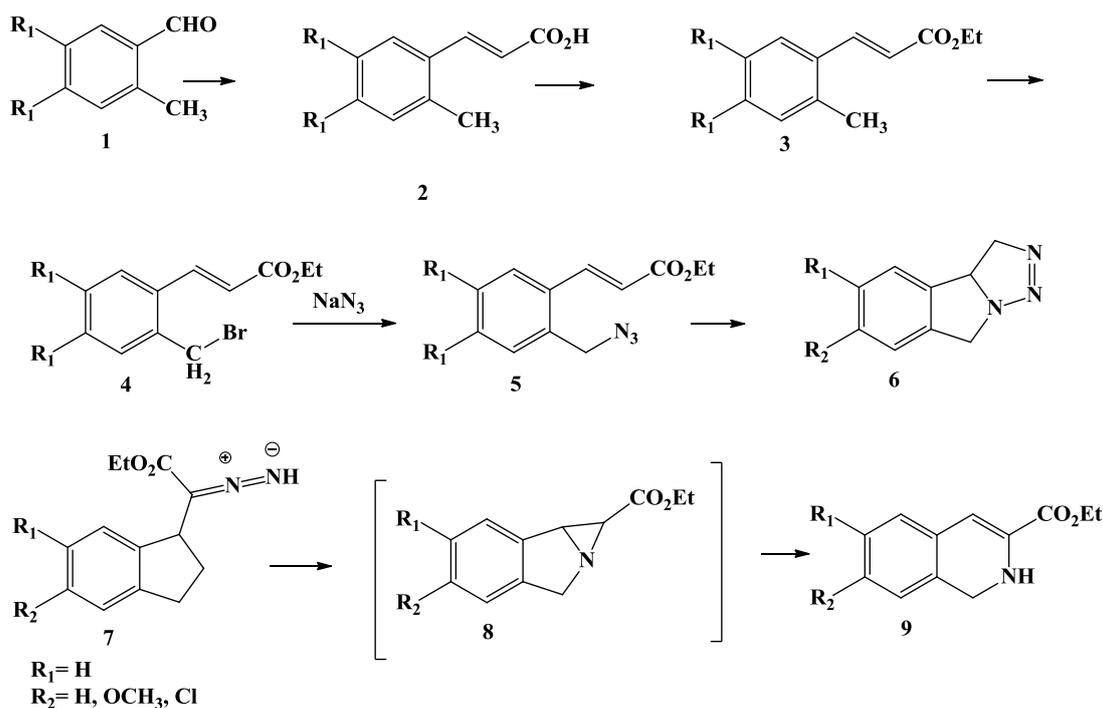


Schéma 1.44

• d. Les méthodes de synthèse via la réaction multicomposants :

Les réactions à composants multiples sont devenues une meilleure alternative aux réactions classiques, et sont d'une importance fondamentale, car elles permettent l'accès à des molécules complexes à partir de produits de départ simples facilement accessibles. Ces réactions interviennent dans divers types de synthèses.

Sous l'action du triflate d'argent (AgOTf), Honglei. L et Shengqing. Ye ont reporté la synthèse du 1,2-dihydroisoquinoléine²⁰ via la réaction multi-composants en employant un alkynylbenzylaldéhyde, une amine et l'imidazole (le schéma 1.45).

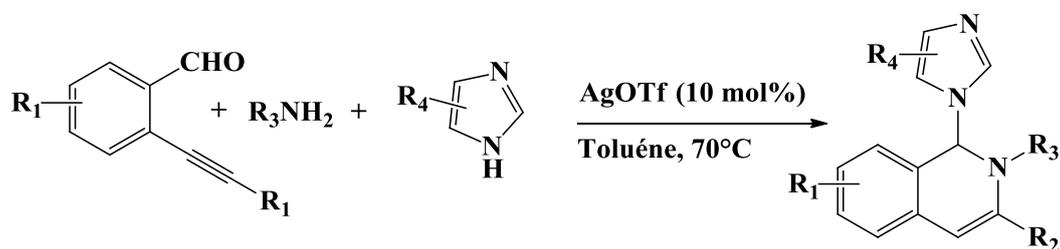


Schéma 1.45

²⁰ L. Honglei, Y. Shengqing, Z. Jianfeng, W. Jie, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2060-2065.

K. Gao⁶⁷ a décrit la synthèse des dérivés 1, 2-dihydroisoquinoléines substitués, en utilisant le principe de la réaction multi-composants de type Hantzsch entre un alkynylaldéhyde, bromure d'allyle ou du benzyle et une amine en présence du zinc et un mélange de catalyseurs le perchlorate de magnésium et le triflate de cuivre (Schéma 1.46).

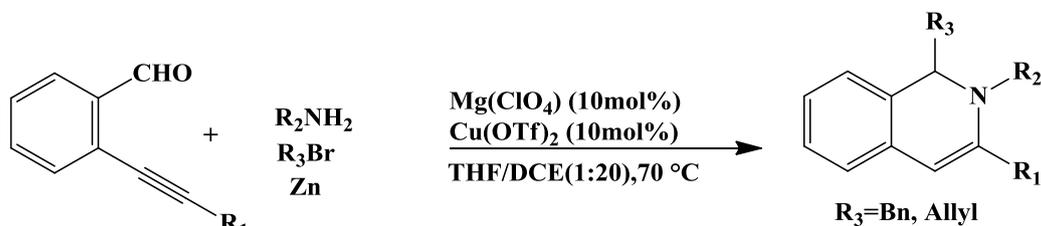
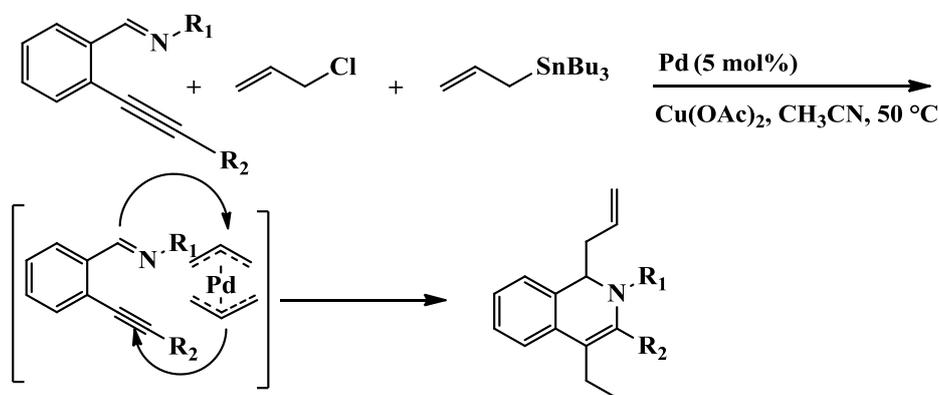


Schéma 1.46

Manabu Ohtaka et ses collaborateurs⁶⁸ introduisant le palladium sous forme complexe bis- π -allylpalladium (une addition oxydante du chlorure d'allyle au Pd(0) pour produire le complexe de chlorure de π -allylpalladium qui subit une trans-méallation avec l'allyltributylstannane donne le complexe de bis- π -allylpalladium co-catalysé par Cu(OAc)₂ pour développer la réaction entre l'ortho-alkynylarylimines et allyltributylstannane, dont nucléophile est l'acétonitrile, les 1,4-diallyl-1,2-dihydroisoquinoléines sont obtenus avec des bons rendements (Schéma 1.47).



$\text{R}_1 = \text{Bn, Allyl, t-Bu. R}_2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{n-Bu.}$

Schéma 1.47

⁶⁷ K. Gao, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8611–8613.

⁶⁸ M. Ohtaka, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron lett.* **2004**, 45, 7339-7341.

La réaction d'Ugi est une réaction à composants multiples des plus performantes en synthèse organique, son adduit est exploité à travers une cyclisation pour former des dérivés isoquinoléiques. Récemment, Fei Ji et coll.⁶⁹ ont rapporté la synthèse des 1,2-dihydroisoquinoléines substitués (Schéma 1.48).

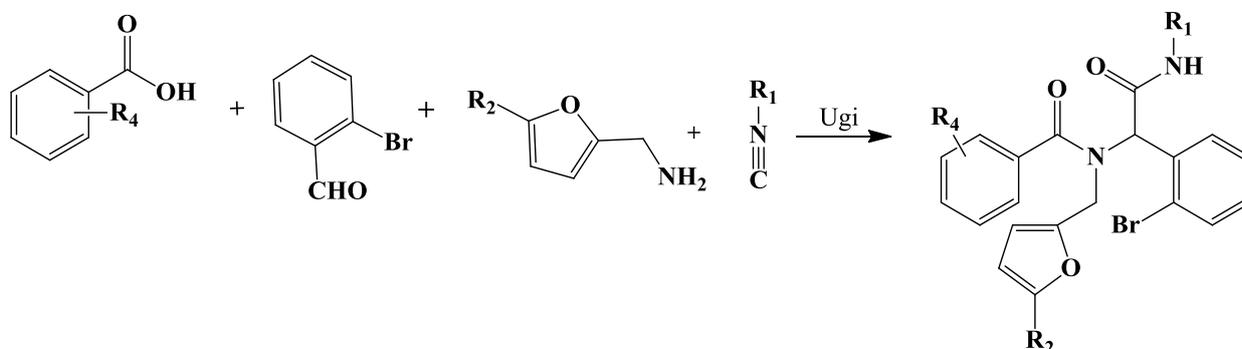


Schéma 1.48

La cyclisation de ce composé via l'ouverture du cycle furane en présence d'une quantité catalytique le dichlorotriphénylphosphine de palladium et une base N, N-Diisopropyléthylamine (DIPEA) dans l'acétonitrile. Les rendements varient entre (56-78%) (Schéma 1.49).

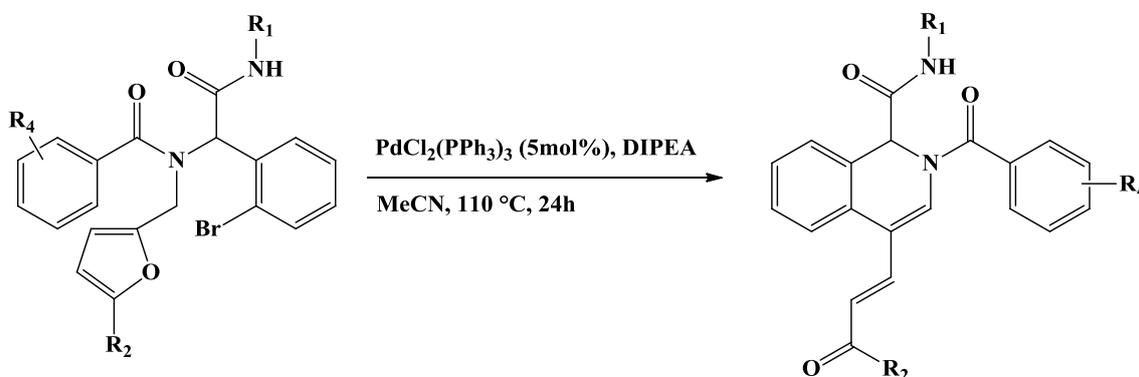


Schéma 1.49

2.6. Autres méthodes simplifiées

Une autre méthode pour la préparation de 3-amino-4-hétaryl-1-(2H)-isoquinoléinones avancée par Yu. M. Volovenko, il s'agit de l'action d'une amine primaire sur un isoquinolone⁷⁰

⁶⁹ F. Ji, Wen-bin Yi, M. Sun, Mei-fang Lv, C. Cai, *Mol Divers.* **2013**, *17*, 295–305

⁷⁰ A. G. Nemazanyi, Yu. M. Volovenko, T. A. Silaeva, M. Yu. Kornilov, F. S. Babichev, *Chem Het Com.* **1992**, *28*, 76-77.

La réaction se fait en 2 étapes : la première étape c'est l'ouverture du noyau isoquinoléine suite à l'addition de l'amine sur le carbonyle, la présence du groupement cyano permet une cyclisation intramoléculaire entre le groupement amide et la fonction nitrile de la même molécule avec isomérisation ultérieure de la molécule (Schéma 1.50).

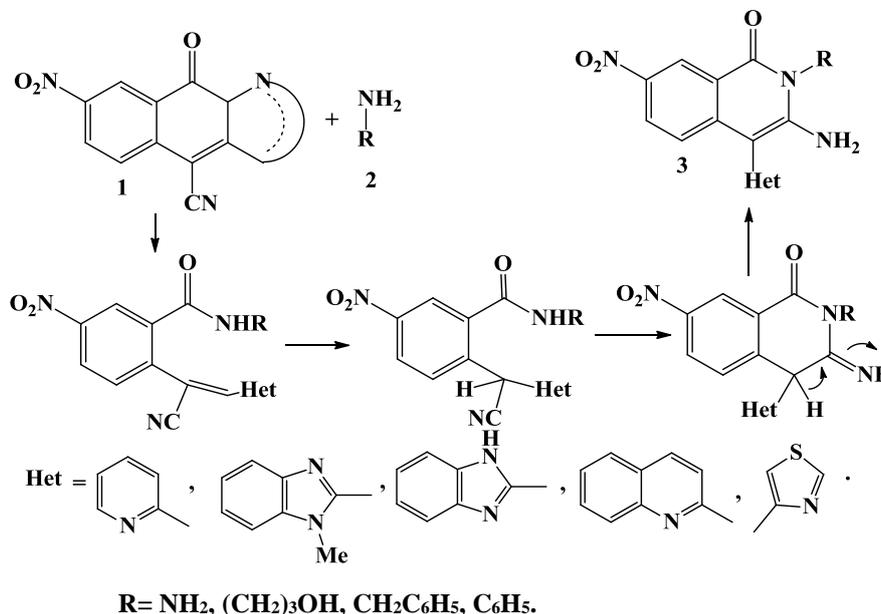


Schéma 1.50

La suite de ces recherches ⁷¹ par la même équipe ont montré la synthèse de la même molécule en une seule étape à partir du 5-nitro-2-chlorobenzamide et du 2-cyanométhyle et ses dérivés, dont l'hétérocycle du méthyle activé est la pyridine, méthylbenzoimidazole, quinoléine, benzothiazole, 4-méthylthiazole dans le DMF en présence du K₂CO₃ (Schéma 1.51).

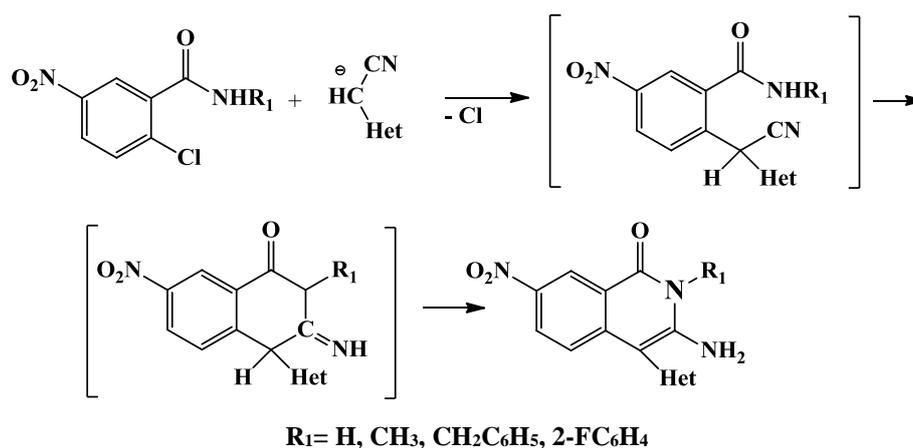


Schéma 1.51

⁷¹ A. G. Nemazanyi, Yu. M. Volovenko, N. G. Prodanchuk, T. E. Yurevich, T. A. Silaeva, V. N. Nivalov, V. K. Patratyi, F. S. Babichev, *Patent*. 1991.

3. La réactivité des dérivés isoquinoléines :

3.1. L'intermédiaire zwitterion :

Ali. H. Rezayan et H. Sabahi ⁷² ont décrit la synthèse de nouvelles 1,2-dihydroisoquinoléines substituées en position C1 et l'atome N à l'aide d'un nouvel analogue l'intermédiaire zwitterionique entre isoquinoléine et l'acide tétronique réageant comme nucléophile avec le dialkyl acétylènedicarboxylate, Cette réaction produit des dérivés de l'acide 1,2-tétronique dihydroisoquinoléine avec de bons rendements. (Schéma 1.52).

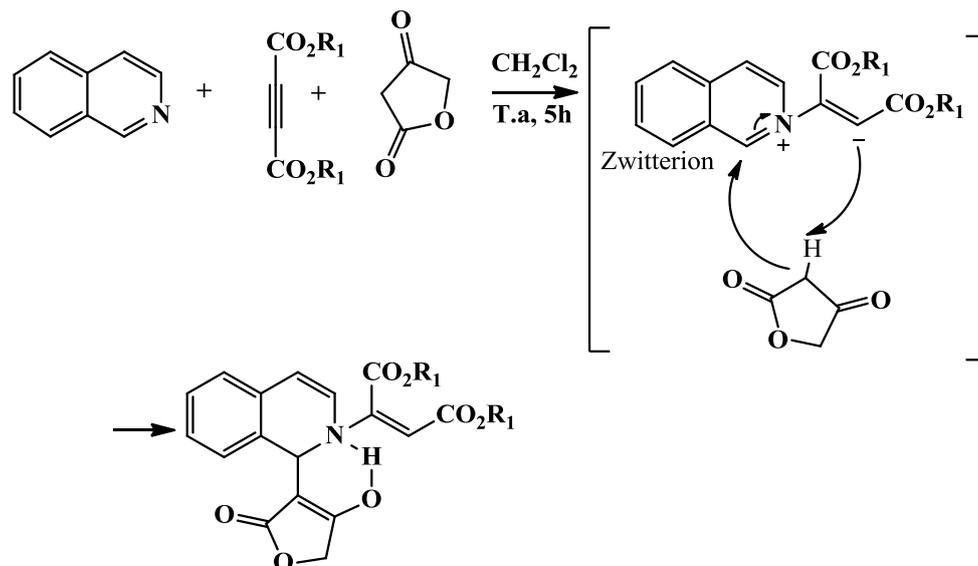


Schéma 1.52

En continuation de l'étude de l'efficacité et de la généralisation de la même procédure, Abdolali Alizadeh ⁷³ et son équipe ont soumis un mélange de quatre réactifs : l'isoquinoléine, un alcyne, 3-méthylène cyclobutanone comme nucléophile, en ajoutant l'eau, permettant d'obtenir les 1,2-dihydroisoquinoléines substituées avec des meilleurs rendements (85-95%) selon (Schéma 1.53) ci-dessous :

⁷² A. H. Rezayan, H. Sabahi, A. Rahmati, A. Maleki, S. Kheirjou, *J. Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1051–1055.

⁷³ A. Alizadeh, N. Zohreh, *Helvetica, Chimica Acta.* **2008**, *91*, 845-849.

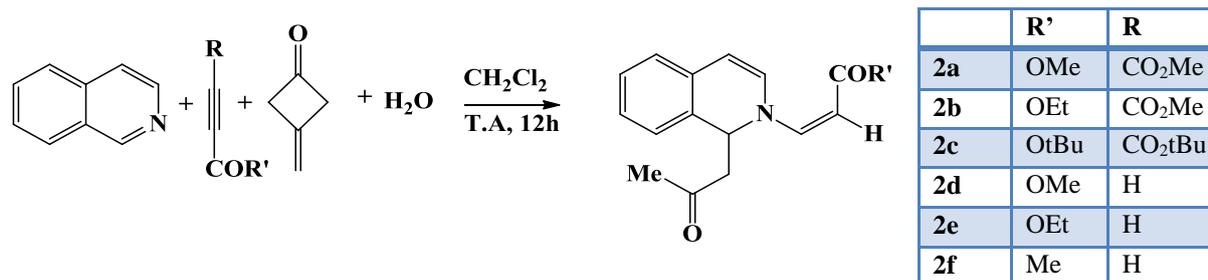
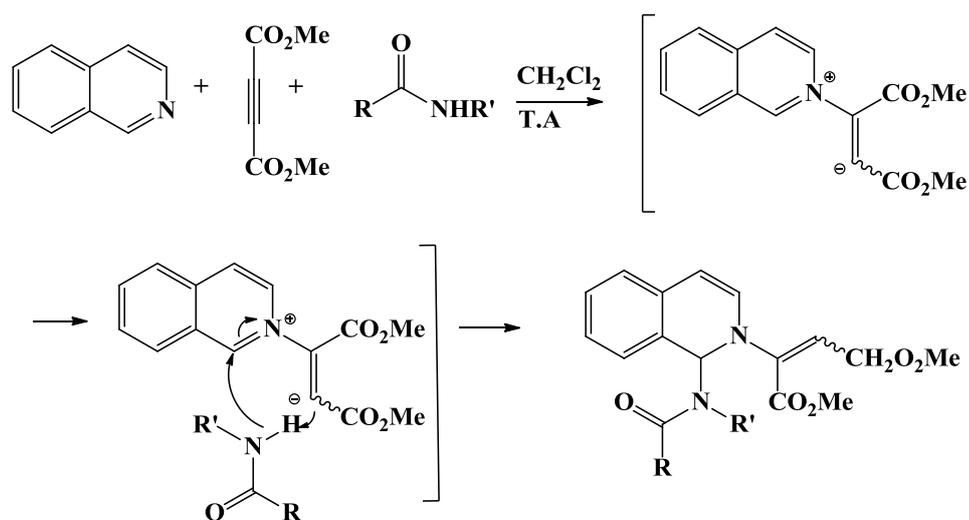


Schéma 1.53

Le même constat est observé par I. Yavari dans la synthèse des 2- [1 - [(alkyl) amino] -2 (1H) -isoquinolinyle] -2-butènedioates ⁷⁴ dont le nucléophile est l'éthynedicarboxylate de diméthyle (DMAD) forment l'intermédiaire zwitterionique (1:1) qui va se protoner par l'amide puis attaqué par la base conjuguée de l'amide avec d'excellents rendements (Schéma 1.54).



R= H, CH₂Cl, Ph, 3-pyridyl, Et, Me. R'= H, Me, Ph.

Schéma 1.54

Le même procédé a été utilisé dans une synthèse des dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines ⁷⁵ dont le nucléophile est la quinoléine (Schéma 1.55), ou l'acide kojique (5-hydroxy-2--4-pyrone).

⁷⁴ I. Yavari, M. Ghazanfarpour-Darjani, M. Sabbaghan, Z. Hossaini, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 148, 3749–375.

⁷⁵ S. Asghari, N. Malekian, R. Esmaeilpour, M. Ahmadipour, M. Mohseni, *J. Chinese Chemical Lett.* **2014**, 11, 1441-1444.

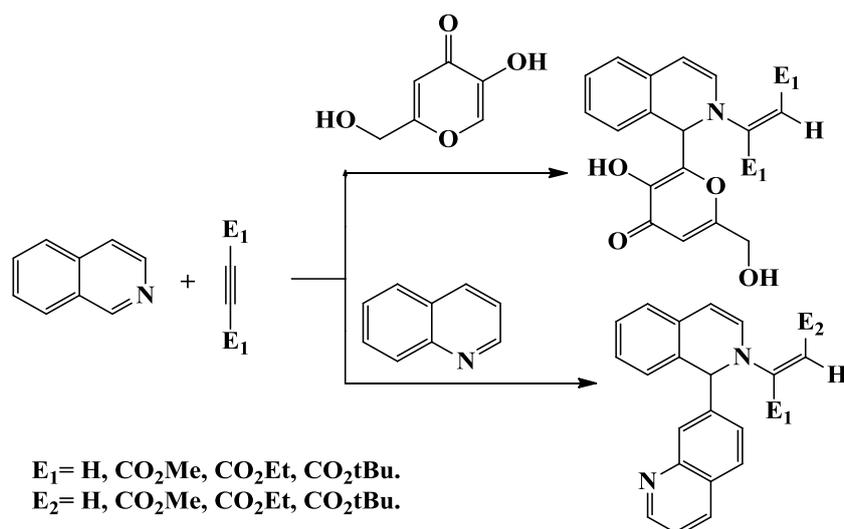


Schéma 1.55

Une autre synthèse a décrit la réaction entre les CH-acides et l'isoquinoléine, de l'isocyanides pour former des nouvelles structures 1,2-DHQIs ⁷⁶. Les rendements sont alors compris entre 59% et 99% en fonction de la nature des substrats mis en jeu (Schéma 1.56).

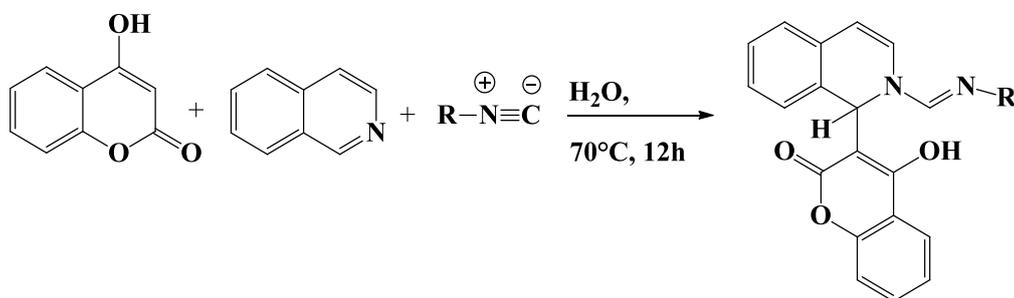


Schéma 1.56

3.2. La N- substitution :

B. Gopalan et coll. ⁷⁷ ont développé la synthèse du 2-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-(4H)-one, à partir de l'oxydation du groupement N-H d'acide tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique (1) utilisant NaNO_2 , des composés N-nitroso (2) obtenus, vont réagir avec l'anhydride acide trifluoroacétique pour donner les sydnones (3), eux même traités avec l' HCl pour donner l'amine en position N (4). (Schéma 1.57).

⁷⁶ A. Shaabani, E. Soleimani, J. Moghimi-Rad, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 1277–1281.

⁷⁷ B. Gopalan, M. Umamaheswari, P.S. Mohan, S. Rajagopal, *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 5441–5443.

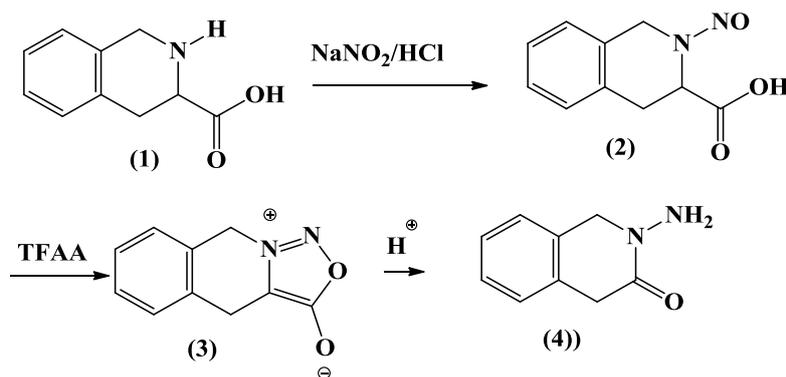


Schéma 1.57

4. Méthodes asymétrique des dérivés isoquinoléines :

La catalyse asymétrique a reçu beaucoup d'attention ces dernières années, les imines dérivées de la dihydroisoquinoléine (DHIQs) sont facilement synthétisées à l'aide de la réaction de Bischler-Napieralski. Le phényléthylamide substitué (1) activé par le POCl₃ ou bien son sel d'iminium (2) a été synthétisé par simple variation du substituant à l'azote ⁷⁸. Il est alors possible de proposer des méthodes énantiosélectives (3) ou bien diastéréosélectives (4) dès lors que le groupement R₂ possède un ou plusieurs centres de chiralité (Schéma 1.58).

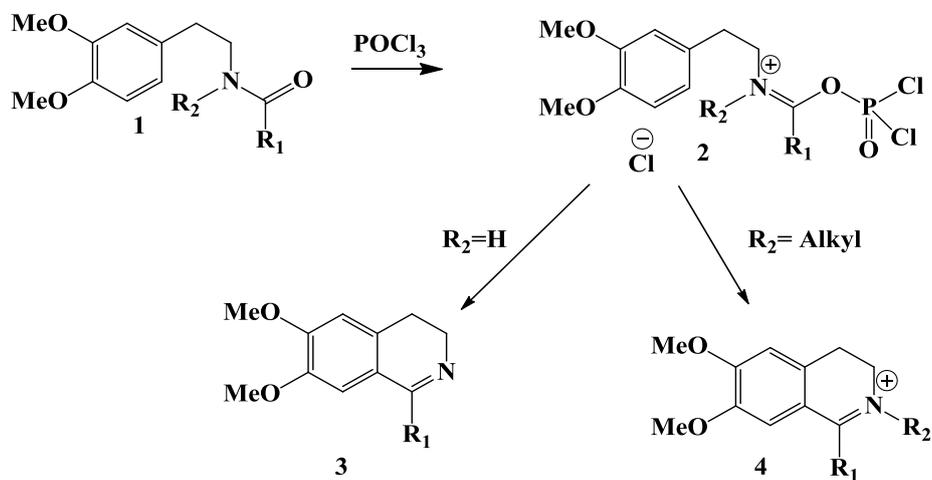


Schéma 1.58

⁷⁸ M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370.

4.1. Avec un auxiliaire chiral :

4.1.1. Bischler-Napieralski (énantiosélective) :

La réduction par hydrure ou par hydrogénation catalytique de sels Bischler-Napieralski 3,4-dihydroisoquinolinium (**5**) possédant un auxiliaire chiral porté par l'atome d'azote conduit généralement à d'excellents résultats. Ainsi, Polniaszek a effectué la synthèse diastéréosélective d'alcaloïdes majeurs avec succès comme la (-)-norlaudanosine ⁷⁹ avec des excellents rendements. L'auxiliaire chiral est l' α -PEA qui sert également dans ce cas précis de source d'azote (Schéma 1.59).

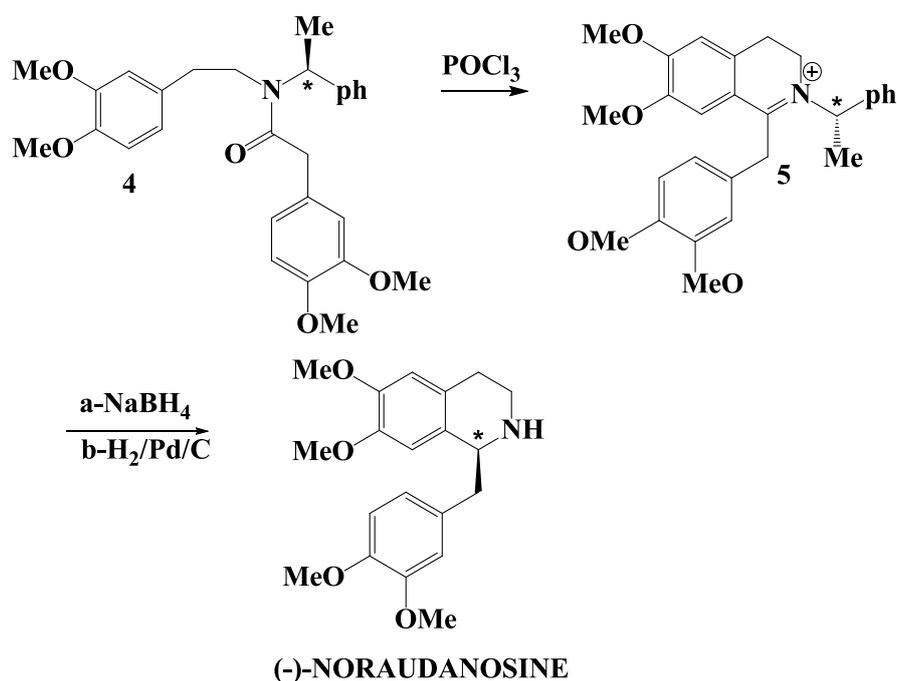


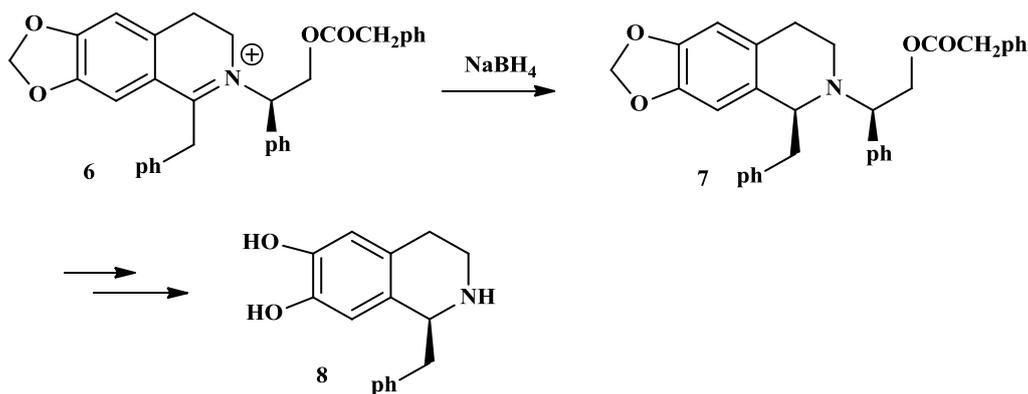
Schéma 1.59

L'auxiliaire chiral peut être également un dérivé d'un acide aminé comme le phénylglycinol, dans le cas la dihydroisoquinoléine (**7**) de configuration absolue (*S, R*) a été synthétisé par Cortes ⁸⁰ par réduction avec le NaBH₄ de l'iminium chiral non racémique (**6**). L'hydrolyse du groupement protecteur a permis l'obtention de l'tétrahydroisoquinoléine (**8**) (Schéma 1.60).

⁷⁹ R. P. Polniaszek, C. R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859-4863.

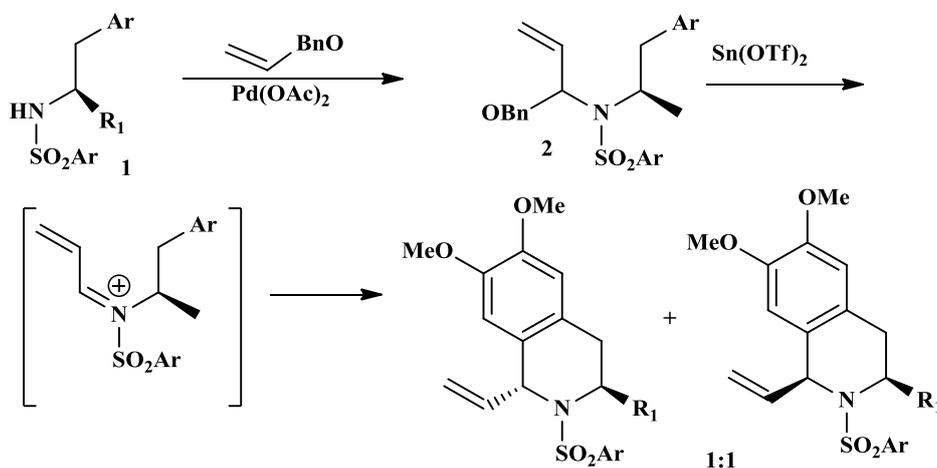
⁸⁰ N. Cabedo, I. Andreu, M. C. Ramirez de Arellano, A. Chagraoui, A. Serrano, A. Bermejo, P. Protais, D. Cortes, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794-801.

⁸¹ S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519-5527.



4.1.2. Pictet-Spengler (diastérosélective)

La réaction de Pictet-Spengler peut également être réalisée sur un précurseur d'ion iminium comme le montre Hiemstra⁸² lors de la synthèse de diverses α -vinyl-isoquinoléines. Il utilise pour cela les précurseurs sulfonylés (**2**) préparés par couplage catalysé au Palladium entre un benzyloxyallène et les sulfonyles (**1**). Par addition de triflate d'étain, il est possible de générer in situ un ion iminium qui par cyclisation conduit, comme dans le cas précédent, à la formation d'un mélange racémique des THIQs dans un rapport 1/1 (Schéma 1.61).



4.1.3. Pomeranz-Fritsch :

La synthèse asymétrique des isoquinoléines selon Pomeranz-Fritsch par l'introduction du carbone chiral en position 3 est possible lorsque le réactif de départ est une amine chirale de

configuration R conduit à un dérivé isoquinoléique de la même configuration 3,4-cis-3-aryltétrahydroisoquinoléin-4-ols (**3**) (Schéma 1.62)⁸².

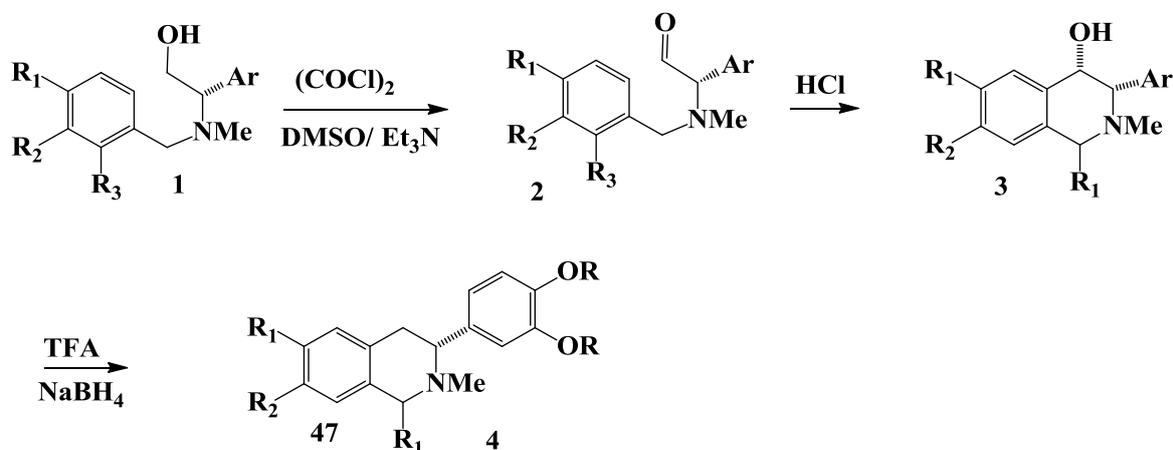


Schéma 1.62

4.2. Avec des réducteurs chiraux :

Des agents de réduction chiraux à base d'acides aminés et de bore ont été utilisés par Hajipour pour la synthèse de différents alcaloïdes de l'isoquinoléine⁸³. Ainsi, les triacyloxy borohydrures de sodium (**2**) ont été préparés in situ par réaction de différents acides aminés protégés avec le NaBH₄. L'addition de ces borohydrures sur les différentes imines (**2a-d**) a permis la synthèse de trois alcaloïdes : la (-)-salsolidine, la (-)-norcryptostyline, la (-)-norlaudanosine, avec des ratios énantiomérique (r.e.) voisins de 85 :15. Ces auteurs ont également remarqué une augmentation de la stéréosélectivité lorsque la réaction était effectuée en présence de ZnCl₂ (Schéma 1.63).

⁸² E. Anakabe, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, V. Yoldi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 22, 4343-4352.

⁸³ R. Yanada, S. Obika, H. Kono, Y. Takemoto, *J. Angew. Chem.* **2006**, 118, 3906-3909.

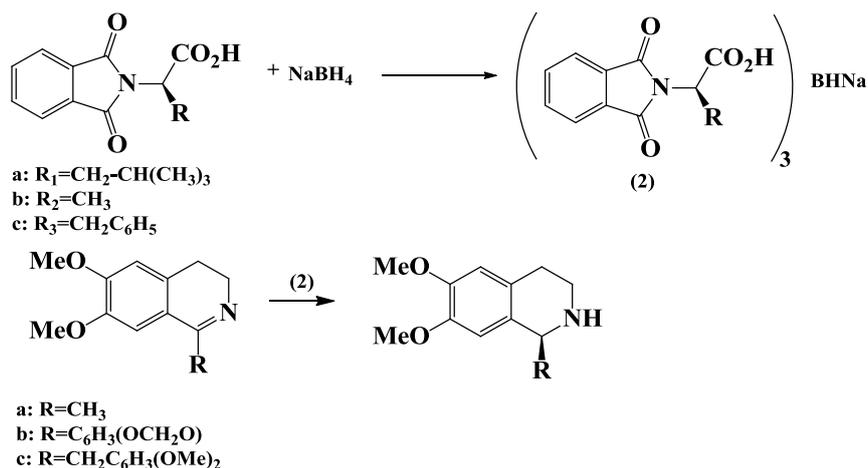


Schéma 1. 63

4.3. Avec les catalyseurs chiraux :

Parmi les catalyseurs à base des amines chirales synthétisées par le groupe Noyori.^{84,85} plusieurs alcaloïdes isoquinoléiques ont été préparés avec un rendement ee (90- 97%), à partir des imines. Ainsi, les produits à Configuration (1R) ont été obtenus lorsque les (**S, S**)-**1** ont été utilisées, tandis que les isomères (1S) ont été obtenus lorsque la (**R, R**)-**1** ont été appliqués (Figure 1.21).

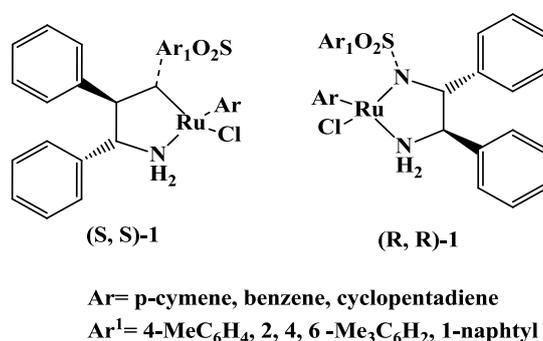
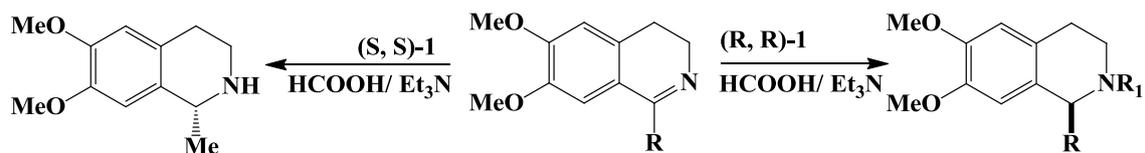


Figure 1.21

Ainsi, avec le catalyseur approprié (Figure 1.21), de tous les énantiomères des alcaloïdes peuvent être préparés avec des rendements excellents, par exemple, (**S**)-salsolidine (**1**) et après la N-méthylation, (**S**)-laudanosine (**2**), (**S**)-homolaudanosine (**3**) et (**S**)-cryptostyline II (**4**) avec le (**R, R**)-**1** tandis que (**R**)-salsolidine (**1**) avec le catalyseur (**S, S**)-**1** (Schéma 1.64).

⁸⁴ T. Uematsu, N. Fujii, A.; Hashiguchi, S. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.

⁸⁵ R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.



	R	R1
1	Me	H
2	CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Me
3	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Me
4	C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Me

Schéma 1.64

On trouve aussi que la même méthodologie a été adoptée par Alexandre Alexakis et Franck Amiot pour la synthèse 1,2-dihydroisoquinoléines chirals⁸⁵ à partir d'alkyl ou aryllithium et l'isoquinoléine en présence de phosphate de binol comme ligand chiral. Les meilleurs résultats sont obtenus par l'addition du n-butyllithium suivie par addition du chloroformiate de méthyle dans du toluène donnant la 1,2-dihydroisoquinoléine avec un excès énantiomérique (57%) (Schéma 1.65).

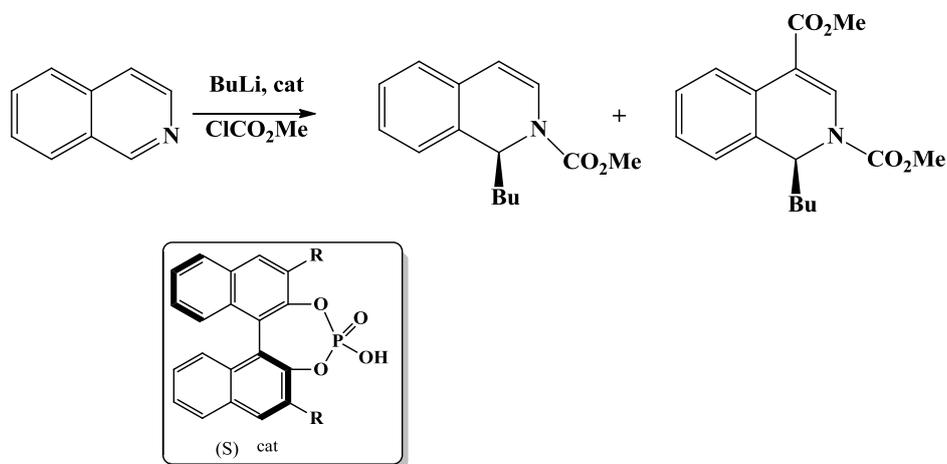


Schéma 1.65

⁸⁵A. Alexakis, F. Amiot, *Tetrahedron Asymmetry*. **2002**, *13*, 2117–2122.

4.4. Avec des substrats chiraux :

La synthèse enantiôsélective du (R)-(-)-acide salsolinol-1-carboxylique (**3**) a été reportée par Kawai et coll.⁸⁷ dans ce procédé, le (+)-menthyle pyruvate a été utilisé comme un inducteur de chiralité. Le composé carbonylé chiral, (+)-menthyle pyruvate (**2**), et le chlorhydrate de dopamine (**1**) ont été condensés pour donner un mélange diastéréoisomère d'esters de menthyle, à partir de ce mélange l'isomère dextrogyre (-)-(**3**) est séparé par cristallisation et hydrolyse acide (Schéma 1.66).

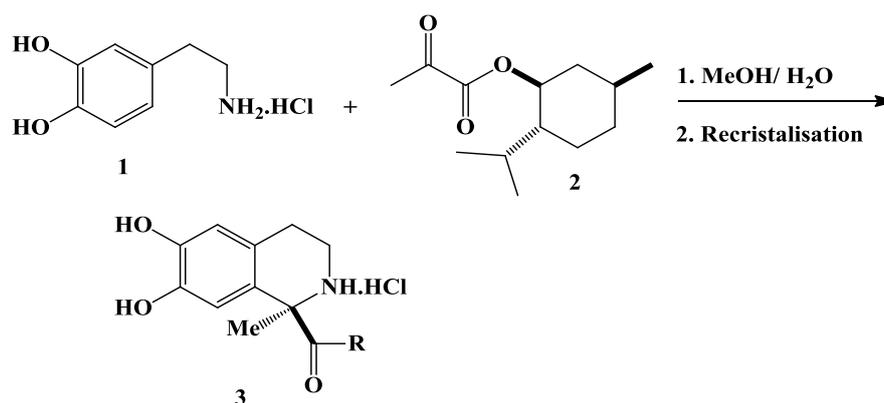


Schéma 1.66

⁸⁷M. Kawai, Y. Deng, I. Kimura, H. Yamamura, S. Araki, M. Naoi, *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, 8, 1487-1490.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

A. RESULTATS ET DISCUSSION

Dans la synthèse de nouveaux dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines, nous avons utilisé un seul matériau de base, 2-chloro-5-nitrobenzaldéhyde. Le choix de ce composé est basé sur la présence des sites favorables aux transformations chimiques envisagées, le chlore en position (2) (réaction de substitution), une fonction aldéhyde en (1) (transformation en imine, et autre amine), un groupement nitro en position (5) qui favorise une substitution nucléophile en position (2).

1. Synthèse de dérivés 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamines

Les composés 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamines obtenus, suivant la méthode décrite par l'équipe de Yu. M. Volovenko⁸⁸ en deux étapes.

La première étape consiste la synthèse des bases de schiffs et les amines primaires (Schéma 1. 67).

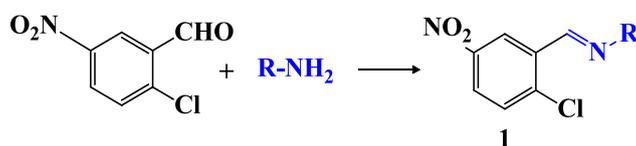


Schéma 1.67

La deuxième étape est la réduction de cette base de schiff 1 (l'imine) par le borohydure de sodium dans le méthanol, (Schéma 1. 68).



Schéma 1.68

Cette réaction nous a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement excellent.

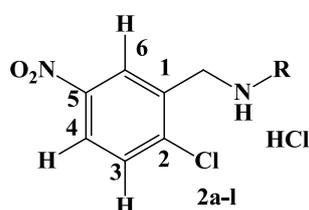
- **Tableau 1A** : Propriétés physiques et rendements des composés **2a-j**.

Substituant (R)	Produit	T [°] f(°C)	Rdt. (%)
H	2a	203	92
-CH ₃	2b	260	90
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2c	245	95
-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	2d	210	90
-CH ₂ -Ph	2e	205	90
-CH ₂ -CH ₂ -Ph	2f	245	90
-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2g	144	88
-CH-(CH ₃) ₂	2h	218	90
CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃	2i	223	94
-CH ₂ -furyle	2j	208	96

Les résultats spectroscopiques RMN ^1H ainsi que les propriétés physiques des dérivés 5-nitro-2-chloro alkylbenzylamine **2** sont en bon accord avec les structures proposées et sont confirmées à ceux décrits dans la littérature.

- **INTERPRETATION GÉNÉRALES DES SPECTRES**
- **RMN ^1H (tableau 2A)**

Nous exposons dans ce qui suit une analyse détaillée en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton des produits de départ **2**, qui sont des substances connues, dans le seul but de faciliter la compréhension et le suivi des commentaires relatifs à l'analyse spectroscopique des différents produits préparés (**Tableau 2A**).



- **Tableau 2A : Données des RMN ^1H (j Hz, δ ppm) en DMSO- d_6 des composés 5-nitro-2-chloro alkylbenzylamines (**2a-j**).**

Entré	NH $_2^+$	H6	H4	H3	CH $_2$	R
2a	--	8.13 (d, $J=2$, 1H)	8.36 (dd, $J=8.8$ $J=2$, 1H)	7.75 (d, $J=8.8$, 1H)	4.34 (s, 2H)	--
2b	9.83 (s, 2H)	8.74 (d, $J=2$, 1H)	8.26 (dd, $J=8.8$ $J=2$, 1H)	7.80 (d, $J=8.8$, 1H)	4.34 (s, 2H)	2.63 (s, 3H, CH $_3$)
2c	9.95 (s, 2H)	8.74 (d, $J=2.4$, 1H)	8.26 (dd, $J=8.8$, $J=2.4$ 1H)	7.79 (d, $J=8.8$, 1H)	4.34 (s, 2H)	0.98 (t, 3H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) 1.78-1.81 (m, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) 2.92 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$,)
2d	10.7 (s, 2H)	8.8 (d, $J=2.4$, 1H)	8.27 (dd, $J=8.8$, $J=2.4$, 1H)	7.78 (d, $J=8.8$, 1H)	4.39 (s, 2H)	3.19 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$) 3.37 (s, 3H, CH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$) 3.74 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, CH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$)
2e	10.41 (s, 2H)	8.78 (d, $J=2$, 1H)	8.24 (dd, $J=8.8$, $J=2$, 1H)	7.76 (d, $J=8.8$, 1H)	4.34 (s, 2H)	2.25 (s, 2H, CH $_2$ Ar) 7.40-7.46 (m, 5H, H $_{Ar}$)

2f	9.89 (s, 2H)	8.78 (d, $J=2.4$, 1H)	8.24 (dd, $J= 8.8$, $J= 2.4$, 1H)	7.78 (d, $J = 8.8$, 1H)	4.36 (s, 2H)	3.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ Ar) 3.19 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ Ar) 7.28-7.31 (m, 5H, H _{Ar})
2g	9.83 (s, 2H)	8.79 d, $J=2$, 1H)	8.30 (dd, $J= 7.4$, $J= 2$, 1H)	7.88 (d, $J = 7.4$, 1H)	4.38 (t, 2H)	0.9 (, 3H, CH ₃) 1.29-1.33 (m, 6H, 3CH ₂) 1.73 (q, 2H, CH ₂) 3.66 (q, 2H, CH ₂)
2h	--	8.63 (d, $J=2$, 1H)	8.24 (dd, $J= 7.4$, $J= 2$, 1H)	7.83 (d, $J = 7.4$, 1H)	4.13 (s, 2H)	1.23 (s, 6H, 2CH ₃) 4.45 (s _L , 2H, NH, CHCH ₃)
2i	9.55 (s, 2H)	8.80 (d, $J=2$, 1H)	8.31 (dd, $J= 7.4$, $J= 2$, 1H)	7.89 (d, $J = 7.4$, 1H)	4.37 (s, 2H)	1.32 (t, 3H, CH ₃) 1.35 (q, 2H, CH ₂ CH ₃) 1.56 (d, 3H, CH ₂ CH ₃) 1.95-1.96 (m, 1H, CH)
2j	--	8.41 (d, $J=2.4$, 1H)	8.13 (dd, $J= 8.8$, $J= 2$, 1H)	7.73 (d, $J = 8.8$, 1H)	3.84 (s, 2H)	3.75 (s, 2H, CH ₂) 6.28 (s, 1H, H _{FURANE}) 6.38 (s, 1H, H _{FURANE}) 7.56 (s, 1H, H _{FURANE})

Les données spectroscopiques fournies par le spectre RMN 1H du 5-nitro-2-chloro alkylbenzylamine **2** sont en bon accord avec ceux rapportées par la littérature, ils montrent la présence des signaux suivants :

En général à des champs relativement forts l'observation du signal du méthylène CH₂ apparaît à 4.34-4.86 ppm sous forme d'un singulet par ailleurs les protons aromatiques apparaissent dans la zone des champs faibles.

Le proton **H3** résonne sous forme d'un doublet, $J= 7.4$ - 8.8 Hz dans la zone 7.75-7.89 ppm

Le proton **H4** apparaît sous forme d'un doublet de doublet dans la zone 8.13-8.36 ppm avec un couplage ortho $J= 7.4$ - 8.8 Hz et un couplage méta $J= 2$ - 2.4 Hz.

Le proton **H6** est attribuable à 8.13-8.80 ppm sous forme de doublet, $J= 2$ - 2.4 Hz.

Le **NH** et le proton CH du groupement isopropyle apparaît sous forme singulet large à 4.45 ppm (le composé **2j**).

Par ailleurs le **NH** des composés (**2a- k**) est sous forme sel, on observe un singulet de deux protons aux alentours de 10 ppm attribuable aux protons NH₂⁺.

2. Synthèse des dérivés 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles :

Parmi les différentes méthodes de préparation des isoquinoléines, nous nous sommes particulièrement intéressés à celle des 1,2-dihydroisoquinoléines.

Nous nous sommes inspirés notre synthèse des dérivés 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-caronitriles du travail précédent de l'équipe Yu. M. Volovenko ⁷¹ qui est la synthèse des 3-amimo-1,2-dihydroisoquinolones entre le 5-nitro-2-chlorobenzamide et le méthylène activé 2-cyanométhyle et ses dérivés dont le méthylbenzoimidazole, la quinoléine, le benzothiazole et le 4-méthylthiazole (Schéma 1.69).

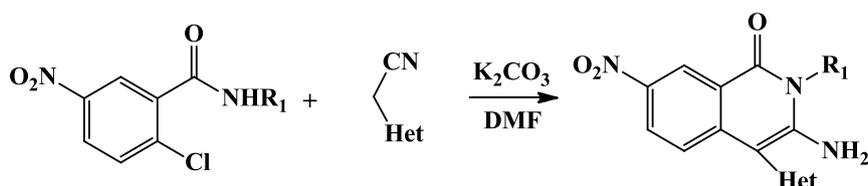


Schéma 1.69

Dans notre synthèse, nous avons soumis 2-choloro-5-nitroalkylbenzylamine chlorohydrate et le malononitrile sous l'action du K_2CO_3 à reflux dans le DMF. Les composés (3a-p) sont obtenus avec des rendements qui varient entre 40-86 % en produits purs. La réaction est illustrée dans le schéma (Schéma 1.70) et le tableau ci-dessous (tableau 1B) regroupe l'ensemble des résultats obtenus.

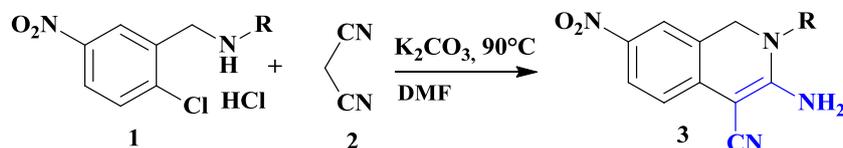
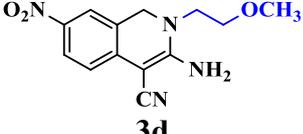
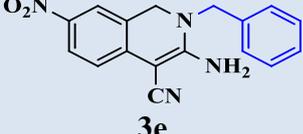
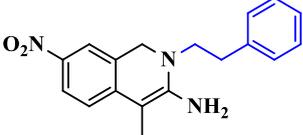
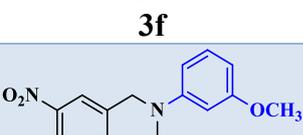
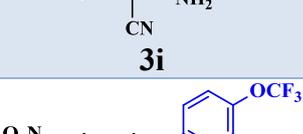
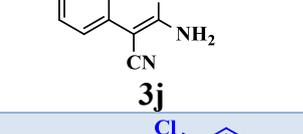
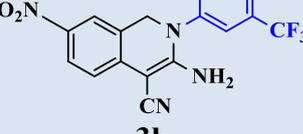
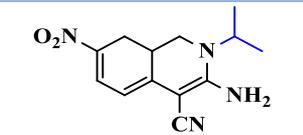
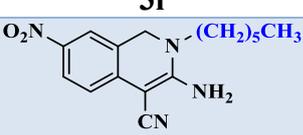


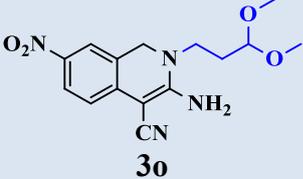
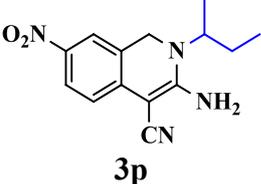
Schéma 1.70

Il est à noter que tous les rendements des dérivés 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles synthétisés sont calculés après recristallisation.

- **Tableau 1B** : Propriétés physiques et rendements des composés (3a-p).

Entrée	substituants	Produits	Temps (min)	T°f(°C)	Rdt (%)
1	-H	 3a	30	200-201	54
2	-CH ₃	 3b	45	244-246	81

3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	 3c	75	207-209	48
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	 3d	90	218-220	46
5	$-\text{CH}_2-\text{Ph}$	 3e	110	110-111	66
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$	 3f	130	185-187	59
7	$3-\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	 3i	120	196-198	70
8	$4-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	 3j	150	230-232	86
9	$2-\text{Cl}, 5-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_3-$	 3k	180	178-179	88
10	$-\text{CH}- (\text{CH}_3)_2$	 3l	135	220-221	40
11	$-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	 3m	190	226-227	65
12	$-\text{CH}_2-\text{furyle}$	 3n	60	175-176	60

13	-CH ₂ -CH ₂ -CH-(OCH ₃) ₂	 <p style="text-align: center;">3o</p>	100	170-171	50
14	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃	 <p style="text-align: center;">3p</p>	70	174-175	40

L'examen du tableau montre que les 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines préparés à partir des 2-chloro-5-nitrobenzylaldéhyde et diverses amines aromatiques (entrées 5,6,7,8,9) réagissent plus lentement que les amines aliphatiques, et fournit de très bons rendements .

-les amines aromatiques telles l'éthylbenzylamine et le benzylamine ont réagi avec le 2-chloro-5-nitrobenzylaldéhyde puis le malononitrile pour conduire aux composés **3e** et **3f** avec des rendements de 66 et 59% respectivement, Les amines aromatiques portant des groupes donateurs d'électrons tels que le 4-trifluorométhoxy, 3-méthoxy, sont également tolérés par les conditions réactionnelles, les produits **3i**, **3j** issus de leurs cyclisation ont été isolés avec des rendements élevés (70 et 86 %).

-l'amine aromatique disubstituée par 2-chloro-5-trifluorométhyl (**3k**), réagi avec 2-chloro-5-nitrobenzylaldéhyde puis le malononitrile a donné le produit désiré avec un excellent rendement 88%.

-De bons rendements ont également été obtenus pour l'amine hétérocyclique furan-3-ylméthylamine (**3m**).

-Toutefois, les amines aliphatiques telles ammanniac, propanamine, 2-méthoxyéthylamine, isopropanamine, sec-bytanamine, hexanamine, 3,3-diméthoxypropanamine réagissent avec le 2-chloro-5-nitrobenzylaldéhyde puis le malononitrile ont donné les produits (**3a**, **3c**, **3d**, **3l**, **3n**, **3o**, **3p**) de rendements moyens varie entre (40-65 %).

Enfin, Il est important de noter que cette réaction n'était pas efficace en utilisant des acides aminés, et les amino-alcools et certains hétérocycles à base de l'azote.

3. Mécanisme réactionnel de dérivés 3-amino-2alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile

Dans ce qui suit nous proposons un mécanisme réactionnel possible pour la réaction de cyclisation intramoléculaire entre la 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamine et le malononitrile

aromatique en présence du K_2CO_3 . La séquence réactionnelle proposée se passe selon l'ordre suivant :

D'abord, le nucléophile (2), obtenu par l'action de la base K_2CO_3 sur le malononitrile substitué en premier lieu le chlore (1) suivi par l'élimination de l'acide chlorhydrique, l'intermédiaire (3) s'est formé, lui-même subit une cyclisation intramoléculaire en conduisant à la formation d'une imine « exo-cyclique » (4) qui se tautomérise en 3-amino-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile **3a-p** (Schéma 1.71).

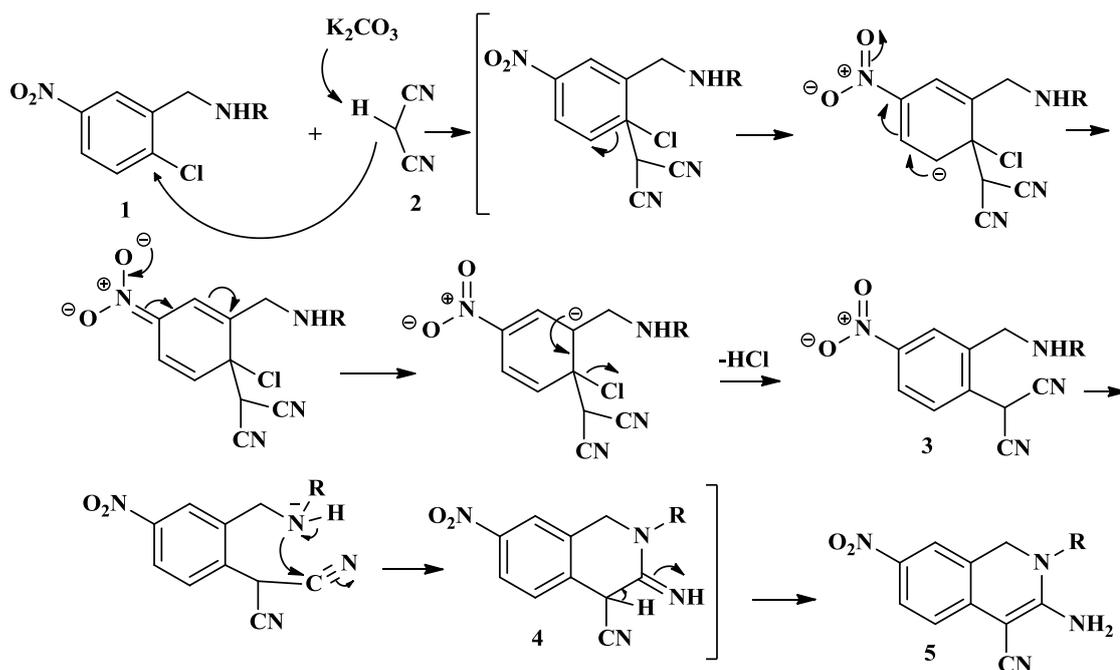


Schéma 1.71

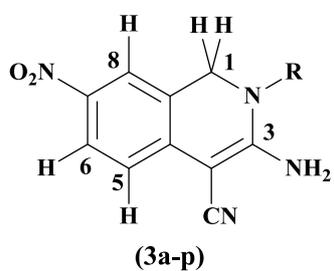
4. ETUDE SPECTRALE

Les composés **3a-p** obtenus, ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques (RMN 1H , RMN ^{13}C , IR, SM) ont été confirmés.

- INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES
- INFRA-ROUGE (IR)

Les spectres infra-rouge des 3-amino-2alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles sont généralement caractérisés par les bandes d'absorption suivantes : deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau 1,2-dihydroisoquinoléine : une bande d'absorption de N-H (cm^{-1}) = [3471, 3347] cm^{-1} et une deuxième bande vers [3369, 3311] cm^{-1} , La bande d'absorption vers 2191 cm^{-1} est caractéristique à la fonction nitrile CN. Le groupe NO_2 a été caractérisé par deux bandes, à 1542-1481 cm^{-1} , et 1333-1290 cm^{-1} .

- EN RMN ^1H (Tableau 2B)
- **Tableau 2B** : Données des RMN ^1H (j Hz, δ ppm) des 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles (**3a-p**).



Entrée	H ₈	H ₆	H ₅	NH ₂	C1H ₂	R
3a	7.79 s, 1H	7.91, d, J=9.2, 1H	6.89, d, J=9.2, 1H	6.68, s, 2H	3.20, s, 2H	6.95 (s, 1H, NH)
3b	7.77 s, 1H	7.91, d, J=8.4, 1H	6.87, d, J=8.4, 1H	6.98, s, 2H	3.2, s, 2H	3.03 (s, 3H, -CH ₃)
3c	7.75 s, 1H	7.90 d, J=8.4, 1H	6.91, d, J=8.4, 1H	6.71, s, 2H	4.41, s, 2H	0.94 (t, 3H, J=7.2, -CH ₃) 3.34 (t, 2H, J=7.2, -CH ₂ -CH ₂ CH ₃) 1.64 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
3d	7.78 s, 1H	7.92, d, J=8.8, 1H	6.87-6.89, m, 3H		4.49, s, 2H	3.33 (s, 3H, CH ₂ -CH ₂ OCH ₃) 3.54 (t, J=4.8, 2H, CH ₂ -CH ₂ OCH ₃) 3.60 (t, J=4.8, 2H, CH ₂ -CH ₂ OCH ₃)
3e	7.72 s, 1H	7.92, d, J=8.8, 1H	6.91, d, J=8.8, 1H	7.15, s, 2H	4.41, s, 2H	4.69, s, 2H, -CH ₂ , 7.25-7.29 (m, 3H, H _{Ar}) 7.33-6.39 (m, 2H, H _{Ar})
3f	7.64 s, 1H	7.89, d, J=8, 1H	6.91, d, J=8, 1H	6.77, s, 2H	4.34, s, 2H	7.15-7.25 (m, 5H, H _{Ar}), 3.65 (t, J=7.2, 2H, CH ₂ CH ₂ Ar) 2.90 (t, J=7.2, 2H, -CH ₂ CH ₂ Ar)
3i	7.85 s, 1H	7.98, d, J=8.4, 1H	7.01, d, J=8.4, 1H	6.60 s, 2H	4.77, s, 2H	3.80 (t, 3H, -OCH ₃), 6.90 (m, 3H, H _{Ar}) 7.37 (t, J=7.6, 1H, H _{Ar})
3j	7.87 s, 1H	8.01, d, J=8.4, 1H	7.04, d, J=8.4, 1H	6.87 s, 2H	4.78, s, 2H	7.38 (d, J=8.4, 2H, H _{Ar}) 7.47 (d, J=8.4, 2H, H _{Ar})
3k	7.87 s, 1H	8.01, d, J=8.8, 1H	7.05, d, J=8.8, 1H	6.87 s, 2H	4.78, d, J=14, 1H 4.67, d, J=14, 1H	7.72 (d, J=8.4, 1H, H _{Ar}) 7.79 (d, J=8.4, 1H, H _{Ar}), 7.83 (s, 1H, H _{Ar})
3l	7.01, m, 2H		6.87, d, J=9.4, 1H	7.16, s, 2H	4.30, s, 2H	1.17-1.29 (d, 6H, CH-(CH ₃) ₂), 4.33 (m, 1H, CH-(CH ₃) ₂)
3m	7.87 s, 1H	8.01, dd, J=8.8, J=2, 1H	7.04, d, J=8.8, 1H	6.87, s, 2H	4.67, s, 2H	6.91 (d, J=2, 1H, CH _{FURANE}), 6.44-6.49 (m, 2H, 2CH _{FURANE}) 4.45 (s, CH ₂ , 2H)
3n	8.01 s, 1H	7.92, d, J=8.8, 1H	6.91, d, J=8.8, 1H	7.05, s, 2H	4.49, s, 2H	4.60 (t, 1H, (CH ₂) ₂ CH(OCH ₃) ₂) 3.55 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃) ₂) 3.26 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃) ₂) 3.36 (s, 6H, (CH ₂) ₂ CH(OCH ₃) ₂)
3o	8.73-8.75, m, 2H		6.91, d, J=7.4, 1H	7.13, s, 2H	4.37, s, 2H	0.83 (t, 3H, CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃), 1.24 (d, 3H, CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃) 1.67 (m, 2H, CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃), 4.08 (m, 1H, CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃)
3p	8.30, m, 2H		6.92, d, J=7.4, 1H	7.13, s, 2H	4.08, s, 2H	0.78 (t, 3H, -(CH ₂) ₅ -CH ₃) 1.15-1.24 (m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃) 1.48-1.78 (m, 2H, CH ₂ -(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃) 4.19-4.37 (m, 2H, 2H, CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃)

Le squelette 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile

La partie commune à tous les composés synthétisés est ainsi identifiée :

Les protons benzéniques caractérisés par :

Le proton **H6** est détectable à 7.74-8.30 ppm sous forme d'un doublet avec un couplage ortho environ de 8-9 ppm, parfois on observe un doublet de doublet correspondant au proton H6 du composé **3m** est dû au couplage méta $J= 2$ Hz, et couplage para $J= 8.8$ Hz.

Le proton **H8** apparaît vers 7.64-8.30 ppm sous forme d'un singulet.

Le proton **H5** résonne sous forme de doublet avec un couplage ortho $J= 8-9$ Hz à 6.87-7.03 ppm.

La fonction amine **NH₂**, ces protons apparaissent sous forme singulet à 6.68-7.15 ppm.

Un singulet d'intégration 2H résonne à 4.00-4.78 ppm est attribuable au méthylène **C1H₂**.

En ce qui concerne, le fragment amine tertiaire, dont le groupe se différencie d'un composé à un autre, son identification, se fait comme suite :

*La partie alkyle***Le composé 3a**

Un singulet à 6.95 ppm est attribuable au groupe N-H.

Le composé 3b

L'alkyle méthyle est identifié à 3.03 ppm sous forme singulet.

Le composé 3c

L'alkyle propyle est caractérisé par 3 signaux :

Le triplet, $J= 7.2$ Hz à 0.94 ppm, un multiplet à 1.64 ppm et un triplet, $J= 7.2$ Hz attribuable, respectivement au méthylène et au groupement méthyle qui compose le groupement propyle

Le composé 3d

Le méthoxy d'éthyle est caractérisé par trois signaux :

Le méthoxy, son signal apparaît sous forme singulet à 3.33 ppm.

Les triplets, $J= 4.8$ Hz à 3.54 ppm et 3.60 ppm sont attribuable respectivement aux méthylènes du groupe méthoxy d'éthyle

Le composé 3e

Par ailleurs, le groupement benzyle est caractérisé :

Le signal d'intégration 2H correspondant au méthylène CH₂ résonne sous forme singulet à 4.69 ppm.

Deux multiplets, résonnent à 7.33-7.39 et 7.25-7.29 ppm, attribuables respectivement du H_{2'}, H_{6'} et H_{3'}, H_{4'}, H_{5'} du noyau benzénique.

Le composé 3f

En ce qui concerne le groupement éthyl phényle est identifié comme suit :

Un multiplet de 5H protons à 7.15-7.25 ppm, attribuable au noyau benzénique.

Deux triplets, $J = 7.2$ Hz résonnant à 3.65 et 2.90 ppm caractérisent respectivement les 2 méthylènes du groupe éthyle.

Le composé 3i

Le groupement 3-méthoxyphényle est caractérisé par les signaux suivants :

Un triplet, $J = 7.6$ Hz à 7.97 ppm est attribuable au proton $H_{5'}$.

Les protons $H_{2'}$, $H_{4'}$, $H_{6'}$ sous forme de multiplets à 6.9 ppm.

Le groupe méthoxy résonne sous forme singulet à 3.8 ppm.

Le composé 3j

La partie spectrale du groupement 4-trifluorométhoxyphényle fait apparaître un système de spin de type AB dû à la substitution en para caractérisent les protons $H_{2'}$, $H_{6'}$ et $H_{3'}$, $H_{5'}$ apparaissent sous forme de doublets, $J = 8.4$ Hz respectivement à 7.38 et 7.47 ppm.

Le composé 3k

Le groupement 2-chloro-5-trifluorométhylphényle, ces signaux sont caractérisés par :

Le proton $H_{6'}$ résonne sous forme singulets à 7.83 ppm.

Deux doublets, $J = 8.4$ Hz résonnant à 7.72 et 7.79 ppm, attribuable respectivement

Aux protons $H_{4'}$, $H_{3'}$.

Le composé 3l

L'isopropyle est élucidé par :

Un doublet résonnant à 1.17-1.19 ppm est attribuable au méthyle $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$.

Le multiplet, à 4.33 ppm est attribuable au proton $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$.

Le composé 3m

Les protons de l'hétérocycle méthylfurane sont distingués :

Le singulet du groupe méthylène CH_2 -furane résonne à 4.45 ppm.

Les protons $H_{4''}$, $H_{5''}$ résonnant sous forme de multiplet à 6.44-6.49 ppm.

Le doublet, $J = 2$ Hz à 6.9 ppm est attribuable au proton $H_{3''}$ (furane).

Le composé 3n

La partie 3,3-méthoxypropyle est caractérisée par 4 signaux répartis comme suit :

Le triplet, à 4.66 ppm caractérisant le proton $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{OCH}_3)_2$.

Le triplet, $J = 8.9$ Hz à 3.55 ppm est attribuable méthylène $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{OCH}_3)_2$.

Les protons du groupe méthoxy résonnent sous forme singulet à 3.36 ppm.

Le triplet, $J = 8.9$ Hz à 3.26 ppm est attribuable au méthylène $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{OCH}_3)_2$

Le composé 3o

Le groupe sec-butyle est caractérisé par

Le proton $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, dont le signal apparaît sous forme multiplet à 4.08 ppm.

Le multiplet, à 1.67 ppm est attribuable au méthylène $\text{CH}_3\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$

Le doublet, à 1.24 ppm ni autre que le signal du méthyle $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3$.

Le triplet, $J = 11.4$ Hz à 0.83 ppm attribué au méthyle $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$.

Le composé 3p

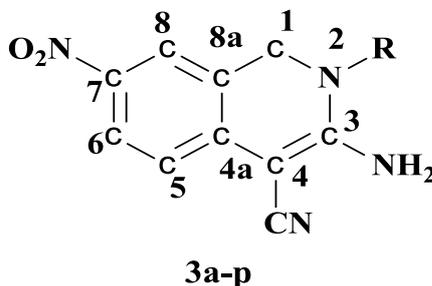
En ce qui concerne le groupe hexyle son étude spectrale RMN ^1H montre :

Un ensemble de multiplets résonnant à 1.15-4.37 ppm correspondant aux méthylènes

$(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5$ de l'hexyle.

Le triplet, son signal apparaît à 0.83 ppm du groupe méthyle $\underline{\text{C}}\text{H}_3$.

- **EN RMN ^{13}C (Tableau 2c)**
- **Tableau 2C** : Données des RMN ^{13}C (j Hz, δ ppm) Des 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile.
- **3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile**



Entrée	<u>C</u> -NH ₂	<u>C</u> =NO ₂	<u>CN</u>	<u>C</u> -CN	<u>C</u> H ₂	C _{4a}	C ₆	C ₈	C ₅	C _{8a}	C(R)
3a	159.8	143.2	124.4	59.6	42.5	140.7	123.5	121	117.8	119.7	--
3b	159.2	142.9	124.1	60.8	52.9	140.6	122.5	120.6	117.6	120	37.21
3c	158.3	143.1	124.1	61.1	50.9	140.7	130.5	122.6	117.5	120	20.2, 11
3d	158.7	142.8	124	61.1	52	140.8	122.9	120.5	117.6	119.9	49.7, 70.6, 58.8.
3e	158.6	142.7	124.1	61.3	52.4	140.9	122.6	120.6	117.7	119.9	50.9, Ar (135.9, 128.9, 127.5)
3f	158.2	142.9	124	61.7	51.3	140.8	122.7	120.5	118	120	33.1, 51, Ar (126.5, 128.4, 128.8, 129.2, 130.8, 138.5.
3i	158.7	142.4	124.6	61.7	51.3	141.1	131	121	118.2	119.7	55.7, Ar (160.7, 131, 124.1, 118.8, 114.1, 112.6),
3j	158.5	142.5	124.5	61.7	53.1	140.6	122.9	121	118.3	119.6	Ar (147.4, 141.3, 128.9, 124.26, 122.9-120.4 <i>J_{CF}</i> = 257)
3k	158.5	142.6	124.9	61.7	53.1	139.9	132.5	122.8	118.7	121.2	Ar (141.6, 130.6 (² <i>J_{CF}</i> = 35), 128.7, 124.4, 121.2, 118.8 (<i>J_{CF}</i> = 240)),
3l	158.4	143.5	124.5	61.8	47.2	140.5	123.7	120.9	117.3	120.5	19.91, 24.56
3m	158.6	142.8	124.6	61.1	50.5	140.7	123.2	120.8	117.7	120.1	45.4, Furane (149.4, 143.7, 110.9, 109.6)
3n	158.8	143.8	124.3	61.4	53.6	140.7	123.6	120.7	117.6	120.2	102.5, 51.8, 51.4, 55.2
3o	158.9	143.5	124.5	61.8	53.1	140.6	123.6	120.8	117.3	120.5	43, 26.6, 18.2, 11.
3p	158.2	143.6	124.6	58.2	49.2	130.8	123.4	120.8	117.3	120.5	49.1, 26.8, 26.7, 25.9, 22.5, 14.2.

Le squelette 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbanitrile

Le squelette 1,2-dihydroisoquinoléine, comme à tous les composés est caractérisé par 10 signaux répartis comme suit :

Le signal du groupe C1H₂ apparaît dans la zone à 42.6-50.9 ppm.

Le carbone C₄ résonne à 58.2- 61.8 ppm, ainsi le groupe nitrile apparaît à 124 ppm.

Le carbone C₃ (porteur du groupe NH₂) résonne à 158.2-.159.2 ppm.

Le carbone C₇ (porteur du groupe NO₂) résonne à 142.4-143.2 ppm.

Le carbone C_{4a} hybridé sp² de la jonction **a** résonne à 140-141 ppm.

Le carbone C_{8a} hybridé sp² de la jonction **a** apparaît à 120 ppm.

Les pics du carbone C₅, C₆, C₈ du noyau 1,2-dihydroisoquinoléine résonnent respectivement environ 117-118 et 123-131 et 120-122 ppm.

Le composé 3b

Le composé **3b** est caractérisé par le signal N-CH₃ à 37.2 ppm.

Le composé 3c

Les signaux des carbones du groupe propyle, apparaît comme suit :

Le carbone C_{2'} du méthylène apparaît à 20.2 ppm.

Le signal à 11 ppm est attribuable au groupe méthyle C_{3'}.

Le composé 3d

Le méthoxy, son signal apparaît à 70.6 ppm

Le méthylène -CH₂-CH₂-OCH₃ résonne à 58.82 ppm et l'autre signal à 49.7 ppm.

Le composé 3e

Les carbones aromatiques du benzyle sont

Le carbone C_{1'} résonne à 135.9 ppm.

Les carbones C_{2'}, C_{6'} apparaissent à 128.85 ppm par ailleurs le signal sort à 127.5 ppm est attribué aux carbones C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}.

Le signal à 50.9 ppm caractérise le méthylène du benzyle CH₂-Ph.

Le composé 3f

Par ailleurs l'éthylphényle est caractérisé par 9 signaux répartis comme suit :

En ce qui concerne les carbones du noyau benzénique on note

Le signal à 138.5 est attribuable au carbone C_{1'}.

Le carbone C_{4'} apparaît à 130.8 ppm.

Les signaux à 129.2, 128.8, 126.2 sont attribués respectivement aux carbones C_{3'}, C_{6'}, C_{4'}.

Les signaux caractérisant le groupe éthyle apparaissent respectivement à 33.1 et 51 ppm.

Le composé 3i

Le groupe méthoxyphényle est caractérisés par :

Les carbones quaternaires (sp²) C_{3'} et C_{1'} résonnent respectivement à 160.65 et 131.02 ppm.

Les carbones tertiaires CH apparaissant à 124.1, 114.1, 112.6 ppm sont attribués respectivement à C_{6'}, C_{5'}, C_{4'}.

Le méthyle du substituant 4-méthoxy son signal résonne à 55.7 ppm.

Le composé 3j

Les signaux du groupe 4-trifluorométhoxyphényl sont :

Les carbones C_{3'}, C_{5'} et C_{2'}, C_{6'} résonnent respectivement à 124.2 et 128.9 ppm

Le carbone C_{1'} résonné à 147.4 ppm.

Le carbone C_{4'} résonne à 141.3 ppm.

Le signal du substituant 4-trifluoromthoxy (OCF₃) apparait à ppm sous forme singulet ($J_{CF} = 257$ Hz).

Le composé 3k

En ce qui concerne le noyau benzénique, les carbones sp² quaternaires C_{1'}, C_{2'}, C_{5'} résonnent respectivement à 141.5, 137.2, 130.6 ppm, par ailleurs les CH benzénique C_{4'}, C_{3'}, C_{6'} leurs signaux apparaissant à 128.7, 127.6, 124.4 ppm.

Le carbone du groupe CF₃ apparait à 118.8 ppm ($J_{CF} = 240$ Hz) sous forme singulet.

Le composé 3l

Les signaux des carbones du groupement isopropyle sont comme suit :

Le carbone hybridé sp² lié à l'atome azote N-CH résonne à 24.6 ppm.

Le signal à 19.9 ppm caractérise les deux méthyles -(CH₃)₂ du groupe isopropyle.

Le composé 3m

Le radical méthylfuryle, est détecté par les signaux :

Les signaux à 149.4, 143.7 ppm sont attribuable respectivement aux carbones (sp²) C_{2''}, C_{5''}.

Les carbones hybridés sp² C_{3''}, C_{4''} apparaissent respectivement à 109.6, 110.9 ppm.

Par ailleurs le méthylène (CH₂-furano) résonne à 45.4 ppm.

Le composé 3n

On distingue 4 signaux désignent le groupe 3,3-méthoxypropyle. Ainsi le carbone CH(OCH₃)₂ résonne à 102.4 ppm.

Par ailleurs le méthoxy -(OCH₃)₂, leur signal apparait à 55.2 ppm.

Les signaux résonnent respectivement à 51.4, 51.7 ppm sont attribuables aux méthylènes C_{4'}, C_{3'}.

Le composé 3o

Les signaux qui désignent l'alkyle sec-butyle sont :

Le carbone C_{2'} résonne à 43 ppm.

Les carbones C_{4'}, C_{1'} apparaissent respectivement à 18.2, 11 ppm.

Le carbone du méthylène C_{3'} son signal se distingue à 26.2 ppm.

Le composé 3p

Le groupe hexyle, leur signaux apparaissant à :

Le carbone C_{1'} résonne à 14.26 ppm est attribué au méthyle C_{1'}.

Les méthylènes C_{6'}, C_{3'}, C_{5'}, C_{4'}, C_{2'}, résonnent respectivement à 49.1, 26.8, 26.7, 25.4, 22.9 ppm.

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) des composés 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile sont en bon accord avec les structure proposées, Pour confirmer les structures des composés (3a-3p) obtenus nous l'avons soumis à une analyse par diffraction des Rayons X, la molécule 3-amino-2-éthylphényl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (**3f**).

5. Description de la structure

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du la molécule 3-amino-2-éthylphényl-7nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (**3f**), contient un noyau 1,2-dihydroisoquinoléine lié en position 2 par un groupement éthylphényle et porteur en position 3 la fonction amine et en position 7 la fonction nitro, et en position 4 la fonction nitrile comme le montre la figure suivante :

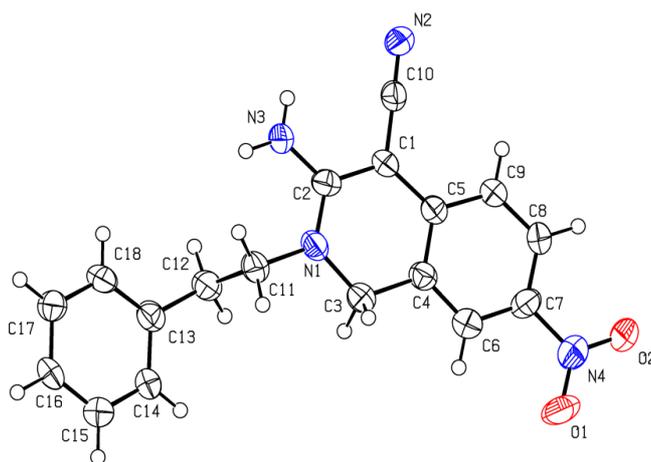


Figure 1.22 : ORTEP du composé **3f**

EVALUATION DE L'ACTIVITE
ANTIMICROBIENNE

B. Evaluation de l'activité antibactérienne

Les infections bactériennes étaient depuis l'antiquité la cause principale de mortalité (cholera, peste, tuberculose), mais depuis 1928 le monde a changé, en trouvant une arme contre ces bactéries, un antibiotique sécrété par *Penicillium notatum* nommé pénicilline. Croyant, que le problème de ces infections était définitivement, résolu, jusqu'au 1947, où les premiers cas de résistance au traitement à la pénicilline par des staphylocoques furent remarqués. Cependant, ce phénomène n'a pas suscité beaucoup d'importance à l'époque. ⁸⁹

En 1999 aux USA, le premier cas de résistance totale aux 12 grandes familles d'antibiotiques a été découvert. La situation est particulièrement grave dans les hôpitaux nord-américains, où, selon la Food and Drug Administration, 20% des cas d'infections nosocomiales sont dus à des bactéries multi-résistantes. ⁹⁰ Depuis, les scientifiques ne cessent de rechercher des armes plus puissantes, utilisant ainsi différentes méthodes pour trouver d'autres solutions thérapeutiques. En effet, ces dernières années sont marquées par une augmentation inquiétante de la multi-résistance des bactéries pathogènes. La résurgence de maladies infectieuses et l'émergence de nouveaux pathogènes que l'on croyait parfaitement maîtrisées dans les pays en voie de développement sont réapparues. Ces constats expliquent l'urgence de disposer de nouvelles molécules antibiotiques.

L'utilisation de certains extraits de plantes pour la conservation des aliments, le traitement de plaies diverses...etc., est une pratique très ancienne et connue des civilisations égyptienne, grecque, chinoise, indienne, amérindienne, arabe..... Sans comprendre le mécanisme par lequel ces remèdes naturels agissent, bons nombres d'entre eux ont gardé leur application jusqu'à nos jours. ⁹¹

Les produits de synthèse dernièrement sont de plus en plus efficaces et possèdent un pouvoir antimicrobien démontré. Le mécanisme par lequel ces antimicrobiens agissent a été établi, et a permis de les classer suivant leurs sites d'action. Cette action sur les bactéries peut avoir lieu sur la paroi, sur la membrane, sur la synthèse d'acides nucléiques, sur la fonction des ribosomes ou sur les métabolites ^{92,93}. Ces dernières années certains agents pathogènes ont développées des phénomènes de résistance aux médicaments actuels induisant ainsi l'apparition de maladies

⁸⁹ F. Lombard, *la course de vitesse ente les antibiotiques et les bactéries pathogènes résistantes : analyse et discussion de quelques pistes*. **2005**.

⁹⁰ M. Loeb A Schot, F. Lombard, *la course de vitesse entre les antibiotiques et les bactéries pathogènes résistantes : analyse et discussion de quelques pistes*, **2004**, 431,892-893.

⁹¹ H. C. Neu, *Med. Clin. N. Am.* **1988**, 72, 555-566.

⁹² M. Ghannoun, B. L. Rice, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, 12, 501-517.

⁹³ V. Lorian, *Antibiotics in laboratory medicine*, 5th Ed. Eds. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. **2005**, 155-225.

nouvelles. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la recherche de molécules nouvelles à activité thérapeutique potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs.⁹⁴

1. Méthode de détermination de l'activité antibactérienne :

L'examen des données bibliographiques fait apparaître d'emblée la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne. Le choix de la méthode est conditionné par l'insolubilité des composés dans les milieux aqueux, leur volatilité, et la nécessité de les tester à des faibles concentrations.

1.1. Méthode de micro-atmosphère :

Cette technique consiste à cultiver les microorganismes à tester dans les boîtes de pétri sur milieu de culture approprié. La différence réside principalement dans la position du disque qui est déposé au centre du couvercle de la boîte de pétri, renversée après fixation de l'huile essentielle sur le disque. Celui-ci n'est donc pas en contact avec le milieu gélosé. L'huile s'évapore dans l'atmosphère de la boîte, elle peut exercer son effet inhibiteur sur les microorganismes testés.⁹⁵

1.2. Aromatogramme (Méthode de diffusion en milieu gélosé) :

L'aromatogramme est basé sur une technique utilisée en bactériologie médicale appelé antibiogramme ou les méthodes de disque ou par diffusion en milieu gélosé. La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différentes substances à tester, puis déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la souche microbienne à étudier. Après incubation, les colonies se développent à la surface de la gélose laissant des zones vierges autour des disques appelée zone d'inhibition. Plus le diamètre de la zone d'inhibition est grand, plus la souche est sensible à la substance testée, plus il est petit plus la souche microbienne est résistante. On peut exprimer cette activité soit en indiquant directement le diamètre de la zone d'inhibition en millimètre, soit en traduisant en croix le degré d'activité⁹⁶ Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour des produits présentant une bonne diffusion en milieu solide.

⁹⁴ M. C. Pibiri, *Thèse Doctorale : Assainissement microbiologique de l'air et des systèmes de ventilation moyen d'huile essentiels*, **2005**.

⁹⁵ S. G. Deans, G. Ritchie, *Int. J. Food Microbiol.* **1987**, 5, 162-180.

⁹⁶ S. M. Tharib, S. O. Gnan, G. B. A. Veitch, *J. Food. Prot.* **1988**, 48, 681-686.

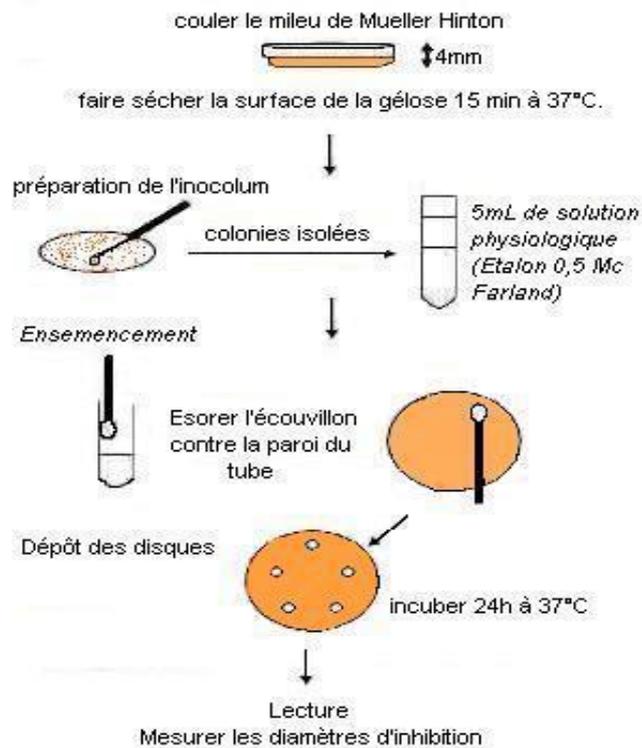


Figure 1.23 : Illustration schématique de la méthode de diffusion sur boîte Pétri

1.3. Méthode de diffusion en puits :

Méthode proposée par COOPER et WOODMAN en 1946 et reprise par SHROEDERS⁹⁷ et MESSING en 1949. Elle assure une diffusion radiale des composés synthétiques à partir des puits en donnant une zone d'inhibition claire facilement mesurable, la méthode consiste à découper un tour circulaire dans la gélose y verser une solution de composé désiré de concentration connue. Le composé diffuse radialement en donnant une zone d'inhibition circulaire à la surface de la gélose préalablement ensemencée avec la suspension bactérienne.

⁹⁷. L. Minor, M. Veron., *Escherichia coli*. In : *Bactériologie médicale*, 2ème édition. Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1989, 395-406.

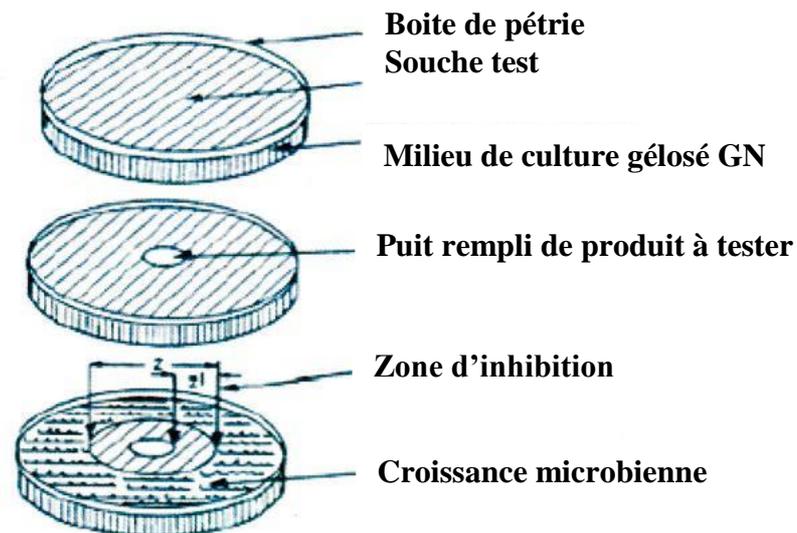


Figure 24 : Illustration de la méthode des puits

Dans le présent travail, Les essais de détermination de l'activité antimicrobienne ont été réalisés selon la méthode de diffusion en puits en raison de sa simplicité et son efficacité pour tester la sensibilité des bactéries.

2. Matériel et méthodes :

L'étude de l'activité antibactérienne a été réalisée au laboratoire de Mycologie de Biotechnologie et de l'activité Microbienne (LaMyBAM).

2.1. Bactéries test :

Les souches bactériennes choisies pour cette étude sont des bactéries pathogènes (Tableau 1).

• Tableau 1 : Bactéries test

Bactéries	GRAM négatif	<i>Escherichia coli</i> (ATTC-25922)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Klebseilla pneumoniaes</i> (ATCC-700603)
	GRAM positif	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATTC-25923)
		<i>Bacillus sp</i>
		--

✚ *Escherichia coli*

Ce sont des Entérobactéries, Le genre *Escherichia*⁹⁸ comprend cinq espèces. Les *E. coli* sont des hôtes normaux du tube digestif, de la partie distale de l'iléon et du colon de l'homme et

⁹⁸ P. Nordmann, G. Cuzon, T. Naas, *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis.* **2009**, 9, 36-228.

de la plupart des animaux. *E. coli* n'existe pas dans le sol et l'eau. Sa présence est un indicateur de contamination fécale dont 70% des souches sont mobiles. Certains antigènes peuvent vraisemblablement donner à *E. coli* commensaux des potentialités pathogènes, c'est le cas d'antigène K polysaccharidique composé d'acide sialique. Les *E. coli* sont les bactéries le plus souvent en cause dans les infections fréquentes de l'arbre urinaire. Dans la vaste population d'*E. coli* commensaux du tube digestif, possède des caractères qui les rendent aptes à coloniser la muqueuse de l'arbre urinaire sans être entraîné par le flot des urines et à résister aux moyens de défense de l'organisme. L'infection à partir des *E. coli* parfois survient après pose d'une sonde qui introduit les contaminants dans la vessie. Les *E. coli* uropathogènes possèdent l'adhésine qui leur permet de se multiplier sur les cellules épithéliales de l'arbre urinaire. Dans d'autre cas on constate un pouvoir antero-pathogène chez le nourrisson.

Staphylococcus aureus

Les staphylocoques sont des cocci gram positif, d'environ 0,8 à 1 micromètre de diamètre. Se divisent selon plusieurs plans dans l'espace de façon à former des amas irréguliers. Les staphylocoques ne sporulent pas mais sont résistants à la dessiccation. Ils sont largement présents dans les poussières dispersées dans l'air et les surfaces. En pathologie humaine, deux espèces sont importantes, *Staphylococcus epidermidis*, une espèce non pigmentée retrouvée sur la peau et les muqueuses et *Staphylococcus aureus*, une espèce pigmentée en jaune, plus fréquemment impliquée dans les infections humaines. Ces deux espèces font partie de la flore commensale normale du tractus respiratoire supérieur et de la peau. Les staphylocoques sont responsables de troubles variés : acné, furoncle, impétigo, pneumonie, ostéomyélite, endocardites, méningite et arthrite. Entraînant pour la plupart la formation de pus ces infections sont dites : pyogènes formant de pus.⁹⁹

Bacillus sp.

Le genre *Bacillus* est très hétérogène, comprend au moins 36 espèces. Ce sont en général des bacilles unicellulaires à GRAM +, oxydase négatif, catalase positif, mobiles sauf *Bacillus anthracis*. Elles sont aérobies stricts ou anaérobies facultatives suivant les espèces et tirent leur énergie par respiration ou fermentation.¹⁰⁰

⁹⁹. Mi. Madigan, J. Martinko, Brock, *Biologie des micro-organismes 11ème édition*. 2007, 840-841.

¹⁰⁰. D. Camille. *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire*. Edition Lavoisier. 2007, 128-129.

Lorsque les conditions deviennent défavorables, les *Bacillus* sporulent et donnent des spores souvent très résistantes dans le milieu extérieur. Elles peuvent être conservées longtemps dans un endroit frais et sec. Les *Bacillus* sont chimio-hétérotrophes, saprophytes et ubiquitaires, il existe des espèces thermophiles et acidophiles. ⁹⁹

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae est le deuxième agent pathogène des voies urinaires après *E. coli* cela est probablement dû aux propriétés de résistance aux antibiotiques. Elle réside dans 40% de la voie intestinale chez l'homme et les animaux. Elle est considérée comme un agent pathogène opportuniste qui signifie que sous certaines conditions, elle cause des maladies. Ces dernières années, *Klebsiella pneumoniae* est devenue un agent pathogène important dans les infections nosocomiales (infection broncho-pulmonaires, urinaires, bactériémies, infections méningées post-traumatiques ou post-chirurgicales). ¹⁰⁰

Pseudomonas aeruginosa

Ce genre est pathogène et fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales ¹⁰¹. Les formes de pathologie qu'elle engendre sont diverses : infection de l'œil, des plaies, des brûlures, des urines, des poumons, elles sont en général à GRAM -, très robuste, naturellement très résistante aux antibiotiques et s'adaptant rapidement aux attaques médicamenteuses.

2.2. Préparation de l'inoculum :

Des suspensions de bactéries jeunes (18 heures) des souches suivantes : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, sont préparées dans un bouillon nutritif, puis incubées à 37°C pendant 24h pour avoir des cellules bactériennes à leur phase exponentielle de croissance. À partir de cette culture la suspension bactérienne est comptée par la cellule de comptage (*cellule de Thoma*) afin d'obtenir une concentration cellulaire de l'ordre 10⁶ cellules/ml.

5.2.3. Protocol expérimentale :

Un volume de 0.1 ml de chacune des suspensions bactériennes (10⁶ cellules/ml) est déposée sur des boîtes de Pétri contenant le milieu gélosé (GN) préalablement coulé,

⁹⁹ Mi. Madigan, J. Martinko, Brock, *Biologie des micro-organismes 11ème édition*. 2007, 840-841.

¹⁰⁰ D. Camille. *Microbiology pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire*. Edition Lavoisier. 2007, 128-129.

¹⁰¹ P. Berthelot, F. Grattard, F.O. Mallaval, A. Ros, F. Lucht, B. Pozzetto, *Pathologie Biologie*. 2005, 6, 341-348.

puis étalé uniformément avec un établis stérile par un mouvement de balayage et de rotation sur l'ensemble de la surface de la gélose.

Après séchage (environ 5 minutes) des puits sont préparées à l'aide d'un perforateur de diamètre connu (6mm) puis remplies par 1000 µl du composé solubilisé dans le DMF prélevé d'une concentration contenant 1mg/ml. Les boîtes de pétri sont ensuite incubées à 37°C pendant 24h

2.4. Lecture des résultats :

Après incubation, l'absence de croissance bactérienne exprimant une activité antimicrobienne se traduit par un halo translucide autour des puits, de même couleur que la gélose stérile et dont le diamètre est mesuré à l'aide d'une règle graduée (exprimé en mm).

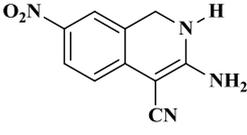
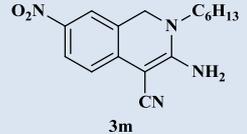
2.4.1. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI :

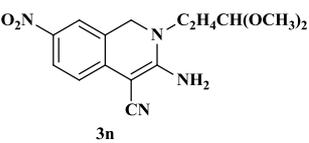
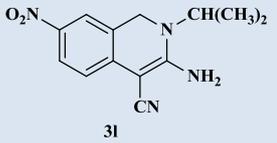
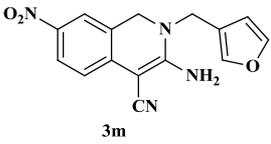
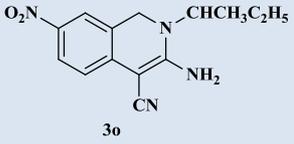
Nous avons déterminé les concentrations minimales 1000 µl/ml inhibitrices des produits à tester vis-à-vis des bactéries ayant des zones d'inhibition supérieures ou égales à 20 mm.

2.4.2 Tests antibactériens : (Résultats et Discussion) :

Quelques dérivés de la 3-amino-7-nitro-isoquinoléine-4-carbonitrile appartenant aux la séries préparées : **3a**, **3l**, **3m**, **3n**, **3o**, **3p** portant des substituants différents et leur pouvoir antibactérien évalué envers cinq bactéries test qui sont : *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603) et *Bacillus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, en utilisant la méthode de diffusion en puits sont regroupés dans le **tableau 2**.

- **Tableau 2 : la détermination du CMI des composés 3a, 3l, 3m, 3n, 3o, 3p.**

		Zones d'inhibition en mm				
Produits		<i>Escherichia coli</i> (ATTC-25922)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATTC-25923)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC-700603)	<i>Bacillus sp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3a	 <p style="text-align: center;">3a</p>	17	20	10	--	12
3p	 <p style="text-align: center;">3m</p>	15	16,5	12	8	11

3n	 <chem>CCN(CC)C1=NC(=C2C(=C1)C(=O)N=C2[N+](=O)[O-])C#N</chem> 3n	11	5	13	12	15
3l	 <chem>CC(C)CN1=NC(=C2C(=C1)C(=O)N=C2[N+](=O)[O-])C#N</chem> 3l	18	20	20	12	14
3m	 <chem>C1=CC=C(O1)CN2=NC(=C3C(=C2)C(=O)N=C3[N+](=O)[O-])C#N</chem> 3m	15	15	19	7,5	13
3o	 <chem>CCCNC1=NC(=C2C(=C1)C(=O)N=C2[N+](=O)[O-])C#N</chem> 3o	10	9	10	13,5	12

L'analyse des résultats du pouvoir bactéricide (zones d'inhibition CMI) montre que la plupart des composés testés présentent une activité antibactérienne remarquable envers les bactéries test, *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603) et *Bacillus sp et pseudomonas aeruginosa*.

Cependant on notera, le composé 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile **3a** non substitué possède un meilleur effet inhibiteur sur la croissance des bactéries pour la bactérie *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923). Aussi le 3-amino-2-isopropyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile **3l** présente des meilleurs résultats une réduction de l'activité antibactérienne *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923).

La zone d'inhibition CMI) de ces composés est 1000 µg/l (Il faut voir le **tableau 3**).

- Tableau 3 : La détermination du CMI des composés 3a, 3l.

Produit	(3p)	(3a)	Souches
CMI en mg/mL	Zone d'inhibition		
0,25	12	/	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC-700603)
0,5	16	/	
0,75	18	/	
1	20	/	
0,25	13	12	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-25923)
0,5	14	14	
0,75	13	15	
1	20	20	

Conclusion:

Dans cette première partie, après avoir passé en revue les intérêts biologiques ainsi que les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature, nous avons décrit la synthèse 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile porte sur la condensation entre 2-chloro-5-nitrobenzaldéhyde et une diversité des amines primaires (base de schiff), qui ont ensuite réduit par le NaBH₄ résultant les dérivés 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamines subissent une cyclisation intramoléculaire avec le malononitrile. L'évaluation de l'activité biologique (teste antimicrobien) de certains 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile préparés, a montré un pouvoir bactéricide intéressant (CMI ≤ 1000 µg/ml).

Dans tous les cas nous avons obtenu les produits attendus avec de bons rendements qui ont été caractérisés par les méthodes usuelles d'analyse.

La structure du composé **3f** a été établie par diffraction des rayons X.

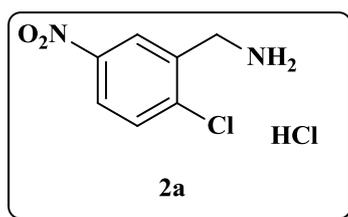
PARTIE EXPERIMENTALE

C. PARTIE EXPERIMENTALE

1. La synthèse de dérivés 2-chloro-5-nitroalkylebenzylamines :

A une solution refroidie à 0 ° C et sous agitation magnétique, on introduit 0,007 mol de la base de schiff dans 30 ml de méthanol, ensuite on ajoute 0,0081 mole de borohydrure de sodium par petites portions. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 heure, le méthanol a été évaporé, On ajoute 30 ml d'eau et on l'extrait avec du CH₂Cl₂. Les extraits combinés ont été séchés par l'addition du sulfate de magnésium, le dichlorométhane a été évaporé sous pression réduite. Les amines ont été obtenues sous forme d'huile. L'huile résultant a été dissoute dans une petite quantité d'isopropanol suivit par l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, les chlorhydrates d'amine sont obtenus sous forme précipité blanc qui a été filtré, lavé avec une petite quantité l'isopropanol. Les produits sont obtenus avec des rendements excellents.

- *2-chloro-5-nitro benzylamine chlorohydrate (2a)*

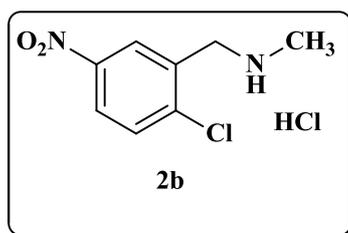


Rendement = 90%, T[°]f = 260 °C

Formule brute : C₈H₁₀N₂O₂Cl₂, Masse moléculaire : 223.06 g.mol⁻¹

RMN ¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆) : 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₃), 8.13 (dd, J = 8.8, 2 Hz, 1H, H₄), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H, H₆).

- *1-(2-chloro-5-nitrobenzyl)-N-méthanamine chlorohydrate (2b)*

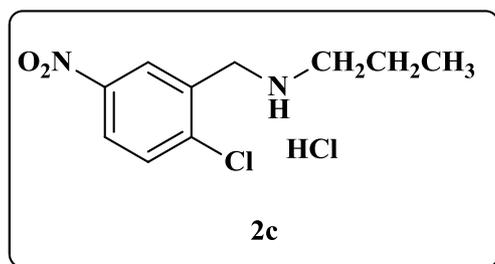


Rendement = 90%, $T^{\circ}f = 260^{\circ}C$

Formule brute : $C_8H_{10}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $237.08 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H δ (ppm) (250 MHz, DMSO- d_6) : 2.63 (s, 3H, CH_3), 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H3), 8.26 (dd, $J = 8.8, 2$ Hz, 1H, H4), 8.74 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H6), 9.83 (s, 2H, NH_2^+).

• *1-(2-chloro-5-nitrobenzyl)-N-propanamine chlorohydrate (2c)*

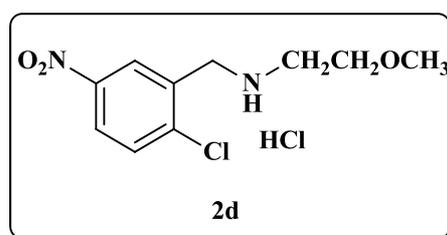


Rendement = 90%, $T^{\circ}f = 245^{\circ}C$

Formule brute : $C_{10}H_{14}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $265.14 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H δ (ppm) (250 MHz, DMSO- d_6): 0.98 (t, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.78-1.81 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H3), 8.26 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H, H4), 8.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H6), 9.95 (s, 2H, NH_2^+).

• *N-(2-chloro-5-nitrobenzyl)-2-méthoxyéthanamine chlorohydrate (2d)*

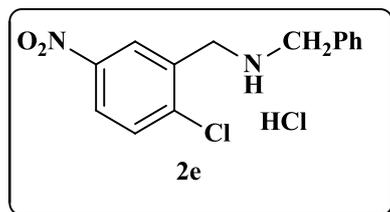


Rendement = 90%, $T^{\circ}f = 210^{\circ}C$

Formule brute : $C_{10}H_{14}N_2O_3Cl_2$, Masse moléculaire : $281.14 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H δ (ppm) (250 MHz, DMSO- d_6): 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, $CH_2CH_2OCH_3$), 3.37 (s, 3H, $CH_2CH_2OCH_3$), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, $CH_2CH_2OCH_3$), 4.39 (s, 2H, CH_2), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H3), 8.27 (dd, 1H, H4, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.8 (d, 1H, H6, $J = 2.4$ Hz), 10.7 (s, 2H, NH_2^+).

- *N-benzyl-1-(2-chloro-5-nitrophenyl)méthanamine chlorohydrate (2e)*

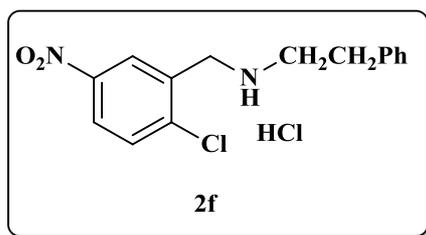


Rendement =90%, $T^{\circ}f = 205^{\circ}C$

Formule brute : $C_{14}H_{14}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $313.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN 1H δ (ppm) (250, DMSO- d_6): 2.25 (s, $J=4.8$ Hz, 2H, $\underline{CH_2}Ar$), 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.40-7.46(m, 5H, H_{Ar}), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H3), 8.24 (dd, $J = 8.8, 2$ Hz, 1H, H4), 8.78 (d, $J=2$ Hz, 1H, H6), 10.41 (s, 2H, NH_2^+).

- *N-(2-chloro-5-nitrobenzyl)-2-phényléthanamine chlorohydrate (2f)*

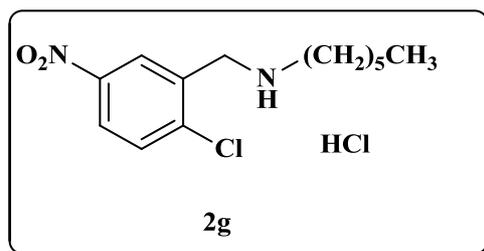


Rendement =90%, $T^{\circ}f = 245^{\circ}C$

Formule brute : $C_{15}H_{16}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $327.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN 1H δ (ppm) (250 MHz, DMSO- d_6): 3.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $CH_2\underline{CH_2}Ar$), 3.19 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_2Ar$), 4.36 (s, 2H, CH_2), 7.28-7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H3), 8.24 (dd, 1H, H4, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.78 (d, 1H, H6, $J=2.4$ Hz), 9.89 (s, 2H, NH_2^+).

- *N-(2-chloro-5-nitrobenzyl) hexan-1-amine chlorohydrate (2g)*

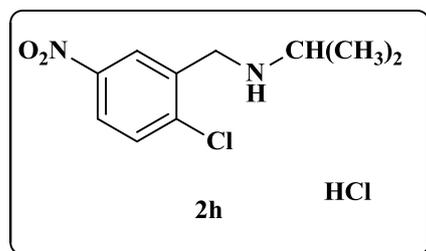


Rendement = 90%, $T^{\circ}f = 144^{\circ}C$

Formule brute : $C_{13}H_{20}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $307.22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆) : 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.29- 1.33 (m, 6H, 3CH₂), 1.70- 1.73 (q, 2H, CH₂), 3.66 (q, 2H, CH₂), 4.38 (t, 2H, CH₂), 7.88 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H₄), 8.30 (dd, $J = 2, 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H₅), 8.79 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H₆), 9.83 (s, 2H, NH₂⁺).

- *N*-(2-chloro-5-nitrobenzyl) isopropan -1-amine (2h)

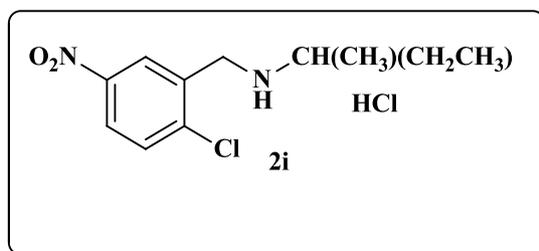


Rendement =95%, T[°]f = 218 °C

Formule brute : $C_{10}H_{13}N_2O_2Cl$, Masse moléculaire : $228.68 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆) : 1.23 (s, 6H, 2CHCH₃), 4.45 (s, 2H, NH, CHCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂), 7.83 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H₃), 8.24 (dd, $J = 2, 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H₄), 8.63 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H₆).

- *N*-(2-chloro-5-nitrobenzyl) sec-butane -1-amine chlorohydrate(2i)

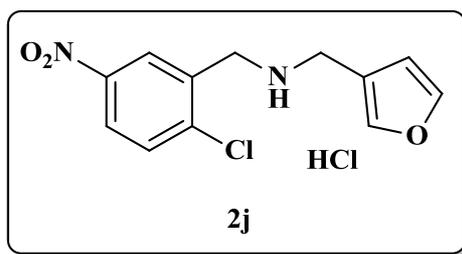


Rendement =90%, T[°]f = 223°C

Formule brute : $C_{11}H_{16}N_2O_2Cl_2$, Masse moléculaire : $279.16 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆): 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.35 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.56 (d, 3H, CH₂CH₃), 1.95-1.96 (m, 1H, CH), 4.37 (s, 2H, CH₂), 7.89 (d, 1H, H₃, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.31 (dd, 1H, H₄, $J = 2, 7.4 \text{ Hz}$), 8.80 (d, 1H, H₆, $J = 2 \text{ Hz}$), 9.55 (s, 2H, NH₂⁺).

- N*-(2-chloro-5-nitrobenzyl)-1-(furan-2-yl) méthanamine chlorohydrate (2j)



Rendement =95%, $T^{\circ}f = 208^{\circ}C$

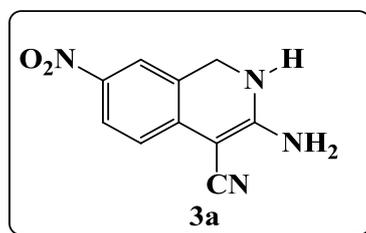
Formule brute : $C_{12}H_{11}N_2O_3Cl$, Masse moléculaire : $266.68 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆): 3.75 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 2H, C¹H₂), 6.28 (s, 1H, CH_{FURANE}), 6.38 (s, 1H, CH_{FURANE}), 7.65 (s, 1H, CH_{FURANE}), 7.73 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H3), 8.13 (dd, $J = 8.8, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H4), 8.41 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H6).

2. La synthèse de dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines :

Dans un ballon de 100 ml on introduit 3 mmol de 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamine dissout dans 8 ml de DMF, on ajoute 3.3 mmol (0.22 gr) du malononitrile et 9 mmol (1.24 gr) de carbonate de potatium puis le mélange réactionnel est chauffé à $90^{\circ}C$ pendant 30 min à 3 h, le solvant est éliminé sous pression réduite, on additionne l'eau distillée. La solution est acidifiée jusqu'au $ph=5$ avec un acide minérale (HCl), le solide formé est précipité et filtré, après rincer avec l'eau, séché a l'air libre, puis recristallisé dans le mélange Méthanol/DMF (50:50).

- 3-Amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3a)*



Rendement =54 %, $T^{\circ}f = 200-201^{\circ}C$

Formule brute : $C_{11}H_{18}N_4O_2$, Masse moléculaire : 216.2 g.mol^{-1}

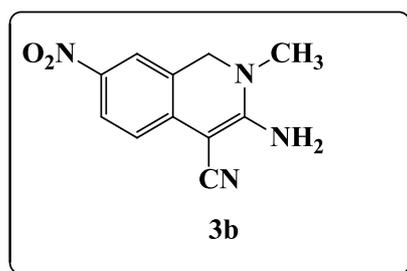
RMN ¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): (s, 2H, C¹H₂), 6.68 (s, 2H, NH₂), 6.89 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H5), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.79 (s, 1H, H8), 7.91 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H6).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 43.5, 59.6, 117.8, 120, 121,123.5, 124.4, 140.7, 143.2, 159.8.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3471 (NH₂), 3369 (NH₂), 3317(NH), 2176(CN), 1542 (NO₂), 1324(NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₀H₉N₄O₂: 217.04, trouvée 217.20.

• **3-Amino-2-méthyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3b)**



Rendement = 81 %, T° f = 244–246°C

Formule brute : C₁₁H₁₀N₄O₂, **Masse moléculaire :** 230.22 g.mol⁻¹

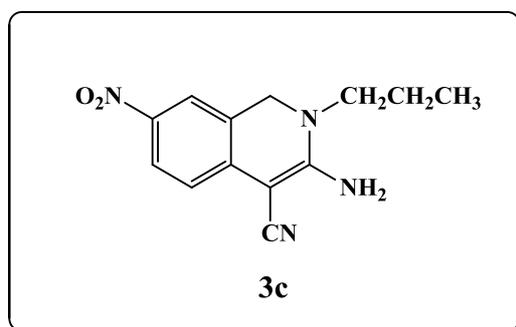
RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 3.03 (s, 3H, CH₃), 4.45 (s, 2H, C¹H₂), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H5), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.77 (s, 1H, H8), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H6).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 37.2, 52.9, 60.8, 117.6, 120, 120.6, 122.5, 124.1, 140.6, 142.9, 159.2.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3432 (NH₂), 3346(NH₂), 2171(CN), 1487 (NO₂), 1291 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₁H₁₁N₄O₂: 231.09, trouvée 231.27 .

• **3-Amino-7-nitro-2-propyl-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3c)**



Rendement = 48 %, T° f = 207–209°C

Formule brute : C₁₃H₁₄N₄O₂, **Masse moléculaire :** 258.28 g.mol⁻¹

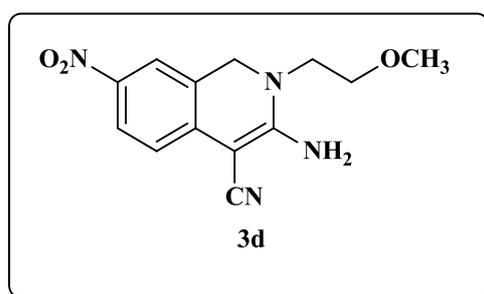
RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 0.94 (t, 3H, CH₃), 1.64 (m, 2H, CH₂), 3.34 (t, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, C¹H₂), 6.71 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H5), 7.75 (s, 1H, H8), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H6).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 1, 20.2, 50.9, 61.1, 117.5, 120, 122.6, 124.1, 130.5, 140.7, 143.1, 158.3.

IR ν_{\max} (KBR) (cm⁻¹): 3470 (NH₂), 3322 (NH₂), 2166 (CN), 1482 (NO₂), 1292 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₅N₄O₂: 259.12, trouvée 259.20.

• **3-Amino-2-(2'-méthoxyéthyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3d)**



Rendement = 46 %, T[°]f = 218–220°C

Formule brute : C₁₃H₁₄N₄O₃, Masse moléculaire : 275.85 g.mol⁻¹

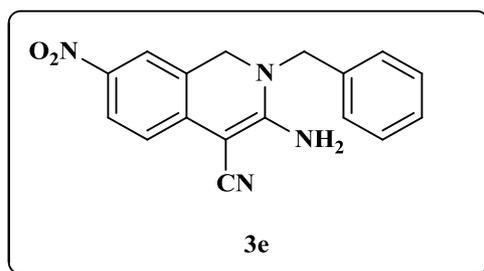
RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (t, 2H, CH₂), 3.60 (t, 2H, CH₂), 4.49 (s, 2H, C¹H₂), 6.87-6.89 (m, 3H, NH₂, H5), 7.78 (s, 1H, H8), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H6).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 49.7, 52, 58.8, 61.4, 70.6, 117.6, 119.9, 120.5, 122.9, 124, 140.8, 142.8, 158.7.

IR ν_{\max} (KBR) (cm⁻¹): 3465 (NH₂), 3359 (NH₂), 2166 (CN), 1482 (NO₂), 1296 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₅N₄O₃: 275.11, trouvée 275.29 .

• **3-Amino-2-benzyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3e)**



Rendement = 66 %, T[°]f = 110-111°C

Formule brute : C₁₇H₁₄N₄O₂, Masse moléculaire : 306.32 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 4.41 (s, 2H, C₁H₂), 4.69 (s, 2H, CH₂), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 7.15 (s, 2H, NH₂), 7.25-7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.33-7.37 (m, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.72 (s, 1H, H₈), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₆).

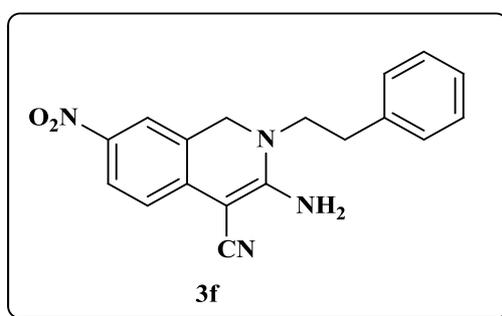
RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 50.9, 52.4, 61.3, 117.7, 119.9, 120.6, 122.6, 124.1, 127.5, 127.7, 128.9, 135.9, 140.9, 142.7, 158.6.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3434 (NH₂), 3311 (NH₂), 2179 (CN), 1497 (NO₂), 1295 (NO₂)

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₇H₁₅N₄O₂: 307.12, trouvée 307.20.

• **3-Amino-2-(2-phényléthyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile**

(3f)



Rendement = 59 % , T[°]f = 185-187°C

Formule brute : C₁₈H₁₆N₄O₂, Masse moléculaire : 320.35 g.mol⁻¹

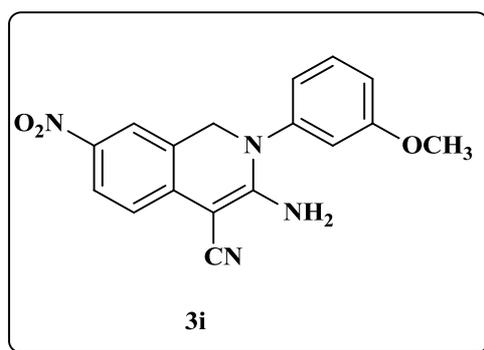
RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 2.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH₂), 3.65 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH₂), 4.34 (s, 2H, C¹H₂), 6.77 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.15-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 7.64 (s, 1H, H₈), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₆).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 33.1, 51, 51.3, 61.4, 117.5, 120, 120.5, 122.7, 124, 126.5, 128.4, 128.8, 129.2, 130.8, 138.5, 140.8, 142.9, 158.2.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3421 (NH₂), 3336 (NH₂), 2172 (CN), 1484 (NO₂), 1289 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₈H₁₇N₄O₂: 321.14, trouvée 319.20 .

• *3-Amino-2-(3'-méthoxyphényl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3i)*



Rendement = 70 %, $T^{\circ}f = 196-198^{\circ}C$

Formule brute : $C_{17}H_{14}N_4O_3$, Masse moléculaire : $323.329 \text{ g.mol}^{-1}$

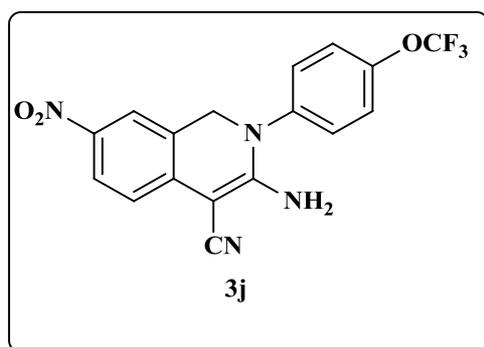
RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (s, 2H, C¹H₂), 6.60 (s, 2H, NH₂), 6.90 (m, 3H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, H₅), 7.37 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.85 (s, 1H, H₈), 7.98 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, H₆).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 53.2, 55.7, 62.1, 112.6, 114.1, 118.2, 118.8, 119.7, 121, 124.1, 124.6, 131, 133.8, 141.1, 142.4, 158.3, 160.7.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3416 (NH₂), 3312 (NH₂), 2183 (CN), 1490 (NO₂), 1291 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour $C_{17}H_{15}N_4O_3$: 323.11, trouvée 323.20.

• *3-Amino-7-nitro-2-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3j)*



Rendement = 86 %, $T^{\circ}f = 230-232^{\circ}C$

Formule brute : $C_{17}H_{10}F_3N_4O_3$, Masse moléculaire : $337.01 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 4.78 (s, 2H, C¹H₂), 6.87 (s, 2H, NH₂), 7.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, H₅), 7.38 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.47 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 7.87 (s, 1H,

H8), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6).

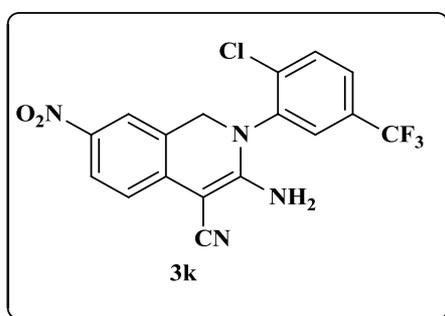
RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 53.1, 62.41, 113, 118.3, 119.6, 121, 122.9, 124.2, 124.5, 128.9, 140.6, 141.3, 142.2, 147.4, 158.9.

RMN ¹⁹F δ (ppm) (376.75MHz, DMSO-d₆): -53.29 (s, OCF₃)

IR ν_{\max} (KBR) (cm⁻¹): 33956 (NH₂), 3317 (NH₂), 2191(CN), 1497 (NO₂), 1290 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₇H₁₈F₃N₄O₃: 377.09, trouvée: 377.00.

• **3-Amino-7-nitro-2-[2-chloro-5-(trifluorométhylphényl)]-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3k)**



Rendement = 88 %, T[°]f = 178-179°C.

Formule brute : C₁₇H₁₀ ClF₃N₄O₂, **Masse moléculaire :** 394.74 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.45 MHz, DMSO-d₆): 4.67 (d, $J = 14$ Hz, 1H, C¹H₂), 4.79 (d, $J = 14$ Hz, 1H, C¹H₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H₅), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (s, 1H, H_{Ar}), 7.90 (s, 1H, H₈), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H₆).

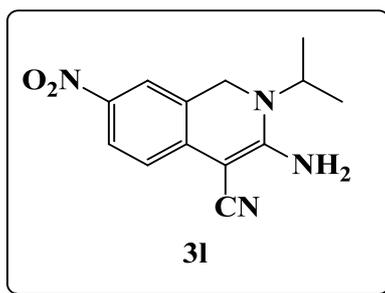
RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 52.9, 62.1, 118.7, 118.8 ($J = 240$ Hz), 121.2, 122.8, 124.4, 124.9, 127.7, 128.7, 130.6 ($^2J_{CF} = 35$ Hz), 132.5, 137.1, 139.5, 141.6, 142.6, 158.5.

RMN ¹⁹F δ (ppm) (376.75, DMSOd₆): -57.62 (s, CF₃),

IR ν_{\max} (KBR) (cm⁻¹): 3445 (NH₂), 3347(NH₂), 2190 (CN), 1508 (NO₂), 1333 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M⁺H]⁺ calculée pour C₁₇H₁₁ClF₃N₄O₂: 395.05, trouvée 395.20.

- *3-amino-2-isopropyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3l)*



Rendement = 40 %, $T^{\circ}f = 220-221^{\circ}C$

Formule brute : $C_{13}H_{14}N_4O_2$, Masse moléculaire : 258,11 g.mol⁻¹

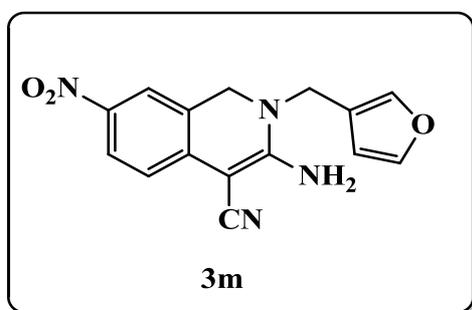
RMN ¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆): 1.29 (m, 6H, 2CH₃), 4.30 (s, 1H, CH), 4.33 (s, 2H, CH₂), 6.87 (d, 1H, H5, $J = 9.4$ Hz), 7.01 (d, 1H, H6, H8, $J = 9.4$), 7.16 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C δ (ppm) (63 MHz, DMSO-d₆): 19.9, 24.6, 47.2, 61.8, 117.3, 120.5, 120.9, 123.7, 124.5, 140.5, 143.5, 158.4.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3237(NH₂), 2962(NH₂), 2359 (CN), 1494 (NO₂), 1298 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z): [M⁺H]⁺ calculée pour $C_{13}H_{14}N_4O_2$: 258.28, trouvée 256.9.

- *3-amino-2-furano-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile(3m)*



Rendement = 60 %, $T^{\circ}f = 226-227^{\circ}C$.

Formule brute : $C_{15}H_{12}N_4O_3$, Masse moléculaire : 296,09 g.mol⁻¹

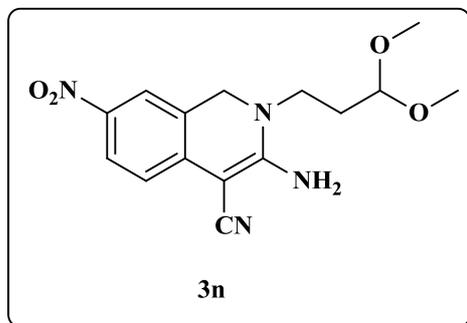
RMN ¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆) : 4.45 (s, 2H, C¹H₂), 4.67 (s, 2H, CH₂), 6.44-6.49 (m, 2H, 2CH_{FURANE}), 6.91 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CH_{FURANE}), 7.31 (s, 2H, NH₂), 7.67 (d, 1H, H5, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (dd, $J = 2, 8, 8$ Hz 1H, H6), 8.01 (d, 1H, H8).

RMN ¹³C δ (ppm) (63 MHz, DMSO-d₆) : 45.4, 50.5, 61.1, 109.5, 110.9, 117.7, 120.1, 120.8, 123.2, 124.6, 140.7, 142.8, 143.7, 149.4, 158.5.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3350 (NH₂), 3248 (NH₂), 2166 (CN), 1475 (NO₂), 1284 (NO₂).

SM (MS-ESI⁺, M/Z) : [M-H]⁻ calculée pour C₁₅H₁₁N₄O₃: 295.08, trouvée 295.80.

- *3-amino-2-(3, 3-méthoxyisopropyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3n)*



Rendement = 50%, T[°]f = 175 -176 °C.

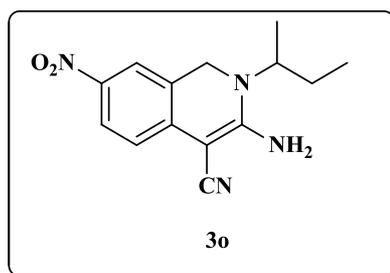
Formule brute : C₁₅H₁₈N₄O₄, Masse moléculaire : 318,13 g.mol⁻¹

RMN ¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆): 3.33 (t, 2H, CH₂), 3.36 (s, 6H, 2OCH₃), 3.55 (t, 2H, CH₂), 4.49 (s, 2H, C¹H₂), 4.66 (t, 1H, CH), 6.91(d, 1H, H₅, J = 8.8 Hz), 7.05(s, 2H, NH₂), 7.86 (d, 1H, H₆, J = 8,8 Hz), 8.01 (d, 1H, H₈, Hz).

RMN ¹³C δ (ppm) (63 MHz, DMSO-d₆) : 51.4, 51.8, 53.6, 55.2, 61.4, 102.5, 117.6, 120.2, 120.7, 123.6, 124.3, 140.7, 143.1, 158.8.

IR ν_{max} (KBR) (cm⁻¹): 3352 (NH₂), 3239 (NH₂), 2174(CN), 1596 (NO₂), 1295 (NO₂).

- *3-amino-2-(Sec-butyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3o)*



Rendement = 40 %, T[°]f = 174-157 °C

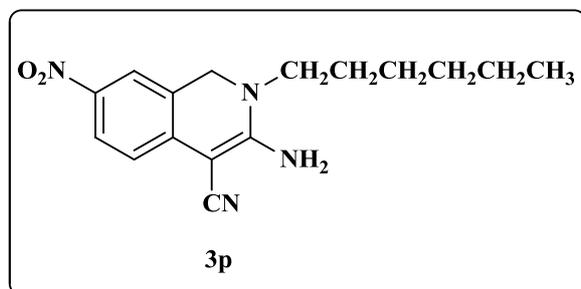
Formule brute : C₁₄H₁₆N₄O₂, Masse moléculaire : 272,30 g.mol⁻¹

RMN ¹H δ (ppm) (250 MHz, DMSO-d₆): 0.83 (t, 3H, CH₃), 1.24 (t, 3H, CH₃), 1.51-1.67(m, 2H, CH₂), 4.06-4.08 (m, 1H, CH), 4.18-4.37(s, 2H, C¹H₂), 6.91(d, 1H, H₅, J = 7.4 Hz), 7.13 (s, 2H, NH₂), 8.73-8.75 (m, 2H, H₆, H₈),

RMN ^{13}C δ (ppm) (63 MHz, DMSO- d_6) : 11, 18.2, 26.6, 42.7, 53.1, 61.8, 117.3, 120.5, 120.8, 123.6, 124.5, 140.6, 143.5, 158.9.

IR ν_{max} (KBR) (cm^{-1}): 3315 (NH_2), 3217 (NH_2), 2173(CN), 1484 (NO_2), 1170 (NO_2).

• **3-amino-2-héxyl-7-nitro-1, 2-dihydroisoquinoléine-4-carbonitrile (3p)**



Rendement =65 %, $T^{\circ}f$ = 170 -171 °C

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, Masse moléculaire : 300.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H δ (ppm) (250 MHz, DMSO- d_6): 0.78 (t, 3H, CH_3), 1.15- 1.24 (m, 4H, 2CH_2), 1.48-1.78(m, 2H, CH_2), 4.03-4.08 (m, 2H, CH_2), 4.19-4.37(s, 2H, C1H_2), 6.92(d, 1H, H5, $J = 7.4$ Hz), 8.30(s, 2H, H6, H8, $J = 2, 7.4\text{Hz}$), 7.13 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C δ (ppm) (63 MHz, DMSO- d_6) : 158.2, 143.4, 130.8, 124.6, 123.4, 120.8, 120.4, 117.2, 50.4, 49.2, 49.1, 26.8, 26.7, 25.6, 22.5, 14. 2.

IR ν_{max} (KBR) (cm^{-1}) : 3329 (NH_2), 2923 (NH_2), 2175(CN), 1521 (NO_2), 1341 (NO_2).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographies

- ¹ A. Brossi, *Academic Pressed*, **1991**, *40*, 225-299.
- ² M. Eguchi, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 182-212.
- ³ D. F. Taber, T. D. Neubert, A L. Rheingold, *J Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416-12417.
- ⁴ I. Marin, J. P. Abad, D. Urena, R. Amils, *Biochemistry.* **1995**, *34*, 16519-16523.
- ⁵ (a) A. Ito, Y. H. Lee, H. B. Chai, M. P. Gupta, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1346-8.
- (b) A. D. Kinghorn , N. R. Farnsworth , D. D. Soejarto, G.A. Cordell1, J. M. Pezzuto1 , G. O. Udeani, M. C. Wani, M. E. Wall, H. A. Navarro, R. A. Kramer, A. T. Menendez, C. R. Fairchild, K. E. Lane, S. Forenza, D. M. Vyas, K.S. Lam, Y. Z. Shu, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1611-1618.
- ⁶ Y. Takebayashi, P. Pourquier , D. B. Zimonjic , K. Nakayama , S. Emmert ,T. Ueda , Y. Urasaki, A. Kanzaki, S. I. Akiyama, N. Popescu, K. H. Kraemer, Y. Pommier, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 11, 961-966.
- ⁷ B. V. Subba Reddy, N. Umadevi, G. Narasimhulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6091–6094.
- ⁸ J-Ph. Starck, P.Talaga, L. Quéré, Ph. Collart, B. Christophe, P. L. Brutto, S. Jadot, D. Chimmanamada, M. Zanda, A. Wagner, C. Mioskowski, R. Massingham, M. Guyaux. **2006**, *16*, 373–377
- ⁹ C. C. Marti, M. Erick. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2209-2219.
- ¹⁰ F. I. Zubkov, J. D. Ershova, Anna A. Orlova, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. S. Peregudov, A. V. Gurbanov, R. S. Borisov, V. N. Khrustalev, A. M. Maharramov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 3789–3803
- ¹¹ V. Heyningen, Earle. *J. Am. Chem Soc.* **1958**, *80*, 156-158.
- ¹² N. George, Thèse de doctorat, “Etude de la synthèse totale de tétrahydroisoquinoléines Naturelles : Quinocarcine, Tétrazomine et Lémonomycine. : Rapide accès aux -amidosulfures et leur utilisation en tant que précurseurs de N-acylimines dans la réaction de Friedel-Crafts”, **2014**, Université Paris-Sud XI, U.F.R. Scientifique d’orsay, France.
- ¹³ J. A. Christopher, F. L. Atkinson, B. D. Bax, M. J. B. Brown, A. C. Champignya, T. T Chuang, E. J. Jones, J. E. Mosley, J. R. Musgrave, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2230–2234.
- ¹⁴ R. Gitto, B. Pagano, R. Citraro, F. Scicchitano, G. De Sarro, A. Chimirri, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1349-1354.

- ¹⁵ S. Bowers, Y. Xu, S. Yuan, G. D. Probst, R. K. Homa, W. Chan, A. W. Konradi, H. L. Sham, Y. L. Zhu, P. Beroza, H. Pan, E. Brecht, N. Yao, J. Lougheed, D. Tam, Z. Ren, L. Ruslim, M. P. Bova, D. R. Artis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2181–2186.
- ¹⁶ D. Choquette, Y. Teffera, A. Polverino, J-C Harmange, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4054–4058.
- ¹⁷ B. Ya. Syropyatov, A. A. Gorbunov, V. S. Shklyayev, Y. V. Shklyayev, E. S. Boronenkova, *J. Chem. Pharm.* **1996**, *30*, 119-132.
- ¹⁸ V. V. Khalturina, Yu. V. Shklyayev, R. R. Makhmudov, A. N. Maslivets, *J. Chem. Pharm.* **2010**, *44*, 480-482.
- ¹⁹ J. Berm de I. Hughes, E. H. Karran, F. R. Mangan, R. E. Markwell, S. A. Smith, M. J. Thomson and P. A. Wyman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2571-257.
- ²⁰ L. Honglei, Y. Shengqing, Z. Jianfeng, W. Jie, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2060-2065.
- ²¹ Yo. Banno, Y. Miyamoto, M. Sasaki, S. Oi, T. Asakawa, O. Kataoka, K. Takeuchi, N. Suzuki, K. Ikedo, T. Kosaka, S. Tsubotani, A. Tani, M. Funami, M. Tawada, Y. Yamamoto, K. Aertgeerts, J. Yano, H. Maezaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4953–4970.
- ²² B. Mujde, S. Ozcan, M. Balci, *Phytochemistry Lett.* **2011**, *4*, 407–410.
- ²³ (a) S. Shun, A. John, Jr. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744-7745
- ²⁴ X. Wang, G. Qiu, L. Zhang, J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 962–964.
- ²⁵ D. Choquette, Y. Teffera, A. Polverino, J-C Harmange, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4054–4058.
- ²⁵ (a) R. Pedrosa, C. Andres, J. M. Iglesias, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243-250.
(b) O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.
- ²⁶ (a) K. Ito, S. Akashi, B. Saito, T. Katsuki, *Synlett.* **2003**, *12*, 1809-1812.
(b) C. Shi, I. Ojima, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8563-8570.
- ²⁷ (a) S. Su, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4983-4986.
(b) Q. P. Ding, J. Wu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959-4962.
(c) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, *8*, 5075-5087.
(b). C. Shi, I. Ojima, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 8563-8570.
- ²⁸ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- ²⁹ E. Garcia, E. Lete, N. Sotomayor, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6776-6784.
- ³⁰ H. Takayama, M. Arai, M. Kitajima, N. Aimi, *J. Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1141-1143.
- ³¹ E. Winterstein, G. Trier, *Die Alkaloide Gebrüder Bornstäger.* Berlin, **1910**, 157-159.

- ³² S. Klutchko, C. J. Blankley, R. W. Fleming, J. M. Hinkley, A. E. Werner, I. Nordin, A. Holmes, M. L. Hoefle, D. M. Cohen, A. D. Essenburg, H. R. Kaplan. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1953-1961.
- ³³ M. T. Clark, A. Adejare, G. Shams, D. R. Feller, D. D. Miller. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 86-90.
- ³⁴ H. Rapoport, J. A. Schwartz, D.S. Kashdan. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2638-2643.
- ³⁵ D. L. Boger, C. E. Brotherton, M. D. Kelley, *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 3977-3980.
- ³⁶ M. Bobbitt, J. M. Kiely, K. L. Khanna, R. Eberman, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2247-2250.
- ³⁷ Bischer, Napieralski, *Ber.* **1893**, *26*, 1903-1908.
- ³⁸ Fodor, Nagubandi *Tetrahedron.* **1980**, *36*, 1279-1461.
- ³⁹ J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048.
- ⁴⁰ R. D. Larsen, R. A. Reamer, E. G. Corley, P. Davis, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, I. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034-6038.
- ⁴¹ M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485-3488.
- ⁴² D. Vaccari, P. Davoli, C. Ori, A. Spaggiari, F. Prati, *Synlett*, **2008**, 2803-2806.
- ⁴³ Z. M. A. Judeh, C. B. Ching, J. Bua, A. Mc. Cluskeyb, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5089-5091.
- ⁴⁴ E. Awuah, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634
- ⁴⁵ B. W. Q. Hui, S. Chiba, *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 729-732.
- ⁴⁶ R. P. Korivi, C. H. Cheng, *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5179-5182.
- ⁴⁷ N. C. Kun, S. T. man, *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 1345-1350.
- ⁴⁸ M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182.
- ⁴⁹ Y. V. Shklyayev, Y. V. Nifontov, *Russian Chemical Bull. Int. Ed.* **2002**, *5*, 844-849.
- ⁵⁰ (a) Pictet, Gams, *Ber.* **1909**, *148*, 912-925, (b) Pictet, Gams, *Ber.* **1910**, *43*, 2380-2384
- ⁵¹ C. A. Mantovani, A. P. Pesarico, T. B. Sampaio, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Eur. J. Pharm. Sciences.* **2014**, *5*, 196-203.
- ⁵² Xu. Tao, Liu. Guosheng, *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 5416-5419.
- ⁵³ T. J. Donohoe, B. S. Pilgrim, G. R. Jones, J. A. Bassuto, *PNAS.* **2012**, *109*, 11605-11608.
- ⁵⁴ D. Yang, S. Burugupalli, D. Daniel and Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4466-4472.
- ⁵⁵ P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia, *J. Org. Chem.* **2013**, *21*, 1258-1263.
- ⁵⁶ C. Si, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10409-10413.
- ⁵⁷ N. Asao, K. Iso, S. Yudha S, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 4149-4159.
- ⁵⁸ (a) S. Kobayashi, *Synlett.* **1994**, 689-701.

- (b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302,
- (c) S. Kanta De, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2263-2476.
- (d) I. Nakamura, M. Kamada, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2903-2909.
- ⁵⁹ R. Yanada, S. Obika, H. Kono and Y. Takemoto, *J. Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3906-3909.
- ⁶⁰ (a) K. M. Kim, E. K. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1441-1444.
- (b) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7527-7529.
- (c) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3653-3656,
- (d) B. K. Banik, M. Fernandez, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2479-2482.
- ⁶¹ U. Dighe, S. Batra, *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 9875-9885.
- ⁶³ N. Asao, S T. Nogami, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-5528.
- ⁶⁴ Q. Ding, X. Yu, J. Wu, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 2752-2755.
- ⁶⁵ Q. Ding, J. Wu, *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959-4962.
- ⁶⁶ J. M. Liu, J.J. Young, Y. Li, C. Sha, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 789-793.
- ⁶⁷ K. Gao, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8611-8613.
- ⁶⁸ M. Ohtaka, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7339-7341.
- ⁶⁹ F. Ji, Wen-bin Yi, M. Sun, Mei-fang Lv, C. Cai, *Mol Divers.* **2013**, *17*, 295-305.⁷⁰ D. N. Platonov, G. P. Okonnishnikova, Y. V. Tomilov, *J. Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 83-85.
- ⁷⁰ A. G. Nemazanyi, Yu. M. Volovenko, T. A. Silaeva, M. Yu. Kornilov, F. S. Babichev, *Chem Het Com.* **1992**, *28*, 76-77.
- ⁷¹ A. G. Nemazanyi, Yu. M. Volovenko, N. G. Prodanchuk, T. E. Yurevich, T. A. Silaeva, V. N. Nivalov, V. K. Patratyi, F. S. Babichev, *Patent.* **1991**.
- ⁷² A. H. Rezayan, H. Sabahi, A. Rahmati, A. Maleki, S. Kheirjou, *J. Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1051-1055.
- ⁷³ A. Alizadeh, N. Zohreh, *Helvetica, Chimica Acta.* **2008**, *91*, 845-849.
- ⁷⁴ I. Yavari, M. Ghazanfarpour-Darjani, M. Sabbaghan, Z. Hossaini, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *148*, 3749-375.
- ⁷⁵ S. Asghari, N. Malekian, R. Esmaeilpour, M. Ahmadipour, M. Mohseni, *J. Chinese Chemical Lett.* **2014**, *11*, 1441-1444.
- ⁷⁶ A. Shaabani, E. Soleimani, J. Moghimi-Rad, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 1277-1281.
- ⁷⁷ B. Gopalan, M. Umamaheswari, P.S. Mohan, S. Rajagopal, *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 5441-5443.
- ⁷⁸ M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370.

- ⁷⁹ R. P. Polniaszek, C. R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859-4863.
- ⁸⁰ N. Cabedo, I. Andreu, M. C. Ramirez de Arellano, A. Chagraoui, A. Serrano, A. Bermejo, P. Protais, D. Cortes, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794-801.
- ⁸¹ S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519-5527.
- ⁸² E. Anakabe, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, V. Yoldi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *22*, 4343-4352.
- ⁸³ R. Yanada, S. Obika, H. Kono, Y. Takemoto, *J. Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3906-3909.
- ⁸⁴ T. Uematsu, N. Fujii, A.; Hashiguchi, S. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- ⁸⁵ R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- ⁸⁶ A. Alexakis, F. Amiot, *Tetrahedron Asymmetry.* **2002**, *13*, 2117-2122.
- ⁸⁷ M. Kawai, Y. Deng, I. Kimura, H. Yamamura, S. Araki, M. Naoi, *Tetrahedron Asymmetry.* **1997**, *9*, 1487-1490.
- ⁸⁸ (a) T. A. Volovnenko, T.N. Tarasyuk, Yu. M. Volovenko, *J. Org. Farm. Khim.* **2011**, *9*, 60-64.
- (b) K. S. Popov, V. V. Medvediev, O. V. Shishkin, Yu. M. Volovenko, *J. Het Chem.* **2014**, *51*, 539-875.
- ⁸⁹ F. Lombard, *la course de vitesse ente les antibiotiques et les bactéries pathogènes résistantes : analyse et discussion de quelques pistes.* **2005**.
- ⁹⁰ M. Loeb A Schot, F. Lombard, *la course de vitesse entre les antibiotiques et les bactéries pathogènes résistantes : analyse et discussion de quelques pistes,* **2004**, 431,892-893.
- ⁹¹ H. C. Neu, *Med. Clin. N. Am.* **1988**, *72*, 555-566.
- ⁹² M. Ghannoun, B. L. Rice, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 501-517.
- ⁹³ V. Lorian, *Antibiotics in laboratory medicine*, 5th Ed. Eds. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. **2005**, 155-225.
- ⁹⁴ M. C. Pibiri, *Thèse Doctorale : Assainissement microbiologique de l'air et des systèmes de ventilation moyen d'huile essentiels,* **2005**.
- ⁹⁵ S. G. Deans, G. Ritchie, *Int. J. Food Microbiol.* **1987**, *5*, 162-180.
- ⁹⁶ S. M. Tharib, S. O. Gnan, G. B. A. Veitch, *J. Food. Prot.* **1988**, *48*, 681-686.
- ⁹⁷ L. Minor, M. Veron., *Escherichia coli.* In : *Bactériologie médicale, 2ème édition.* Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, **1989**, 395-406.
- ⁹⁸ P. Nordmann, G. Cuzon, T. Naas, *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis.* **2009**, *9*, 36-228.

⁹⁹. Mi. Madigan, .J. Martinko, Brock, *Biologie des micro-organismes* 11^{ème} édition. **2007**, 840-841.

¹⁰⁰. D. Camille. *Microbiology pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire*. Edition Lavoisier. **2007**, 128-129.

¹⁰¹ P. Berthelot, F. Grattard, F.O. Mallaval, A. Ros, F. Lucht, B. Pozzetto, *Pathologie Biologie*. **2005**, 6, 341-348.

.

PARTIE II

LA SYNTHÈSE DES NOUVELLES OLEFINES SELON LA REACTION DE KNOEVENAGEL

Introduction

Une des réactions classiques importante pour la formation de la double liaison carbone-carbone, est la réaction de condensation de Knoevenagel, l'idée d'origine c'est la condensation entre un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) avec un autre réactif carbonyle à proton mobile pour donner des aldols (réaction d'aldolisation), la différence réside dans les réactifs à méthylènes activés ; donc la réaction de Knoevenagel est considérée comme une modification de la réaction d'aldolisation. En 1894, Emil Knoevenagel ¹ a découvert que la réaction entre le formaldéhyde et le malonate d'éthyle en présence de diéthylamine mène à la formation du tétraéthyle propane-1,1,3,3-tétracarboxylate. Deux ans après, il réussit à synthétiser l'acétoacétate éthylique benzyldène en faisant réagir le benzaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle avec des rendements intéressants (Schéma 2.1).

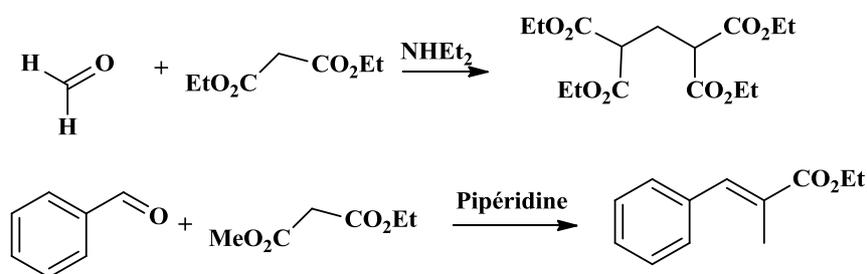


Schéma 2.1

La réaction de Knoevenagel est une classe de réaction des carbonyles générale entre les analogues des aldéhydes ou des cétones et divers types de composés à méthylène activé (H-acide), elle est liée à la réaction d'aldolisation, le mécanisme est formulé par analogie (Schéma 2.2).

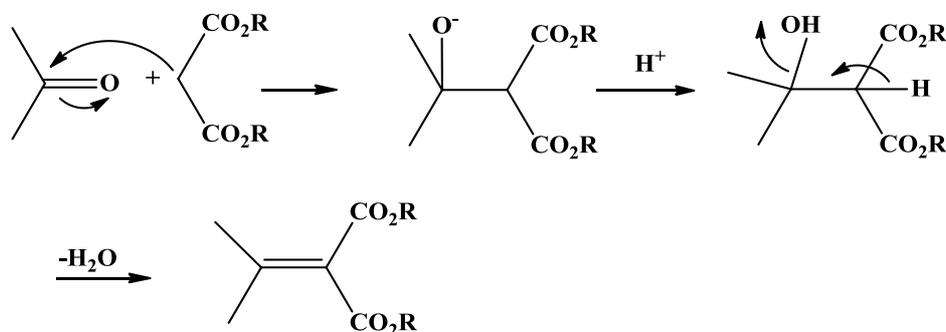


Schéma 2.2

¹ E. Knoevenagel . *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1894**, 27, 2345–2346.

L'étape initiale consiste la déprotonation du composé à méthylène activé, ce qui explique l'utilisation du milieu basique : les amines jouent bien ce rôle.

En utilisant le diéthylamine comme catalyseur, le mécanisme passe par la formation d'un iminium (Schéma 2.3).

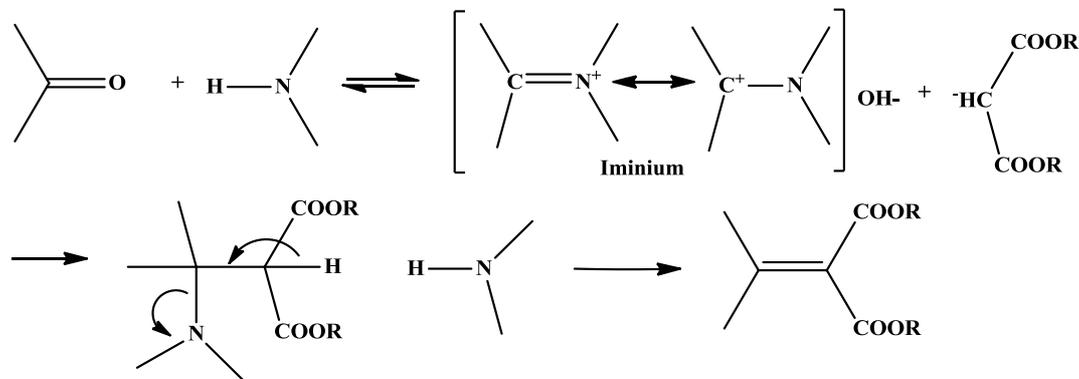


Schéma 2.3

Ce processus réactionnel explique bien l'utilisation des amines comme catalyseurs. Le mécanisme ne peut pas être généralisé en raison que la réaction de Knoevenagel avec l'acide malonique évolue autrement², il y'a décarboxylation au reflux de la pyridine (Schéma 2.4).

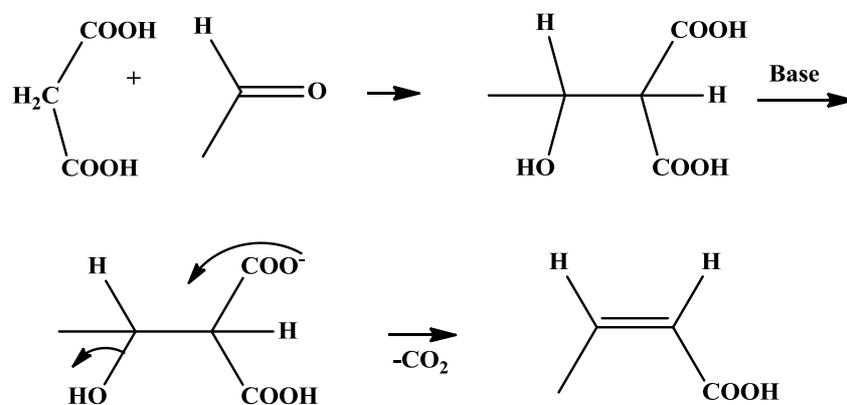


Schéma 2.4

Pratiquement n'importe quel aldéhyde ou cétone et n'importe quel composé à méthylène actif peut être utilisé dans la réaction de Knoevenagel ; cependant la réactivité peut être limitée par les effets stériques. Les substituants possédant un caractère électron-attracteurs (ester, nitriles, amide) activent le groupe méthylène.

² O. Doebner, *Synthese der Sorbinsäure. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1900**, 32, 2140-2142.

le malononitrile $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ est considéré le composé à méthylène le plus réactif avec la réaction de Knoevenagel. En raison des conditions douces de la réaction, et de sa large applicabilité, la réaction de Knoevenagel est une méthode importante pour la synthèse des acides α, β -carboxyliques insaturés et d'autres produits comme avec la réaction de Knoevenagel modifiée :

- Modification Doebner.²

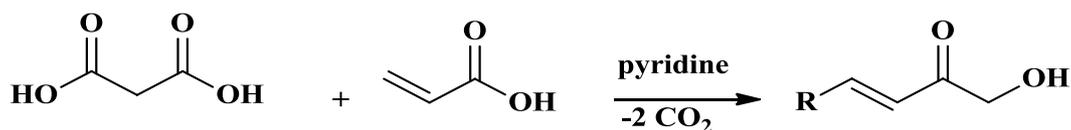


Schéma 2.5

- La réaction de Henry³ est une autre variante de la condensation Knoevenagel qui utilise les α -nitroalcanes (méthylène actif) avec les aldéhydes ou les cétones (Schéma 2.6).

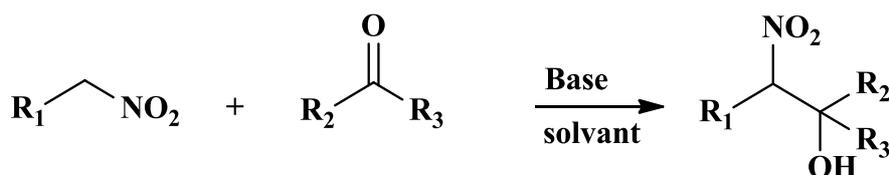


Schéma 2.6

1. L'intérêt biologique des produits de Knoevenagel :

Les oléfines synthétisées entrent dans la constitution de beaucoup de squelettes de molécules représentant des outils pharmaceutiques et des intermédiaires clé, entrant dans l'industrie des médicaments⁴ et des drogues (Figure 2.1).

³. L. Henry, C. R. Hebd. *Séances Acad. sci.* **1895**, 120, 1265-1268.

⁴. (a). G. atyas, *Top 20 Global Products.* **2011**.

(b). L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, S. Charagondla, K. Kagga, M. Bhattacharya, A. R. Bandichhor, *Organic Process Research & Development.* **2009**, 13, 1190-1194.

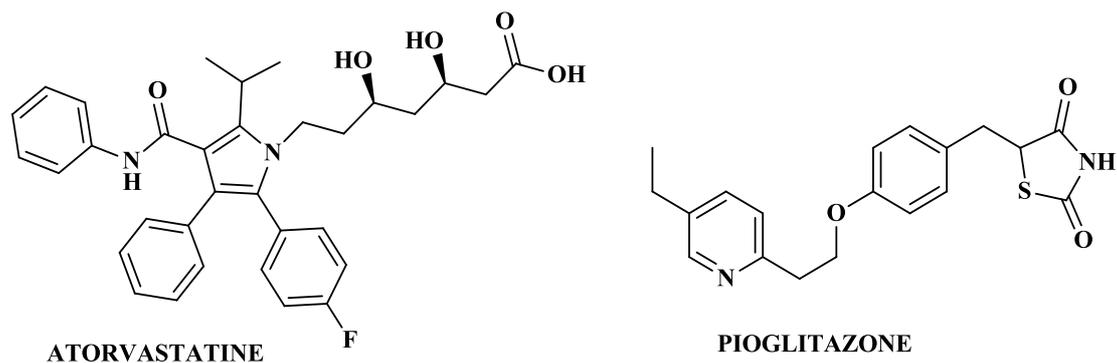


Figure 2.1

MDL 103371.⁵ est un D-aspartate-N-méthyle de type glycine, un antagoniste récepteur pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux. (Figure 2.2).

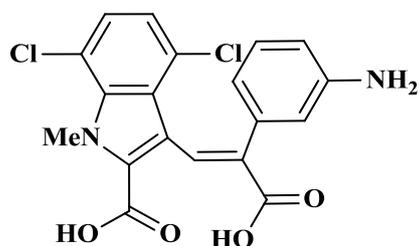


Figure 2.2

Lumefantrine.⁶ est l'un des composés qui entre dans la composition du médicament Coartem antimalaria (Figure 2.3).

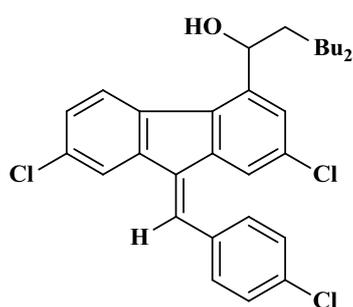


Figure 2.3

⁵ S. D. Borths, E. Di Virgilio, L. Huang, P. Liu, H. Morrison, K. Sugi, M. Tanaka, J. C. S. Woo, M. M. Faul, *Organic Process Research & Development*, **2011**, 15, 570-580.

⁶ U. Beutler, P. C. Fuenfschilling, A. Steinkemper, *Organic Process Research & Development*, **2007**, 3, 470-476.

Entacapone.^{7a} est une catéchol-O-méthyltransférase (COMT) utilisée en combinaison avec la L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) pour le traitement de la maladie de Parkinson (Figure 2.4).

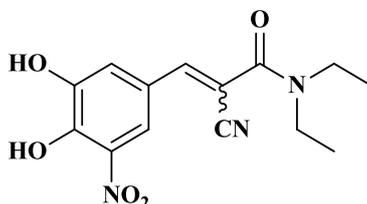


Figure 2.4

Les dérivés 3-aryl-2-[1H-benzotriazol-1-yl] acrylonitriles sont des inhibiteurs potentiels de la protéine tubuline (activité anticancéreuse)^{7b} (Figure 2.5).

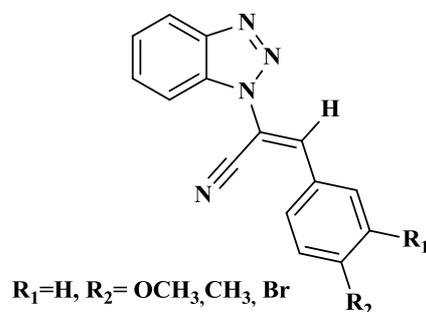


Figure 2.5

2. Le méthylène activé :

La condensation de Knoevenagel est une réaction apparentée à la condensation aldolique, faisant intervenir un aldéhyde avec un composé à méthylène actif (carbanion) comme par exemple l'acide malonique ou un ester de l'acide malonique, en présence d'une base faible comme catalyseur². (Schéma 2.7).

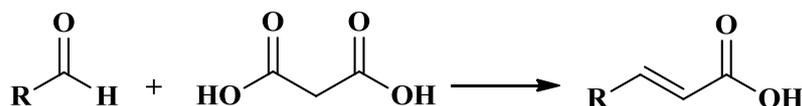


Schéma 2.7

⁷ (a) S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan & R. P. Yadav, *United States Patent*. **2007**.

(b) A. Carta, I. Briguglio, S. Piras, G. Boatto, P. La Colla, R. Loddo, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, R. M. Pipitone, E. Laurini, M. S. Paneni, P. Posocco, M. Fermeglia, S. Pricl, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *9*, 4151-4167.

² O. Doebner, *Synthese der Sorbinsäure. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1900**, *32*, 2140-2142.

De nombreuses variantes de la réaction de Knoevenagel sont utilisées et décrites, notamment en ce qui concerne la nature du réactif à méthylène actif : ceux-ci peuvent être représentés par GEA-CH₂-GEA, GEA-CHR-GEA, GEA-CHR₁R₂, dont le GEA est un groupement électroattracteur suffisamment puissant pour permettre une éventuelle déportation du méthylène. L'acide malonique et ses esters sont les plus fréquemment utilisés, mais la réaction peut s'effectuer également avec d'autres réactifs tels que le malononitrile, l'acide de Meldrum, l'acétoacétate d'éthyle^{8,9}. Cette réaction est souvent catalysée en présence d'amine en tant que catalyseur est plus fréquente (Figure 2.6).

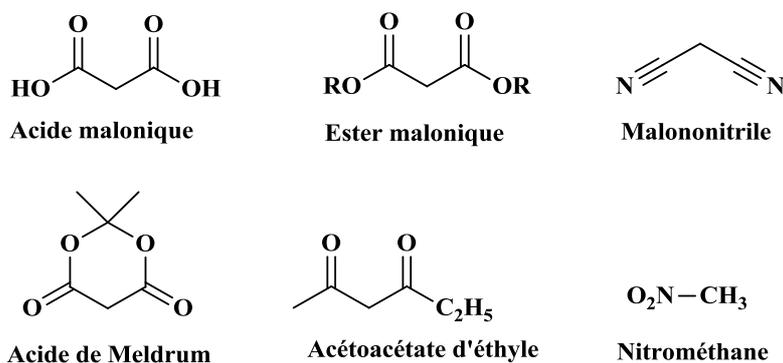


Figure 2.6 : Dérivés possédant un méthylène actif

2.1. Utilisation des solvants organiques :

Nombreuses synthèses des intermédiaires clés dans la synthèse des médicaments utilisent la synthèse de Doebner,² avec la pipéridine comme catalyseur et l'éthanol comme solvant, comme par exemples : Pioglitazone⁴, Entacapone,^{7a} et le D-aspartate-N-méthyl type de glycine déposé sous le code (MDL103371),⁵ qui sont préparés avec de très bons rendements (Schémas 2- 8, 9, 10).

² O. Doebner, *Synthese der Sorbinsäure. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1900**, 32, 2140-2142.

⁴ (a). G. atyas, *Top 20 Global Products*. **2011**, (b) L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, S. Charagondla, K., Kagga, M. Bhattacharya, A. R. Bandichhor, *Organic Process Research & Development*. **2009**, 13, 1190-1194. ⁵ T. J. N. Watson, S. W. Horgan, R. S. Shah, R. A. Farr, R. A. Schnettler, C. R. Nevill Jr, F. J. Weiberth, E. W. Huber, B. M. Baron, M. E. Webster, R. K. Mishra, Harrison, B. L. Nyce, C. L. Rand., C. T. Goralski, *Organic Process Research & Development*. **2000**, 4, 477-487.

⁷ (a) S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan, R. P. Yadav, *United States Patent*. **2007**

⁸ F. Friguelli, O. Piermatti, F. Pizzo, *J. Org. Chem.* **2013**, 15, 4826-4829.

⁹ W. N. Law, KL. Yeung, R. Martin-Aranda, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, 115, 156-159.

- Pioglitazone ⁴ :

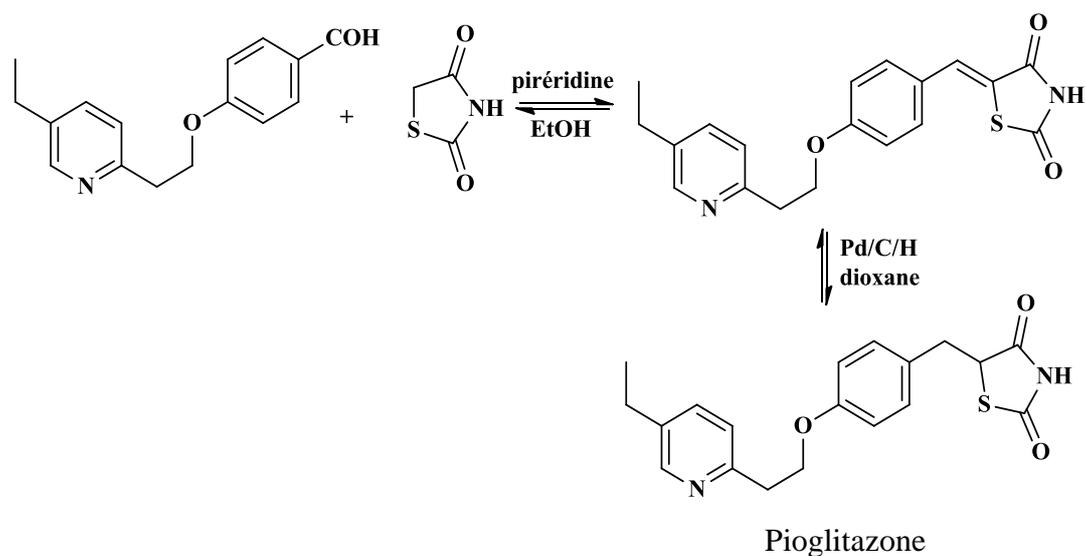


Schéma 2.8

- Entacapon ^{7a} :

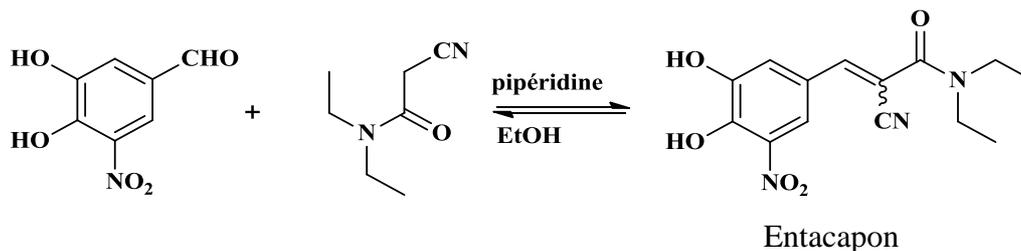


Schéma 2.9

- D-aspartate-N-méthyl type de glycine(MDL103371) ⁵ :

⁴ (a). G. atyas, *Top 20 Global Products*. **2011**, (b). L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, S. Charagondla, K., Kagga, M. Bhattacharya, A. R. Bandichhor, *Organic Process Research & Development*. **2009**, *13*, 1190-1194.

⁵ T. J. N. Watson, S. W. Horgan, R. S. Shah, R. A. Farr, R. A. Schnettler, C. R. Nevill Jr, F. J. Weiberth, E. W. Huber, B. M. Baron, M. E Webster, R. K. Mishra, Harrison, B. L. Nyce, C. L. Rand., C. T. Goralski, *Organic Process Research & Development*. **2000**, *4*, 477-487.

⁷ (a) S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan, R. P. Yadav, *United States Patent*. **2007**.

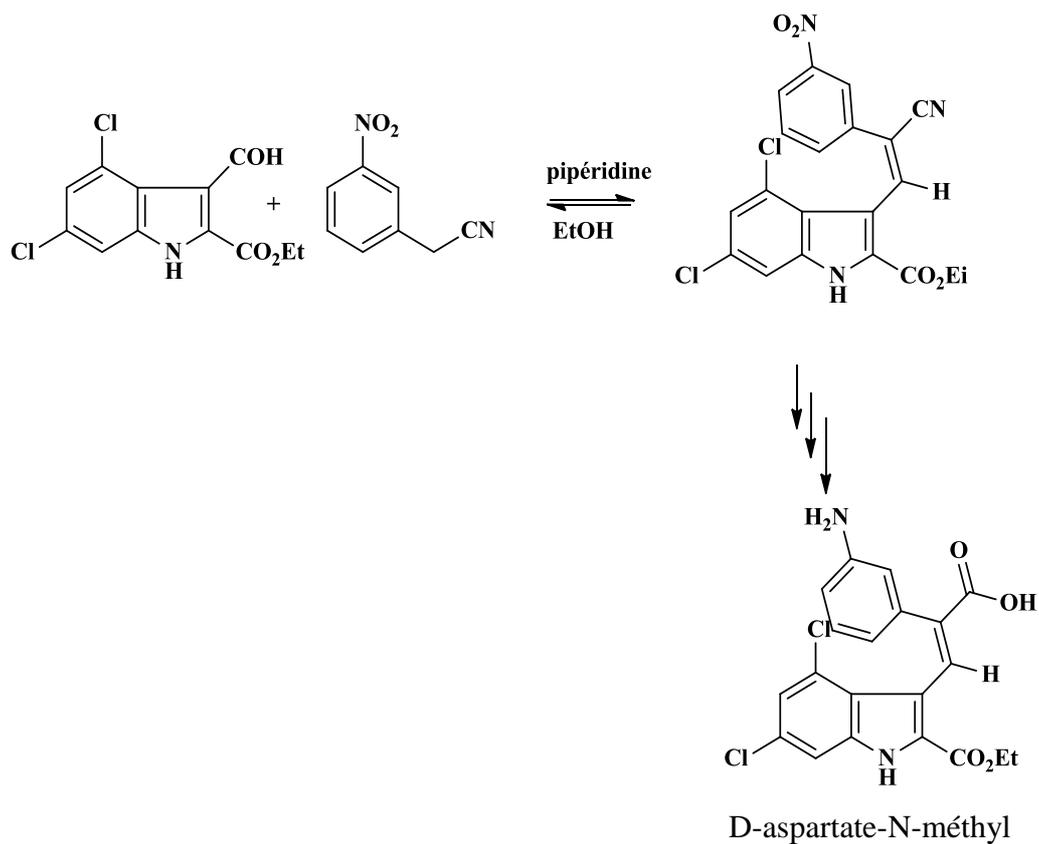


Schéma 2.10

Par ailleurs Beutler et son équipe ont réalisé la préparation de Lumefantrine ⁶ entre un méthylène activé et 4-chlorobenzaldéhyde en présence d'hydroxyde sodium comme base dans l'éthanol, avec des rendements de 88%. (Schéma 2.11)

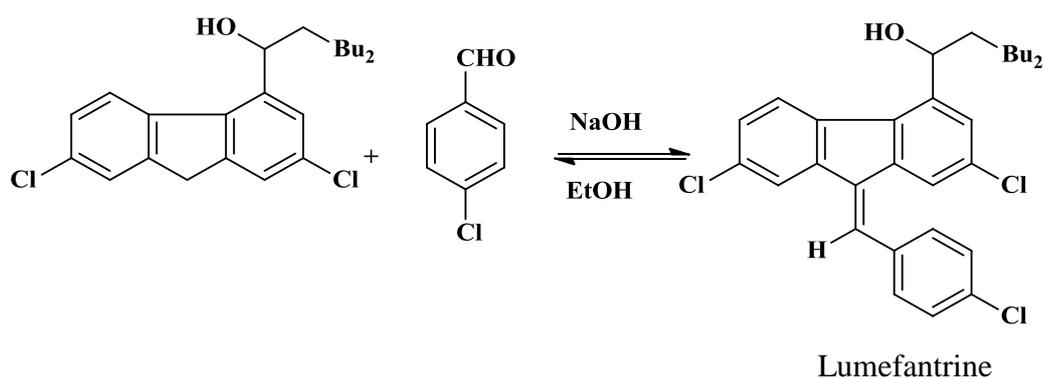
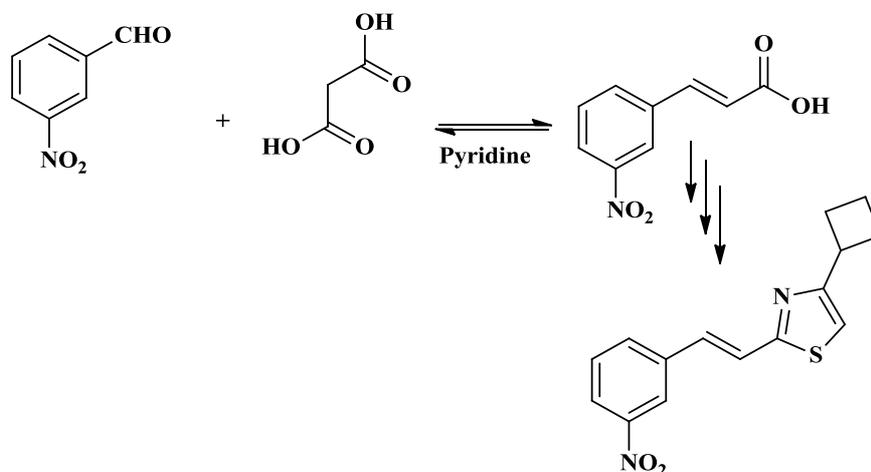


Schéma 2.11

⁶ U. Beutler, P. C. Fuenfschilling, A. Steinkemper, *Organic Process Research & Development*. **2007**, *11*, 470-476.

Un procédé utilisé pour préparer le (E) -4-cyclobutyl-2- [2- (3-nitrophényl) éthényl] thiazole ¹⁰ utilise dans la première étape la condensation entre le 3-nitrobenzaldéhyde et l'acide malonique dans les conditions Deobner dont la base est la pyridine (Schéma 2.12).



(E) -4-cyclobutyl-2- [2- (3-nitrophényl) éthényl] thiazole

Schéma 2.12

La prégabaline ¹¹ est synthétisée avec un bon rendement (95 %), par la réaction entre sec-buthylaldéhyde et le malonate de diéthyle en utilisant l'acide acétique comme solvant et le N-di-propylamine comme base. (Schéma 2.13)

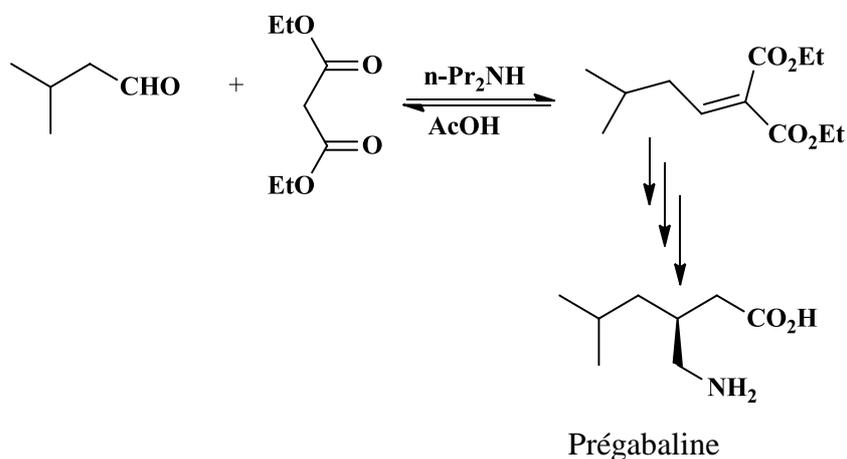


Schéma 2.13

¹⁰ M. A. Kuzemko, S. D. Van Arnum, H. J. Niemczyk, *Organic Process Research & Development*. **2008**, *11*, 470-476.

¹¹ C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully, *Organic Process Research & Development*. **2008**, *12*, 392-398.

2.2. Utilisation des solvants écologiques :

Dans le cadre de la chimie verte l'eau est utilisée comme un solvant écologique pour synthétiser 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile ¹² sans catalyseur avec un excellent rendement de 99% par la condensation entre le 4-chlorobenzaldéhyde et le malononitrile. (Schéma 2.14)

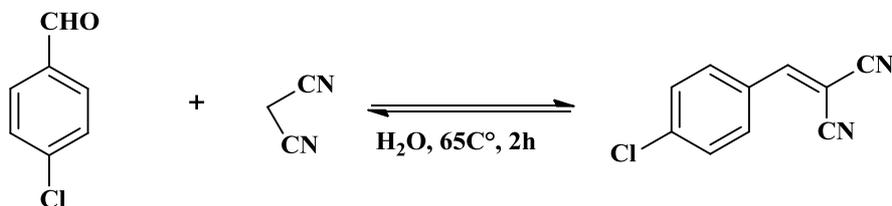


Schéma 2.14

la benzo[*b*]pyrane [4,3-*d*] [1,2] oxazine-2-oxide ¹³ est préparé dans une cascade (knoevenagel-Hétéro Diels-Alder) utilisant comme réactifs l'aldéhyde 2-((3-méthylbut-2-èn-1-yl)oxy) benzaldéhyde et le 2-nitroacétonitrile, le produit est formé avec un rendement de 75% :(ratio 16.1). (Schéma 2.15).

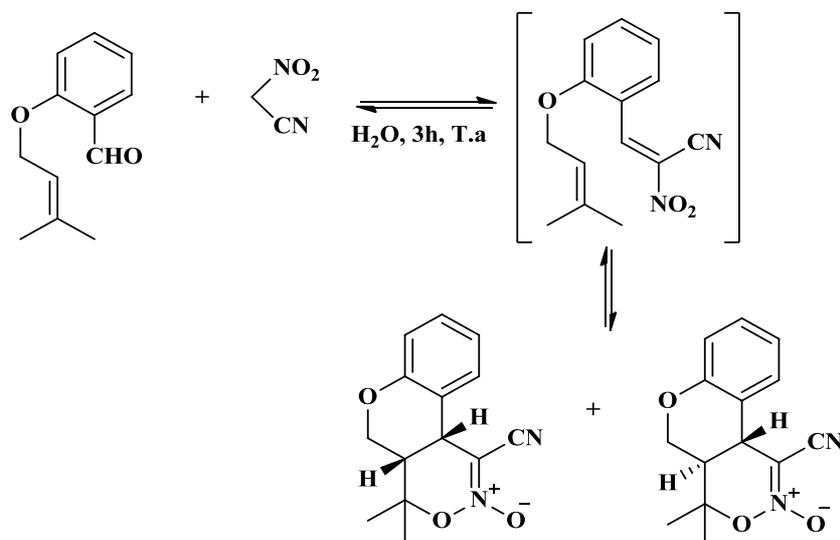
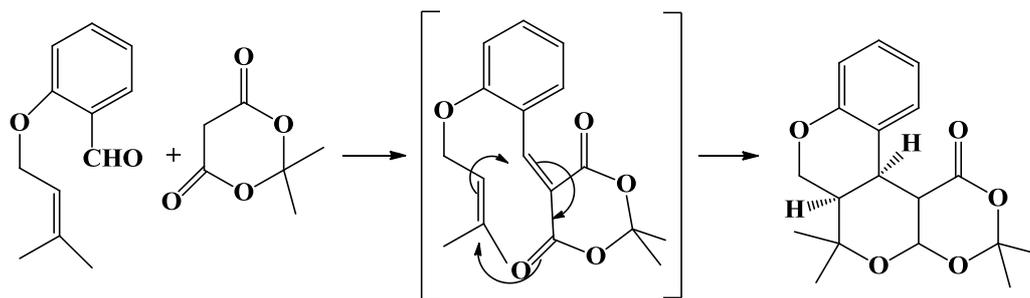
benzo[*b*]pyrane [4,3-*d*][1,2]oxazine-2-oxide

Schéma 2.15

¹² M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Arima, Y. Harigaya, G. Pilet, *Monatshefte für Chemie*. **2009**, *140*, 189- 197

¹³ D. Amantini, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Green Chemistry*. **2001**, *3*, 229-232.

Dans d'autres études ¹⁴ les réactions en cascade comme par exemple la cascade *Knoevenagel-hétéro-Diels-Alder*– via la synthèse précédente employant l'acide de Meldrum (Schéma 2.16).



Cascade Knoevenagel-Hétéro DielsAlder

Schéma 2.16

Entacapone ^{7a} est un autre exemple de la synthèse utilisant l'eau comme solvant avec la pipéridine à reflux dans la condensation de la vanilline avec le 2-cyano-N-éthylacétamide (Schéma 2.17).

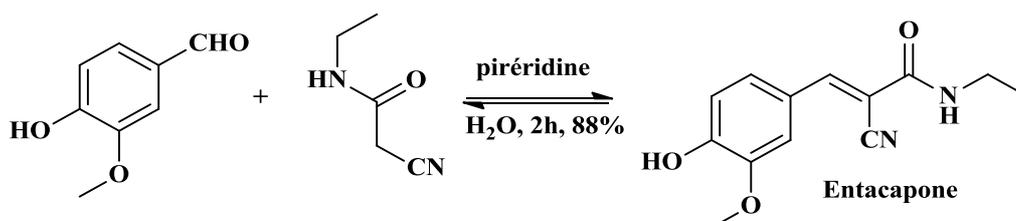


Schéma 2.17

Gomez et coll. ¹⁵ ont montré la synthèse de (E)-éthyl-2-cyano-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) acrylate avec un rendement de 84.5% par la condensation entre le 4-hydroxy-3-méthoxybnzaldéhyde et le cyanoacétate d'éthyle en présence la morpholine comme base. (Schéma 2. 18).

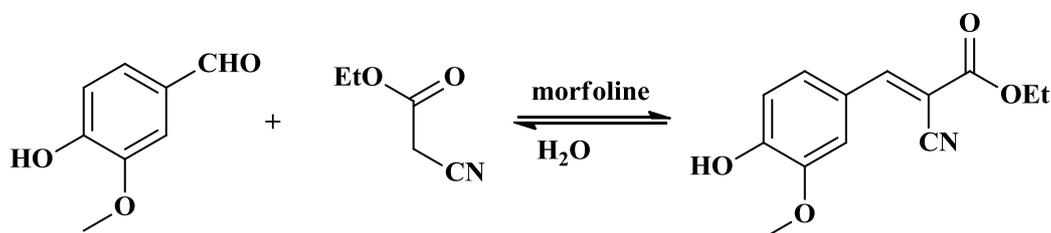


Schéma 2.18

⁷ (a) S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan, R. P. Yadav, *United States Patent*. 2007.

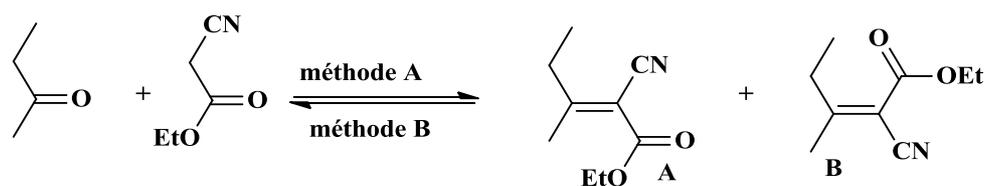
¹⁴ A. Song, X. Wang, K. S. Lam, *Tetrahedron Lett*. 2003, 44, 1755-1758.

¹⁵ M. N. Gomes, C. M. A. de Oliveira, C. F. D. Garrote, V. de Oliveira, R. Menegatti, *Synthetic Communication*. 2011, 41, 52- 57.

2.3. Sans solvant :

Comme il est mentionné précédemment, la réduction ou l'élimination des solvants organiques volatils dans la synthèse organique est l'un des principaux objectifs de la chimie verte, pour réduire les déchets de solvants, leur danger et leur toxicité ¹⁶ sur l'être vivant et l'environnement.

Un procédé de synthèse sans solvant organique est utilisé dans la réaction de condensation entre le 2-butanone et le cyanoacétate d'éthyle avec la pipéridine comme catalyseur à des pressions différentes ¹⁷ (Schéma 2.19).



Méthode A: pipéridine, 0,1 MPa 28,1% (A):(B) 58:42

Méthode B: pipéridine, 300 MPa 99% (A):(B) 57:43

Schéma 2.19

Il est observé avec la variation de la pression de 0,10 MPa à 300 MPa, le rendement global de la réaction est passé de 28,1% à 99,0%, sans variation dans le ratio E (A) / Z (B).

L'effet domino Friedlander, la réaction de condensation ¹⁸ entre l'aldéhyde et le méthylène phénylbutane-1,3-dione catalysée par le fluorure de sodium utilisant un broyage avec un mortier et un pilon (grinding reaction) conduit à la formation de produits aromatiques de Knoevenagel avec un rendement de 92% (Schéma 2.20).

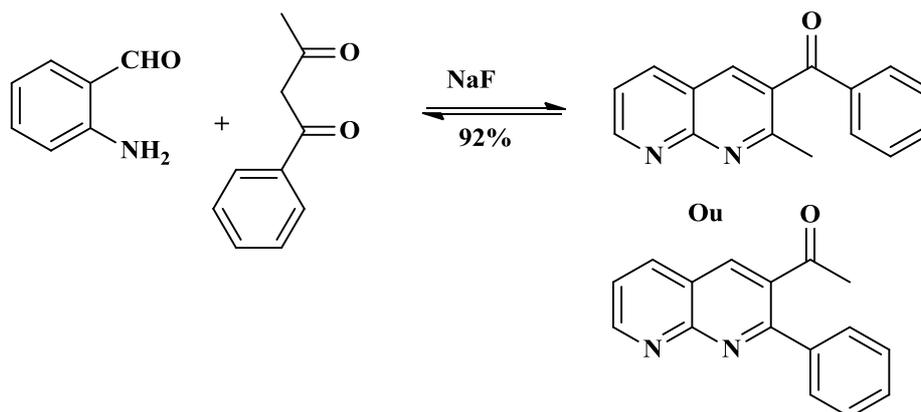


Schéma 2.20

¹⁶ G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 243-245.

¹⁷ K. Tanaka, *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2003**.

¹⁸ K. Mogilaiah, G. R. Reddy, *Synthetic Communication.* **2004**, 34, 205-210.

2.4. Sur un support organique solide :

L'utilisation de phase solide dans la synthèse organique est un domaine novateur et important, grâce à leur priorité unique telle que la haute efficacité qui résulte de la présence de plusieurs surfaces, plus de stabilité et de réutilisation, la basse toxicité et la grande sélectivité. Cette nouvelle méthodologie a été introduite par Merrifield en 1963, quand il a utilisé pour la préparation des acides aminés,¹⁹ une phase solide organique des polymères insolubles qui se lie de manière covalente des substrats organiques à la surface solide jusqu'à la fin de la réaction, cette approche a été utilisée pour synthétiser la coumarine.²⁰ en faisant réagir l'aldéhyde et le composé de malonate d'éthyle lié à une résine de Wang, dans les conditions de Doebner (Schéma 2.21).

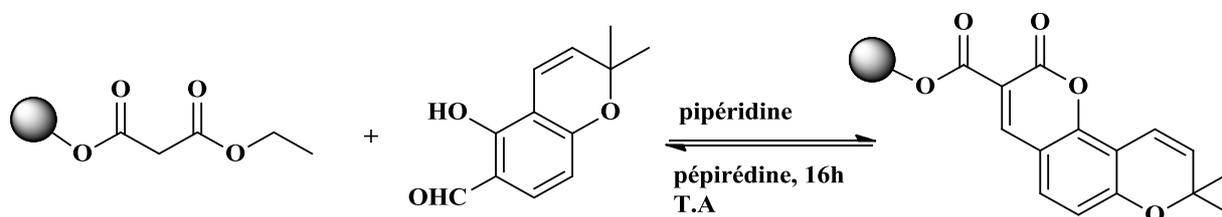


Schéma 2.21

Guo et coll.²¹ ont employé la pipéridine comme catalyseur dans la réaction entre le 4-hydroxybenzaldéhyde et le méthylène N-benzyl-2-cyanoacétamide greffé sur support, dans DMF : MeOH (10: 1) comme solvant pendant 12 h (Schéma 2.22).

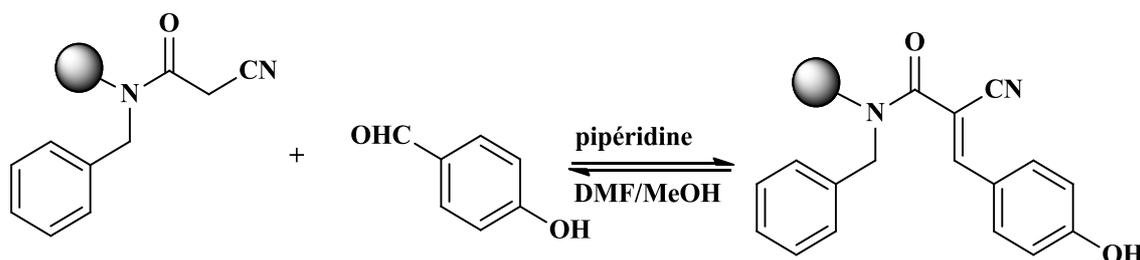


Schéma 2.22

¹⁹ R. K. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.

²⁰ Y. Xia, Z. Yang, A. Brossi, K. Lee, *J. Org. Lett.* **1999**, 1, 2113-2115.

²¹ G. Guo, E. A. Arvanitis, R. S. Pottorf, M. P. Player, *J. Comb. Chem.* **2011**, 5, 408-413.

2.5. Les facteurs influant sur la réaction de Knoevenagel :

a. L'irradiation ultrasons :

McNulty et coll.²² ont effectué la réaction de Knoevenagel sous irradiation ultrasons entre le pipéronal et l'acide malonique en présence de la pipéridine à température ambiante pendant 3 heures dans la pyridine comme solvant. Le produit est obtenu avec un rendement de 91,0%, mais lorsqu'il est effectué dans des conditions de reflux, le rendement est de 52,0% (Schéma 2.23).

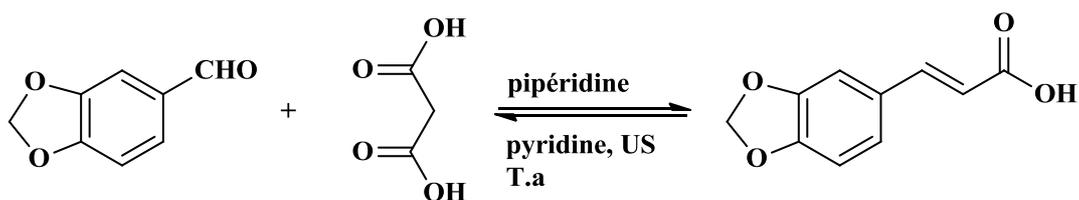
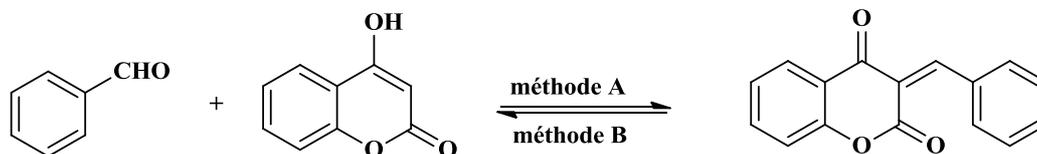


Schéma 2.23

L'irradiation ultrasonique dans la synthèse des coumarines²³ a fourni un rendement de 88%, par contre sous les conditions à reflux 62%. (Schéma 2.24).



Méthode A = ester de Hantzsch 1.5 eq, L-proline 0.2 eq, N₂, EtOH, reflux 6 h, 62%.

Méthode B = ester de Hantzsch 1.05 eq, DBSA 0.1 eq, H₂O, US (19.6 kHz, 60W), 400C, 1.5 h, 88%.

Schéma 2.24

b- L'utilisation de la biotechnologie :

Historiquement, les micro-organismes ont été d'une grande importance sociale et économique²⁴, les entreprises utilisent la biotechnologie pour développer 901 médicaments et vaccins ciblant plus de 100 maladies.

²² J. McNulty, I. J. A. Steere, S. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 39, 8013-8016.

²³ G. Palmisano, F. Tibiletti, A. Penoni, F. Colombo, S. Tollari, D. Garella, S. Tagliapietra, G. Cravotto, *Ultrasonics Sonochemistry.* **2011**, 18, 652-660.

En 2010, 26 nouveaux traitements ont été approuvés et cinq de ces traitements sont basés sur la biotechnologie ²⁵. La synthèse des coumarines ²⁶ utilisant la biotechnologie, a été catalysée par la protéase alcaline de *Bacillus licheniformis* (BLAP) dans le DMSO : H₂O (9: 1) avec un rendement de 58%. (Schéma 2.25).

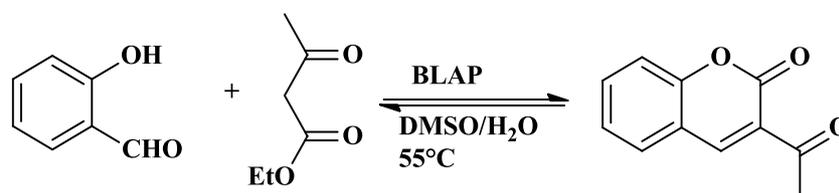


Schéma 2.25

Ainsi des micro-organismes sont utilisés pour catalyser la réaction de Knoevenagel, Pratap et coll. ²⁷ ont utilisé la levure de boulangerie dans des conditions douces (Schéma 2.26).

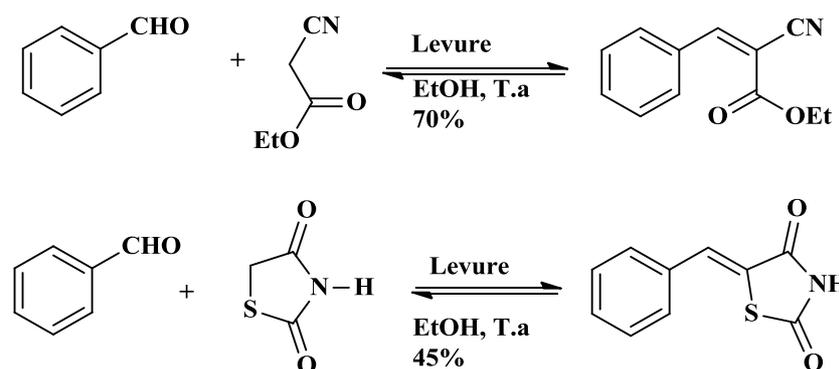


Schéma 2.26

c- l'effet du Catalyseur :

Le catalyseur offre beaucoup d'avantages y compris la non toxicité, la propreté de la réaction, les temps de réactions courts, les conditions de réaction douces et la simplicité de procédure et d'isolation des produits obtenus, aussi le catalyseur a été efficacement réutilisé six fois, sans perte significative de son pouvoir catalytique.

²⁴ A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey. *Industrial Biotransformations*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany **2006**.

²⁵ J. J. Castellani, *Medicines in development Biotechnology*. **2011**.

²⁶ C. Wang, Z. Guan, Y. He, *Green Chemistry*. **2011**, 8, 2048-2054,

²⁷ U. R. Pratap, D. V. Jawale, R. A. Waghmare, D. L. Lingampalle, R. A. Mane, *New Journal of Chemistry*. **2011**, 1, 49-51.

Chakrabarty et coll.¹² préparent 2-(1,3-dioxo-1H-ylidène) malononitrile obtenu par la condensation entre le ninhydrine et le malononitrile en présence de l'argile k10 comme catalyseur et sans solvant avec un rendement 85% (Schéma 2.27).

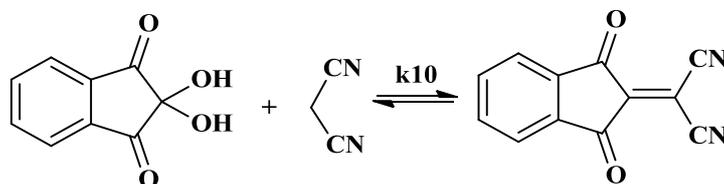


Schéma 2.27

Shinobu Wada et Hitomi Suzuki²⁸ ont réalisé la condensation de Knoevenagel en combinant le malononitrile et le cyanoacétate avec des aldéhydes aromatiques en présence d'une quantité catalytique d'un mélange la calcite et fluorite utilisant un broyeur à billes donnant uniquement (*E*)- α -cyanocinnamique esters avec des bons rendements (Schéma 2.28).

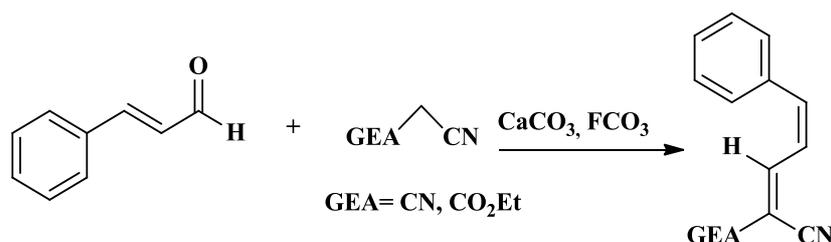


Schéma 2.28

Par ailleurs Ryabukhin et coll.²⁹ ont réalisé la condensation de Knoevenagel en utilisant le TMSCl comme catalyseur, et plusieurs méthylènes activés. Les produits sont obtenus avec des rendements élevés. (Schéma 2.29)

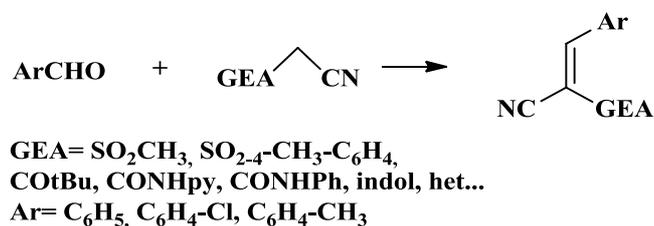


Schéma 2.29

¹² M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Arima, Y. Harigaya, G. Pilet, *Monatshefte für Chemie*. **2009**, 140, 189-197.

²⁸ S. Wada, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 399-401.

²⁹ S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, S. E. Pipko, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1073-1078.

Le bromure diéthylétherate de magnésium ³⁰ est un bon catalyseur pour la condensation de Knoevenagel. Il a donné des bons rendements dans des conditions douces et simples (Schéma 2.30).

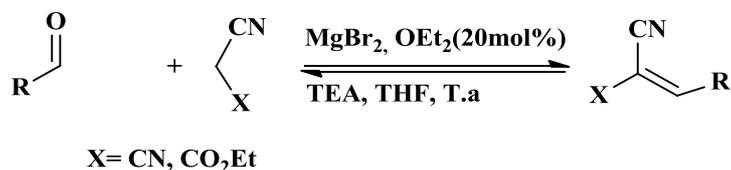


Schéma 2.30

d- l'utilisation des liquides ioniques :

Les liquides ioniques ont attiré l'attention des chimistes, grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques ³². À cause de leur pression de vapeur très basse, les espèces ioniques ont l'avantage de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les composés organique,

Volatiles. Ils ont été référés comme des solvants de choix pour plusieurs transformations ³² y compris la synthèse des dérivés pyrazoles, dans la quelle le benzaldéhyde réagit avec le 3-méthyl-1-phényl pyrazole-5-(4H) one ³¹ en présence de nitrate d'éthylammonium est additionnée, comme un liquide ionique (Schéma 2.31).

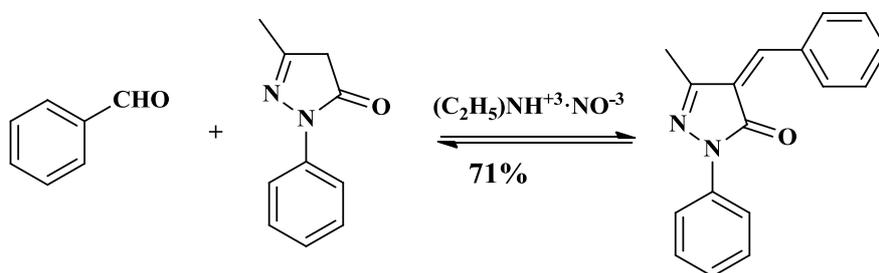


Schéma 2.31

³⁰ M.S. Abaee, M.M. Mojtahdi, M. M. Zahedi, G. khalizadeh, *ARKIVOC*. **2006**, 48-52.

³¹ R. V. Hangarge, D. V. Jarikote, M. S. Shingare, *Green Chemistry*. **2002**, 4, 266-268.

³² (a) M. F. Mantel, *Chem. Eng. News*. **1998**, 76, 32-37.

(b) D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catalysis Today*. **2002**, 74, 157-189

RESULTATS ET DISCUSSION

A. RESULTATS ET DISCUSSION :

Le produit de Knoevenagel est la base de nombreuses réactions importantes dans la chimie organique citant la réaction à multicomposants de Mannich, Hantzsch, et autre type de réaction comme Diels-Alder, l'addition de Michael, ce qui nous a encouragé à la préparation d'oléfines nouvelles à partir de nouveaux composés à méthylène activé et des aldéhydes aromatiques via la réaction de Knoevenagel selon le schéma suivant :

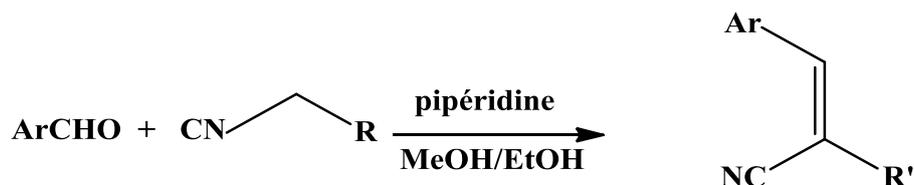


Schéma 2.32

nous avons tenté de synthétiser des dérivés pyranopyrazoles par une réaction entre le 5-méthyl-4*H*-pyrazol-3-ol, en employant les oléfines précédentes, par la réaction d'addition de Michael en utilisant plusieurs catalyseurs tels le cuivre, l'alumine et les acides de Lewis (FeCl₃, BF₃) dans différentes conditions mais nous n'avons pas obtenu les résultats souhaités (Schéma 2.33).

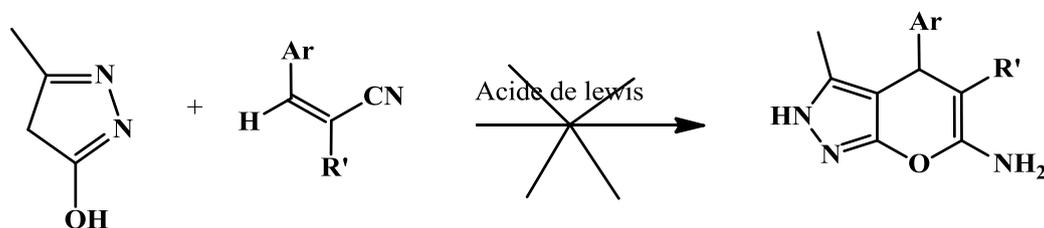
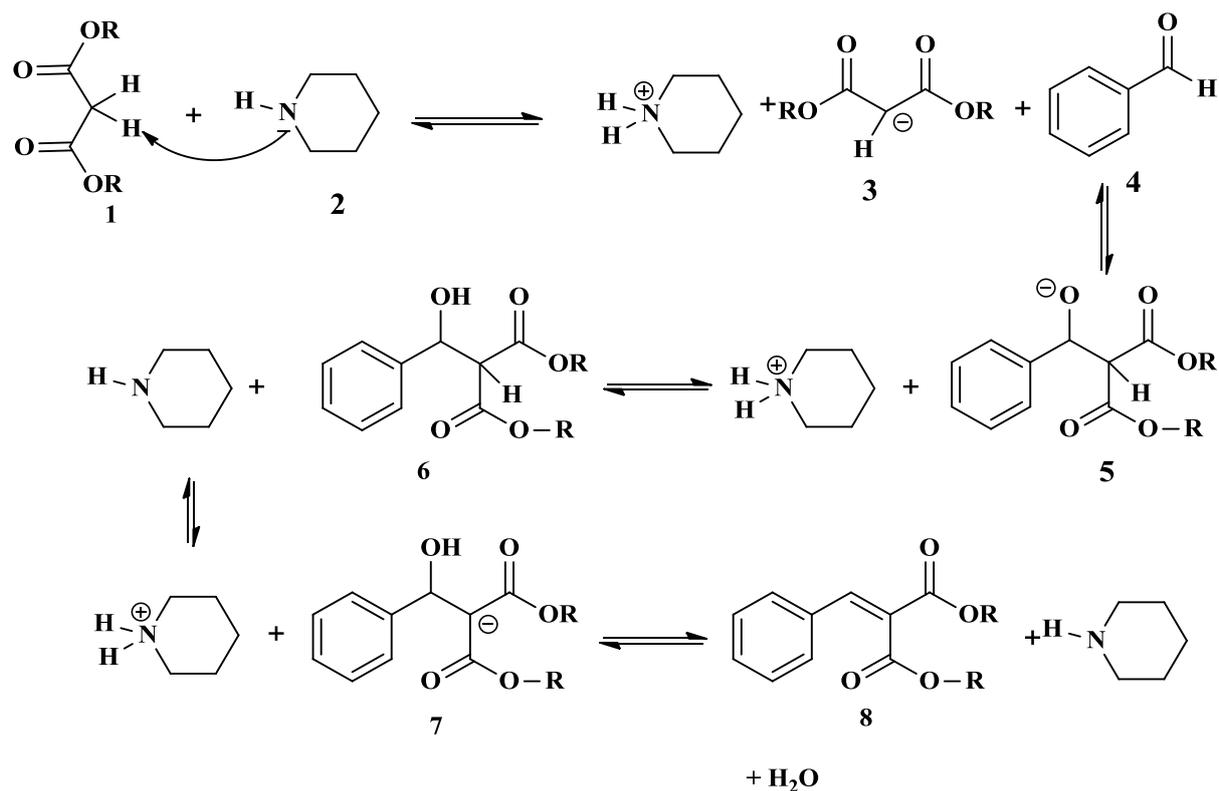


Schéma 2.33

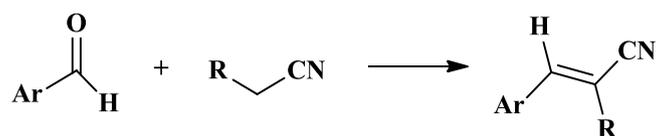
1. Mécanisme de la réaction de Knoevenagel :

Le mécanisme général pour la condensation de Knoevenagel en utilisant la catalyse basique comme la pipéridine, impliquant l'activation du méthylène le malonate d'alkyle (1) par la pipéridine (2) puis l'attaque par le carbanion formé (3) sur la fonction carbonyle de l'aldéhyde (4), qui forme le produit par une réaction aldolique (5). Après l'étape de transfert de protons entre la base protonée (2) et le composé (6) ; (7) sous forme intermédiaires qui sont ensuite déprotonés, et forme le produit (8) après l'élimination de la molécule d'eau dans la dernière étape (Schéma 2.34).



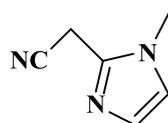
2. La synthèse des dérivés (E)-2-cyano-3-(aryl) acrylate :

À partir des aldéhydes aromatiques substitués et des molécules ayant un méthylène activé. Nous avons préparé des oléfines en présence d'une quantité catalytique de la pipéridine selon le schéma ci-dessous :



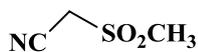
- *les réactifs à méthylène activé utilisés :*

Les réactifs à méthylène activé employés dans la condensation de Knoevenagel sont :



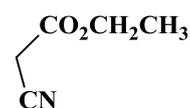
2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)acétonitrile

3a-3e



2-(méthylsulfonyl)acétonitrile

4a-4e

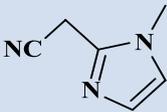
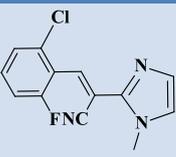
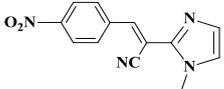
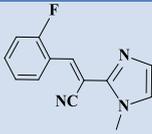
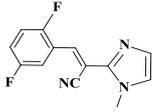
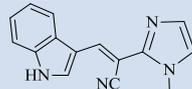


2-cyanoacétate d'éthyle

5a-5n

Les tableaux qui suivent regroupent les différents dérivés (E)-2-cyano-3-(aryl) acrylate synthétisés :

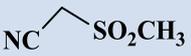
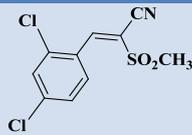
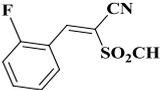
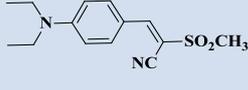
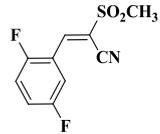
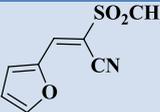
- **Tableau 1** : Propriétés physiques et rendements des composés (3a-e) à partir de 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acétonitrile

Entrée	Méthylène activé	Ar	Produits Obtenus	T fus (°C)	Rdt %
3a		2,6-C ₆ H ₃ FCI		95	63
3b		4-C ₆ H ₄ NO ₂		148	65
3c		2-C ₆ H ₄ F		113	83
3d		2,5-C ₆ H ₃ F ₂		145	76
3e		indole		160	86

L'examen du tableau 1 montre que le rendement de la synthèse des nouveaux dérivés (E)-3-aryl -2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile résultants de la condensation d'un nouveau méthylène activé 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acétonitrile et des aldéhydes aromatiques porteurs de différents substituants en présence d'une quantité catalytique de la pipéridine, dépend de la nature et la position des substituants.

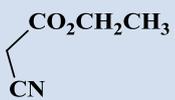
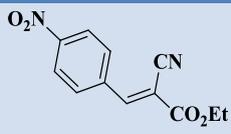
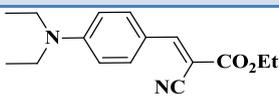
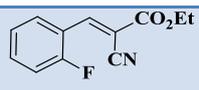
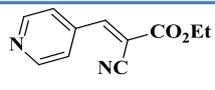
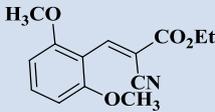
Le composé (E)-3-(1H-indol-3-yl) – 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (3e) présente un meilleur rendement de 86%.

- **Tableau 2** : Propriétés physiques et rendements des composés (4a-e) à partir de 2-(méthylsulfonyl) acétonitrile.

Entrée	Méthylène activé	Ar	Produits Obtenus	T fus (C°)	Rdts %
4a		2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂		108	70
4b		2-C ₆ H ₄ F		113	83
4c		4-C ₁₀ H ₁₄ N		198	96
4d		2,5-C ₆ H ₃ F ₂		113-115	85
4e		C ₄ H ₃ O		115	60

Les entrées décrites dans le tableau 2 montrent que les produits désirés fournis par le méthylène 2-(méthylsulfonyl)acétonitrile ont révélé un rendement élevé, à l'exception la réaction avec l'aldéhyde hétérocyclique furylaldéhyde (4e) a donné un rendement moyen de 60%.

- **Tableau 3** : Propriétés physiques et rendements des composés (5a-n) à partir cyanoacétate d'éthyle.

Entrée	Méthylène activé	Ar	Produits Obtenus	T. fus (C°)	Rdt %
5a		4-C ₆ H ₄ NO ₂		165	65
5b		4-C ₁₀ H ₁₄ N		93	93
5c		2-C ₆ H ₄ F		48	72
5d		4-C ₅ H ₄ N		115	43
5e		2,6-C ₈ H ₉ O ₂		115	67

5i	4-C ₁₀ H ₁₄ N		94	79
5j	2-C ₆ H ₄ F		95	98
5k	4-C ₅ H ₄ N		100	75
5l	2,6-C ₈ H ₉ O ₂		130	80
5m	2,5-C ₆ H ₃ F ₂		104	88
5n	2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂		110	77

L'examen du tableau 3 montre que Le cyanoacétate d'éthyle donne 2 produits différents en fonction du solvant utilisé (méthanol /éthanol). En effet en milieu méthanolique, on observe une réaction de transestérfication (Schéma 2.36).

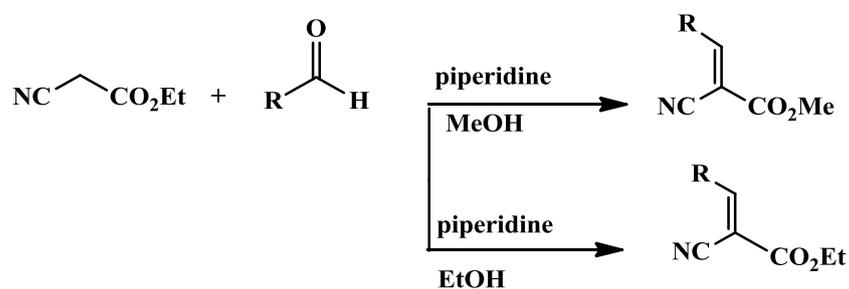


Schéma 2.36

-Il est intéressant également de noter que la réaction avec les aldéhydes aromatiques disubstitués comme le 2,5-difluorobenzaldéhyde et le 2,4-dichlorobenzaldéhyde dans l'éthanol sous les mêmes conditions opératoires ne marche plus par contre leurs transestérfications dans le méthanol restent utiles et donnent les produits **5m** et **5n**, dont la condensation avec 4-diéthylaminebenzaldehyde fournit les produits de Knoevenagel correspondants avec un rapport de rendement excellent de 93/94 %.

-Il est d'autant plus important de noter que quelque soit le substituant sur le cycle aromatique (Ar), le produit de Knoevenagel est obtenu avec des rendements généralement comparables.

-On note tout de même, que le meilleur rendement est obtenu avec le 2-fluorobenzaldéhyde et alors que l'isonicotinaldéhyde (**5d**) ne donne que 43 % dans l'éthanol par contre dans le méthanol, le rendement est de 75 % (**5k**).

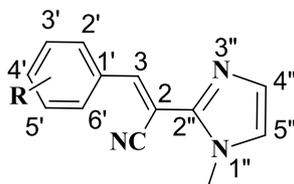
-Il est important de mentionner que la majorité de produits ont effectué une transestérification, dans le méthanol, leurs rendements sont légèrement élevés par rapport aux produits préparés dans l'éthanol.

-D'après les résultats obtenus par la diffraction des rayons X, on propose que toutes les structures soient de configuration **E**.

3. Etude spectrale de dérivés (E)-2-cyano-3-(aryl) acrylate :

Les résultats spectroscopiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures attendus.

3.1. Synthèse des dérivés (E)-3-aryl -2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile :



- **Tableau 1a** : Données spectrales RMN ^1H des dérivés (E)-3-aryl -2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (δ ppm, J Hz)

Entrée	=CH	H6'	H5'	H4'	H3'	H2'	C-H5'' (imidazole)	CH4'' (imidazole)	CH ₃
3a	7.88 (s, 1H)	Cl	7.40 (t, 1H), $J = 7.8$	7.20 (t, 1H) $J = 8$	7.31 (dd, 1H) $J = 7.6$	F	6.99 (s _L , 1 H)	7.17 (s _L , 1H)	3.94 (s, 3H)
3b	8.03 (s, 1H)	8.06 (d, 2H) $J = 8.4$	8.33 (d, 2H), $J = 8.4$	NO ₂	8.33 (d, 2H), $J = 8.4$	8.06 (d, 2H) $J = 8.4$	7.01 (s _L , 1H)	7.12 (s _L , 1H)	3.96 (s, 3H)
3c	7.95 (s, 1H)	7.55 (dd, 1H) $J = 8.8$ $J = 6.8$	7.35 (t, 1H), $J = 7.6$	8.14 (t, 1H), $J = 7.6$	7.28 (t, 1H) $J = 7.6$	F	6.97 (s _L , 1H)	7.24 (s _L , 1H)	3.89 (s, 3H)
3d	8.08 (s, 1H)	7.85-7.70 (m, 1H)	F	7.13-7.15 (m, 2H)	7.13-7.15 (m, 2H)	F	6.99 (s _L , 1H)	7.12 (s _L , 1H)	3.92 (s, 3H)

- **INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES**

- **RMN ^1H (Tableau 1a)**

- *La partie imidazole*

La partie imidazolique est caractérisé par :

Les protons H_{5'} et H_{4'} imidazoliques résonnent sous forme de singulet large respectivement, à 6.97-7.01 ppm et à 7.17-7.24 ppm,

Le singulet à 3.89-3.96 ppm est attribuable au méthyle imidazolique (N-CH₃).

- *L'H-éthylénique*

Les protons éthyléniques des composés 3a- 3c résonnent sous forme singulet allant 7.88 à 7.95 ppm et selon les composés **3b**, **3d** de 8.03 à 8.08 ppm.

- *La partie aromatique*

Le composé 3a

Le triplet résonne à 7.40 ppm, $J = 7.8$ Hz correspondant au proton H_{5'}.

Le doublet de doublet à 7.31 ppm est attribuable au proton H_{3'}, $J = 7.6$ Hz.

Le triplet à 7.20 ppm attribuable au proton H_{4'}, $J = 8$ Hz.

Le composé 3b

Un système de spin A.B bien visible est caractérisé par :

Le doublet, $J = 8.4$ Hz à 8.33 ppm, d'intégration 2H correspondant aux protons H_{3'}, H_{5'}.

Le doublet, $J = 8.4$ Hz à 8.06 ppm est attribuable aux protons H_{2'}, H_{6'}.

Le composé 3c

Le proton H_{6'} résonne à 7.55 ppm sous forme doublet de doublet, $J_{H6'-F} = 8.8$ Hz, $J_{H6'-H5'} = 6.8$ Hz.

Trois triplets à 7.28 -8.14, $J = 7.6$ Hz attribuable respectivement aux protons H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}.

Le composé 3d

Le proton H_{6'} apparait sous forme multiplet à 7.70-7.85 ppm.

Deux protons H_{3'}, H_{4'} résonnent sous forme multiplet à 7.13-7.15 ppm.

- **RMN ¹³C (Tableau 2a)**
- **Tableau 2a :** Données spectrales RMN ¹³C des dérivés (E)-3-aryl -2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (δ ppm, J Hz).

Entrée	C6'	C5'	C4'	C3'	C2'	C1'	=CH	<u>C</u> -CN	CN	C2	C4	C5	<u>CH</u> ₃
3a	108.8	125.20	131.26	114.8	160.85	134.83	138.2	106.8	120.9	139.9	124	129.1	34.5
		125.16	131.36	114.55	158.31	134.79							
		⁴ J _{CF} = 4	³ J _{CF} = 10	² J _{CF} = 25	¹ J _{CF} = 255.7	³ J _{CF} = 4							
3b	124.2	130.2	148.6	130.2	124.2	144.6	138.9	103.8	116	140.5	125	129.5	34.9
3c	133.58	116.62	96.3	125.6	162.19	121.88	138.1	104.1	116.4	140.9	125.3	129	35
	133.50	116.59		125.28	159.68	121.77							
	³ J _{CF} = 8	⁴ J _{CF} = 3		² J _{CF} = 35.2	¹ J _{CF} = 252.7	² J _{CF} = 11							
3d	119.69	158.43	114.69	117.28	159.65	122.39	138.1	103.3	116	140.8	124.6	129.4	34.7
	119.36	155.93	114.43	116.95	157.22	122.34							
	² J _{CF} = 33	¹ J _{CF} = 251.7	² J _{CF} = 26	² J _{CF} = 33.2	¹ J _{CF} = 244.7	² J _{CF} = 5							
		⁴ J _{CF} = 3		³ J _{CF} = 8	⁴ J _{CF} = 3								

- *La partie imidazole*

Quatre signaux caractérisent cette partie :

Le carbone C₂ résonnant à 140 ppm.

Les signaux à 124 et 129 ppm sont attribuables respectivement aux carbones C₄ et C₅.

Le méthyle imidazolique N-CH₃ apparaît à 35 ppm.

- *Les carbones éthyléniques*

En ce qui concerne le fragment éthylénique on observe :

Le signal à 138 ppm attribuable au C-H éthylénique.

Le groupement cyano CN apparaît à 116 ppm.

Le carbone C-CN porteur au groupement cyano résonne dans l'intervalle allant de 104 à 106 ppm selon le composé synthétisé.

- *La partie aromatique*

Le composé 3a

Le carbone résonnant sous forme doublet à 160.85, 158.32 ppm, ni autre que le carbone C₂' porteur du fluor d'où l'apparition couplage carbone-fluor ¹J_{CF}= 255.7 Hz.

Le doublet du couplage ²J_{CF}= 4 Hz à 134.83, 134.79 ppm attribuable au carbone quaternaire C₁'.

Le carbone C₃' apparaît sous forme un doublet à 114.8, 114.5 ppm présente un couplage ²J_{CF}= 25 Hz.

Par ailleurs, Le doublet à 125.20, 125.16 ppm montre un couplage ⁴J_{CF}= 4 Hz est attribuable au carbone C₅'. Enfin le carbone à 108.8 ppm sous forme singulet attribuable au carbone C₆'.

Le composé 3b

La substitution benzénique par le groupe nitro, en para engendre une symétrie ainsi

Les carbones C₁', C₄' résonnent respectivement à 148.6 et 144.6 ppm par ailleurs

Les carbones C₂', C₆' et C₃', C₅' résonnent respectivement à 124.2 et 130.2 ppm.

Le composé 3c

Le carbone C₂, résonne sous forme doublet à 159.68, 162.19 ppm présente un couplage $^1J_{CF} = 252.4$ Hz.

Le doublet caractérisant C₆, résonnant à 133.58, 133.50 ppm montrant un couplage $^3J_{CF} = 8$ Hz.

Le carbone C₃, résonnant à 125.6, 125.25 ppm, et dont la multiplicité du doublet est dû au couplage $^2J_{CF} = 35.2$ Hz.

Le doublet à 121.8, 121.77 ppm est attribuable au C₁, avec un $^2J_{CF} = 11.07$ Hz.

Le doublet à 116.62, 116.59 ppm correspondant au C₅, avec un $^4J_{CF} = 3$ Hz.

Le signal à 96.3 ppm n'est autre que le carbone C₄.

Le composé 3d

On note le C₂, son signal apparaît sous forme doublet à 159.65, 157.22 ppm caractérisant un couplage fluor-carbone, $^1J_{CF} = 244.7$ Hz, $^4J_{CF} = 5$ Hz.

Le doublet à 158.43, 155.93 ppm est attribuable au carbone C₅, visualisant ainsi un couplage C-F $^1J_{CF} = 251.7$ Hz, $^4J_{CF} = 3$ Hz.

Le carbone C₁, apparaît sous forme de doublet, $^2J_{CF} = 5$ Hz à 122.34, 122.39 ppm.

Le doublet du carbone C₆, dont la constante de couplage, $^2J_{CF} = 33$ Hz résonnant à 119.69, 119.36 ppm, et résonnant ppm ni autre que le carbone C₆.

Le signal du carbone C₃, sort à 117.28, 116.96 ppm sous forme de doublet de doublet, $^2J_{CF} = 33.2$ Hz.

Le carbone C₄, apparaît sous forme de doublets, $^2J_{CF} = 26$ Hz à 114.69, 114.43 ppm.

- **Description de la structure 3c, 3e :**

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du produit (E)-3-(1H-indol-3-yl) – 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (**3e**) possède squelette acrylonitrile lié en position 3 par un noyau indole et en position 2 par un l'hétérocycle 1-méthylimidazole, et pour le composé (E)-2-fluorophényl- 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (**3c**), le 1-méthylimidazole est porté en position 2 par le squelette acrylonitrile et en position 3 le noyau aromatique substitué par le fluor en position ortho, comme le montre la figure suivante :

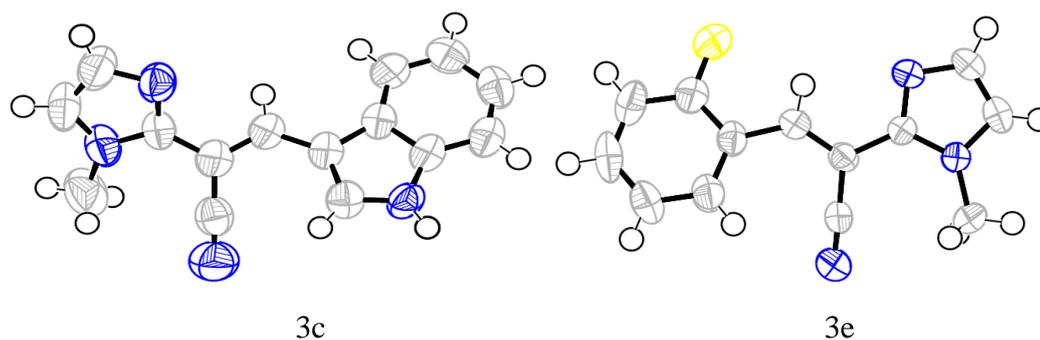


Figure 2.7 : ORTEPS des composés 3c, 3e

3.2. Synthèse des dérivés (E)-3-aryl-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile :

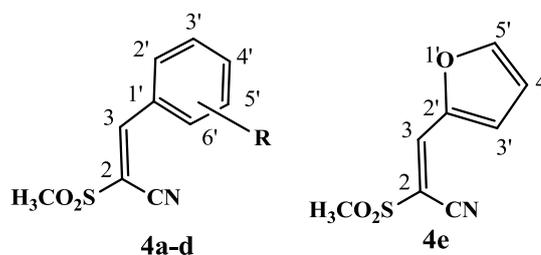


Tableau b2 : Données spectrales RMN ^1H des dérivés (E)-3-aryl-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile (δ ppm, J Hz).

Entrée	=CH	H6'	H5'	H4'	H3'	H2'	SO ₂ -CH ₃	Substituant H _{Ar}
4a	8.55 (s, 1H)	8.20 (d, 1H) $J = 8.4\text{Hz}$	7.45 (d, 1H) $J = 8.4\text{Hz}$	Cl	7.6 (s, 1H)	Cl	3.25 (s, 3H)	--
4b	8.46 (s, 1H)	7.66 (dd, 1H) $J = 7.6$	7.34 (t, 1H) $J = 8$	8.13 (t, 1H) $J = 7.6$	7.26 (t, 1H) $J_{CF} = 10.4$	F	3.89 (s, 3H)	--
4c	8.04 (s, 1H)	6.69 (d, 2H) $J = 8.4$	7.90 (d, 2H) $J = 8.4$	N-(<u>CH₂</u> - CH ₃) ₂	7.90 (d, 2H) $J = 8.4$	6.69 (d, 2H) $J = 8.4$	3.15 (s, 3H)	N-(<u>CH₂</u> - CH ₃) ₂ 1.33 (s, 6H) N-(<u>CH₂</u> - CH ₃) ₂ 3.46 (s, 4H)
4d	8.4 (s, 1H)	7.20-7.26 (m, 1H)	F	7.30-7.40 (m, 1H)	7.94-8.2 (m, 1H)	F	3.24 (s, 3H)	--
4e	7.89 (s, 1H)	--	Furane			--	3.20 (s, 3H)	--
			7.82 (sL, 1H)	6.71 (sL, 1H)	7.33 (sL, 1H)			

- **INTERPRETATION GÉNÉRALES DES SPECTRES**
- **RMN ¹H (Tableau b2)**

Les signaux principaux qui caractérisent les aryles méthylsulfonyl-acrylonitriles **4a-4e**

- *La partie soufrée*

Un singulet résonnant dans le segment 3.15-3.89 ppm est attribuable au méthylsulfonyle.

- *La partie éthylénique*

Le C-H éthylénique apparaît sous forme singulet à 8.40-8.55 ppm.

- *La partie aromatique*

Le composé 4a

Un singulet d'intégration 1H résonnant à 7.60 ppm est attribuable au proton H_{3'}.

Les doublets, $J = 8.4$ Hz à 7.45 et 8.19 ppm correspondent respectivement aux protons H_{5'} et H_{6'}.

Le composé 4b

Le doublet de doublet à 8.20 ppm correspondent au proton H_{6'} et sa multiplicité est dû au couplage ortho H_{5'}, H_{6'}, $J = 6.4$ Hz et au couplage méta F- H_{6'}, $J = 7.6$ Hz.

Le triplet, $J = 7.6$ Hz à 8.13 ppm correspondant au proton H_{4'}.

Le triplet, $J = 8$ Hz à 7.34 ppm est attribuable au proton H_{5'}.

Le triplet à 7.26 ppm ni autre que le proton H_{3'} visualisant ainsi un couplage H_{3'}-F, $J = 10.4$ Hz.

Le composé 4c

Le système A.B bien visualisé caractérisé par :

Le doublet, $J = 8.4$ Hz à 7.90 ppm est attribuable aux protons H_{2'} et H_{6'} par ailleurs le doublet, $J = 8.4$ Hz à 6.69 ppm est attribuable aux protons H_{3'} et H_{5'}.

Le composé 4d

Les multiplets apparaissent à 7.20-8.20 ppm sont attribuables aux protons H_{3'}, H_{4'}, H_{6'}.

Le composé 4e

Le proton H₄ résonne sous forme singulet large à 6.71 ppm.

Les singulet large, résonnant à 7.33 et 7.82 ppm sont attribuables respectivement aux protons H_{3'} et H_{5'} du furyle.

- **RMN ¹³C (Tableau b3)**

Tableau b3 : Données des RMN dérivés (E) -3-aryl-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile (δ ppm, J Hz).

Entrée	C6'	C5'	C4'	C3'	C2'	C1'	=CH	C-CN	CN	C _{AfN} - (CH ₂ -CH ₃) ₂	CH ₃
4a	128.3	130.3	137.9	130.7	140.7	126.7	147.8	112.4	116.1	--	41.7
4b	136.52 136.43 ³ J _{CF} = 10	125.27 125.23 ⁴ J _{CF} = 4	128	116.72 116.50 ² J _{CF} = 22.1	163.25 160.67 ¹ J _{CF} = 259.8	118.44 118.34 ³ J _{CF} = 10	144.72 144.62 ³ J _{CF} = 10	112.8	114.8	--	41.7
4c	134.7	111.4	152.4	111.4	134.7	102.4	152.1	115.2	117	12.5 42.5	44.9
4d	114.67 114.42 ² J _{CF} = 25.1	159.09 156.55 ¹ J _{CF} = 225.7 ² J _{CF} = 46.3	117.88 117.55 ² J _{CF} = 33.2 ³ J _{CF} = 9	123.08 122.74 ² J _{CF} = 34 ³ J _{CF} = 9	159.46 157.01 ¹ J _{CF} = 249.7 ² J _{CF} = 37	119.2 118.9 ² J _{CF} = 30.2	143.2	112	115.8	--	42.5
--	FURANE										
		C5'	C4'	C3'	C2'						
4e	--	137.4	123.8	112.9	141	--	149.5	108.6	114.2	--	41.4

Les résultats des structures **4a-e** en résonance magnétique nucléaire du ¹³C montrent

- *La partie soufrée*

Le signal du méthyle sulfonique SO₂-CH₃ est observé dans l'intervalle allant de 41 ppm à 44 ppm.

- *Les carbones éthyléniques*

Le signal qui indique la présence de carbones éthyléniques =CH apparaît de 144-149 ppm. Par ailleurs le signal du groupe cyano CN en général entre 114-117 ppm, de même les carbones quaternaires C₂ qui portent le groupe cyano apparaissent dans l'intervalle 108-115 ppm.

- *La partie aromatique*

Le composé 4a

Le carbone C_{2'} (substitué par le chlore) et le carbone C_{4'} résonnant respectivement à 140.7 ppm et 137.9 ppm, par ailleurs les signaux à 130.4 ppm et 130.3 ppm sont attribuables aux carbones C_{3'} et C_{5'}.

Les carbones C_{6'} et C_{1'} résonnant respectivement à 128.3 ppm et 126.7 ppm.

Le composé 4b

Le doublet, ¹J_{CF} = 259.8 Hz à 163.25, 160.67 ppm est attribuable au carbone C_{2'}.

Le doublet résonnant à 136.52, 136.43 ppm désigne le carbone C_{6'} avec un couplage ³J_{CF} = 10 Hz.

Par ailleurs les carbones C_{4'} et C_{5'} résonnent respectivement à 128.8 ppm et 125 ppm.

Le doublet, ³J_{CF} = 10 Hz à 118.44-118.34 ppm est attribuable au carbone quaternaire C_{1'}.

En ce qui concerne le carbone C₃, il résonne sous forme doublet, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz à 116.72, 116.54 ppm.

Le composé 4c

Le signal apparaît à 152.4 ppm désigne le carbone C₄.

le carbone C₁, son signal apparaît à 102.4 ppm.

Deux signaux résonnant à 111.4 et 134.7 ppm sont attribuables aux carbones C₃, C₅ et C₂, C₆.

Le méthyle et le méthylène du groupe éthyle résonnant respectivement à 12.5 et 44.9 ppm.

Le composé 4d

Le doublet à 159.46, 157.01 ppm est attribuable au carbone C₂, caractérisant un couplage C-F, $^1J_{CF} = 249.7$ Hz, $^2J_{CF} = 37.2$ Hz.

Le doublet à 159.09, 156.55 ppm correspondant au carbone C₅, sa multiplicité est dû au couplage C-F, $^1J_{CF} = 225.7$ Hz, $^2J_{CF} = 46.32$ Hz.

Le doublet dont la constante de couplage est de $^2J_{CF} = 34$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ Hz à 123.08, 122.74 ppm, ni autre que le carbone C₃.

Le carbone C₁, apparaît sous forme doublet, $^2J_{CF} = 30.21$ Hz à 119.2, 118.9 ppm.

Le carbone C₄, apparaît sous forme doublet, $^2J_{CF} = 33.23$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ Hz à 117.88, 117.55 ppm.

Le doublet, $^2J_{CF} = 25.1$ Hz à 114.67, 114.42 ppm est attribuable au carbone C₆.

Le composé 4e

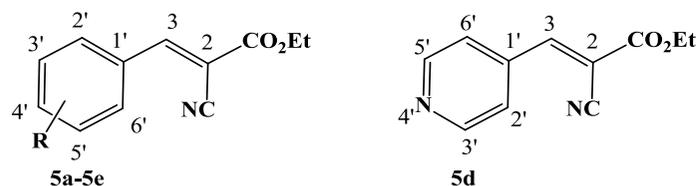
En ce qui concerne la partie furane du composé 4e est caractérisé par 4 signaux, ainsi

Les signaux résonnant à 112.9, 123.8, 137.4, 141 ppm sont attribuables aux carbones

C₃, C₄, C₅, C₂.

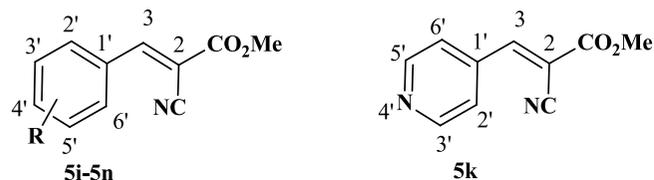
3.3. Synthèse des dérivés (E) -3-aryl-2-cyano acrylate d'éthyle :

- **Tableau c2** : Données spectrales RMN ¹H des dérivés (E) -3-aryl-2-cyano acrylate d'éthyle (δ ppm, J Hz) :



Entrée	=CH	H6'	H5'	H4'	H3'	H2'	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃	Substituant H _{Ar}	
5a	8.31 (s, 1H)	8.16 (d, 2H) $J= 8.4$	8.36 (d, 2H) $J= 8.4$	NO ₂	8.36(d, 2H) $J= 8.4$	8.16 (d, 2H) $J= 8.4$	4.45(q,2H) $J= 7$	1.44(t, 3H) $J= 7$		
5b	8.04 (s, 1H)	7.89 (d,2H) $J= 8.4$	6.75 (d, 2H) $J= 8.4$	N- (CH ₂ CH ₃) ₂	6.75 (d, 2H) $J= 8.4$	7.89 (d,2H) $J= 8.4$	4.33(q, 2H) $J= 7$	3.38 (t, CH ₃) $J= 7$	N(CH ₂ CH ₃) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂
									3.45(s, 4H, 2CH ₂)	1.38(s, 6H, 2CH ₃)
5c	8.40 (s, 1H)	8.25 (t, 1H) $J= 7.6$	7.41 (t, 1H) $J= 7.4$	7.36 (t,1H) $J= 8.8$	7.68 (dd, 1H) $J_1= 13.2$ $J^2= 10$	F	4.36 (q, 2H) $J= 7$	1.38 (t, 3H) $J= 7$		
5d	8.39 (s, 1H)	Pyridine					4.40 (q, 2H) $J= 7$	1.41 (t, 3H) $J= 7$	--	
		7.86 (d, 2H) $J= 4.4$	8.77 (d, 2H) $J= 4.4$	N	8.77 (d, 2H) $J= 4.4$	7.86 (d, 2H) $J= 4.4$				
5e	8.69 (s, 1H)	OCH ₃	7.92 (d, 1H), $J= 8$	7.17 (t, 1H) $J= 8$	7.12 (d, 1H) $J= 8$	OCH ₃	4.40 (q, 2H) $J= 7$	1.42 (t, 3H) $J= 7$	2- OCH ₃	6- OCH ₃
									3.90 (s, 6H, 2CH ₃)	

3.4. Synthèse de dérivés (E)-3-aryl-2-cyanoacrylate de méthyle :



- **Tableau c3** : Données spectrales des RMN ^1H des dérivés (E)-3-aryl-2-cyanoacrylate de méthyle (J Hz, δ ppm).

Entrée	=CH	H6'	H5'	H4'	H3'	H2'	CO ₂ -CH ₃	Substituant H _{Ar}	
5i	8.01(s, 1H)	7.90 (d, 2H) $J= 8.4$	6.76 (d, 2H) $J= 8.4$	N(CH ₂ CH ₃) ₂	6.76 (d, 2H) $J= 8.4$	7.90 (d, 2H) $J= 8.4$	3.81 (s, 1H)	N(CH ₂ CH ₃) ₂	N(CH ₂ CH ₃) ₂
								1.19 (s, 4H, 2CH ₂)	3.49 (s, 6H, 2CH ₃)
5j	8.39 (s, 1H)	8.39 (t, 1H) $J= 7.6$	7.20 (t, 1H) $J=9.2$	7.31 (t, 1H) $J= 7.6$	7.59 (dd, 1H) $J= 15.2$ $J_2= 6$	F	3.95 (s, 3H)	--	
5k	8.45(s, 1H)	Pyridine					4.35 (s, 1H)	--	
		7.88 (d, 2H), $J= 4.4$	8.82 (d, 2H), $J= 4.4$	N	8.82 (d, 2H), $J= 4.4$	7.88(d, 2H), $J= 4.4$			
5l	8.69(s, 1H)	OCH ₃	7.91 (d, 1H), $J= 7.6$	7.16 (t, 1H) $J= 7.6$	7.12 (d, 1H), $J= 7.6$	OCH ₃	CO ₂ -CH ₃ , 2, 6- OCH ₃		
							3.93(s, 9H)		
5m	8.33(s, 1H)	7.95-7.90 (m, 1H)	F	7.49-7.59 (m, 2H)		F	3.96 (s, 3H)		
5n	8.58 (s, 1H)	8.26 (d, 1H) $J= 8.4$	7.44 (d, 1H) $J= 8.4$	Cl	7.54 (s, 1H)	Cl	3.95 (s, 3H)		

- **INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES**
- **RMN ¹H (Tableaux c2, c3)**

En général on distingue aux spectres des molécules (**5a-n**) des signaux suivants :

- *La partie ester* : est caractérisé

Ethoxy

Un quadruplet à 4.50 ppm et un triplet à 1.42 attribuables respectivement au méthylène et au méthyle de l'ester

Méthoxy

Un singulet de 3 protons apparaissant dans de 3.4 à 4.35 ppm désigne le groupement OMe.

- *La partie éthylénique*

Le singulet du CH éthylénique apparait à 7 et 8.70 ppm (selon le composé étudié).

- *La partie aromatique*

La substitution de système de spin de type A.B concernant les protons H₃, H₅ et H₂, H₆ est dû à une substitution en position **para**

Le déplacement chimique des H₃, H₅ et H₂, H₆ d'un composé à un autre, dépend de la nature du substituant ainsi

Le déblindage des protons H₃, H₅ est dû à l'effet attracteur du nitro composé (**5a**).

Par ailleurs le blindage des protons H₃, H₅ est dû à l'effet donneur du groupement diéthylamine composés (**5b**, **5i**).

Les composés 5a

Les doublets, $J = 8.4$ Hz à 8.36 et 8.16 ppm sont attribuables aux protons H₃, H₅ et H₂, H₆.

Le composé 5b

Les doublets, $J = 8.4$ Hz à 6.75 et 7.89 ppm correspondants aux protons H₃, H₅ et H₂, H₆.

Le composé 5c

Le proton H₆ résonne à 8.25 ppm sous forme triplet, $J = 7.6$ Hz. son déplacement est dû à sa position ortho par rapport au groupement CH=C(CN) (CO₂Et).

Le doublet de doublet résonnant à 7.68 ppm est attribuable au proton H₃, sa multiplicité est dû au couplage H₃-F, $J_{HF} = 13.2$ Hz, et au couplage H₃-H, $J_H = 10$ Hz.

Le triplet, $J = 7.4$ Hz résonnant à 7.41 ppm est attribuable au proton H₅, ainsi le proton H₄ apparait sous forme triplet à 7.36 ppm, $J = 8.8$ Hz.

Le composé 5d

Le doublet, $J=4.4$ à 8.77 ppm est attribuable aux protons H_3' , H_5' , par ailleurs le doublet, $J=4.4$ Hz à 7.86 ppm est attribuable aux protons H_2' , H_6' .

Le composé 5e

Le doublet, $J= 8$ Hz résonne à 7.12 ppm est attribuable au proton H_3' .

Le triplet, $J= 8$ Hz apparait à 7.17 ppm correspondant au proton H_4' .

Le doublet, $J= 8$ Hz résonne à 7.92 ppm désigne le proton H_5' .

Le composé 5i

Les doublets, $J= 8.4$ Hz à 6.76 et 7.90 ppm correspondants aux protons H_3' , H_5' et H_2' , H_6' .

Le composé 5j

Le proton H_6' résonne à 8.39 ppm sous forme triplet, $J= 7.6$ Hz.

Le doublet de doublet apparait à 7.59 ppm et attribuable au proton H_3' , sa multiplicité est dû au couplage H_3' -F, $J_{HF}= 15.2$ Hz, et au couplage H_3' -H, $J_H= 6$ Hz.

Le triplet, $J= 7.6$ Hz résonnant à 7.2 ppm est attribuable au proton H_5' ainsi le proton H_4'

Apparait sous forme triplet à 7.31 ppm, $J= 9.2$ Hz.

Le composé 5k

Le doublet, $J=4.4$ Hz à 8.82 ppm est attribuable aux protons H_3' , H_5' , par ailleurs le doublet, $J=4.4$ Hz à 7.88 ppm est attribuable aux protons H_2' , H_6' .

Le composé 5l

Le proton H_3' apparait sous forme doublet, $J= 7.6$ Hz à 7.12 ppm.

Le triplet, $J= 7.6$ Hz résonnant à 7.16 ppm est attribuable au proton H_4' .

Le doublet, $J= 7.6$ Hz résonne à 7.91 ppm désigne le proton H_5' .

Le composé 5m

Les protons H_3' , H_4' , H_6' résonnent à 7.49 - 7.91 sous forme de multiplets.

Le composé 5n

Un singulet du proton H_3' résonne à 7.54 ppm.

Deux doublet résonnent à 7.44 ppm et 8.26 ppm correspondant aux protons H_5' et H_6' respectivement avec constante de couplage $J= 8.4$ Hz.

- RMN ^{13}C (Tableau c4)

- **Tableau c4** : Données spectrale RMN ^{13}C des dérivés (E) -3-aryl-2-cyano acrylate d'éthyle et (E) -3-aryl-2-cyano acrylate de méthyle (δ ppm, J Hz)

Entré	CO	C'6	C'5	C'4	C'3	C'2	C'1	=CH	C-CN	CN	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	Substituant C _{Ar}
5a	161.4	131.5	124.3	149.7	124.3	131.5	136.9	151.7	107.3	114.5	--	63.4	14.1	--
5b	164.5	134.4	111.2	151.6	111.2	134.4	118.8	154.4	93.3	117.8	--	61.3	14.3	2CH ₂ , 44.8 2CH ₃ , 12.5
5c	162.2	136.25 136.16 ³ J _{CF} = 9	125.74 125.7 ⁴ J _{CF} = 4	129.4	116.99 116.78 ² J _{CF} = 21.1	162.95 160.41 ¹ J _{CF} = 245.7	120.09 119.99 ² J _{CF} = 10	146.30 146.23 ³ J _{CF} = 7	105.7	115.2	--	63.1	14.6	--
PYRIDINE														
5d	161	123.5	150.9	N	150.9	123.5	138.3	152.9	107.8	114.4	--	62.9	14.3	--
5e	162.3	152.5	125.5	120.1	116.8	152.5	125.5	149.6	103.5	115.3		55.7	13.9	2,6-OCH ₃ 61.7 62.4
5i	164.6	134.8	111.8	152.2	111.2	134.8	118.7	154.4	96.3	117.8	53	--	--	2CH ₂ , 44.9 2CH ₃ , 13.1
5j	162.2	136.14 136.05 ³ J _{CF} = 9	125.72 125.69 ⁴ J _{CF} = 3	129.4	116.91 116.69 ² J _{CF} = 22.1	162.41 159.88 ¹ J _{CF} = 273.9	119.87 119.75 ² J _{CF} = 10	146.75 146.66 ³ J _{CF} = 9	105.5	115.3	54	--	--	--
PYRIDINE														
5k	161.9	123.6	151.2	N	151.2	123.6	138.7	153.3	109	115	54	--	--	--
5l	162.8	152.5	124.1	120.1	116.9	152.5	125.4	149.8	103.1	115.3	53.1	--	--	2,6-OCH ₃ 55.7 61.7
5m	161.8	115.56 115.29 ² J _{CF} = 23.1 ³ J _{CF} = 9	156.94 156.89 ¹ J _{CF} = 252.9 ⁴ J _{CF} = 3	118.82 118.49 ² J _{CF} = 33.2 ³ J _{CF} = 9	122.58 122.24 ² J _{CF} = 34.2 ³ J _{CF} = 10	159.36 158.62 ¹ J _{CF} = 243.6 ⁴ J _{CF} = 4	121.09 120.87 ² J _{CF} = 22.1 ³ J _{CF} = 9	145.79 145.69 ³ J _{CF} = 10	104.4	115	53.6	--	--	--
5n	161.5	127.8	130.2	137.4	130.4	139.3	128.2	149	106	113.9	53.2	--	--	--

Les résultats des structures des produits **5a-n** RMN du carbone 13 dénombre :

- *Le groupement ester*

Les signaux qui distinguent la fonction ester sont :

Un signal de la fonction ester COO varie entre 161-164 ppm.

Le groupement méthoxy son signal apparait à 53-54.01 ppm.

Pour le groupement éthoxy est caractérisé par le signal du CH₂ à 55.7-63.4 ppm et le signal du CH₃ observé à 13.9-14.6 ppm.

- *Les carbones éthyléniques*

Le signal du groupe nitrile CN apparait entre 113.9-117.8 ppm.

Le signal du carbone quaternaire C₂ qui porte de CN est observé à 93.3-108.1 ppm tandis que les carbones CH sont entre 124.1 et 160.4 ppm.

- *la partie aromatique*

Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle à champ faible. En effet ils sont observés entre 135.4 et 152.5, les déplacements chimiques variant en fonction des substituant.

Le composé 5a

Le noyau benzénique est substitué en position para par le groupe nitro est caractérisé :

Le signal qui montre le carbonyle résonne à 161.40 ppm.

Les signaux qui montrent les carbones quaternaires C_{4'}, C_{1'} résonnant respectivement à 149.7 et 136.9 ppm.

Deux signaux apparaissent à 131.5 et 124.3 ppm attribuable aux carbones C_{2'}, C_{6'} et C_{3'}, C_{5'}.

Le composé 5b

Le noyau benzénique est substitué en position para par le groupe diéthylamine est caractérisé :

Le pic du carbonyle vers 164.5 ppm.

Les carbones quaternaire C_{4'} résonnent environ 151.6 ppm et le C_{1'} apparait vers 118.8 ppm

Les signaux résonnent à 134.4 et 111.2 ppm correspondent aux carbones C_{2'}, C_{6'} et C_{3'}, C_{5'}.

Le carbone du méthyle résonne environ 12.5 ppm et le méthylène à environ 44.8 ppm.

Le composé 5i

On distingue le signal du carbonyle apparait à 164.6 ppm.

Les carbones C_{1'} et C_{4'} résonnant respectivement à 118.7 ppm et 134.8 ppm

Les signaux à 134.8 et 111.8 ppm sont attribuables respectivement aux carbones C_{2'}, C_{6'} et C_{3'}, C_{5'}.

Le groupe diéthylamine est caractérisé par le signal du méthyle résonnant à 13.1 ppm, ainsi que le carbone du méthylène résonnant à 44.9 ppm.

Le composé 5d

3 signaux montre les carbones qui caractérisent la pyridine sont :

Le carbonyle résonnant 161 ppm.

à 150.9 ppm on notera le pic qui désigne les carbones C₃, C₅, et à 123.5 ppm l'apparition du pic qui caractérise les carbones C₂, C₆.

Le signal du carbone C₄ résonne vers 138.3 ppm.

Le composé 5k

Les signaux qui désignent la pyridine sont :

Le carbonyle résonnent à 161.8 ppm.

Les carbones C₂, C₆ et C₃, C₅ apparaissent respectivement à 123.5 ppm et 151.2 ppm.

Le carbone C₄ résonnant à 138.7 ppm.

Le composé 5e

Le carbonyle résonnant à 162.3 ppm.

Les signaux des carbones C₂, C₆ résonne environ 149.6 ppm, et celui du carbone quaternaire C₁ vers 125.5 ppm.

Les pics qui indiquent les carbones C₃, C₄, C₅ résonnant respectivement 124.1, 120.1, 116.8 ppm respectivement.

Le composé 5l

Le carbonyle résonnant à 162.8 ppm.

Le signal à 149.8 ppm n'est autant que les carbones C₂, C₆.

Le carbone C₁ résonnant à 125.4 ppm.

Le signal à 124.1 ppm est attribuable au carbone C₃, ainsi les carbones à 120.1 ppm et 116.8 ppm correspondants aux carbones C₄ et C₅.

Les composés 5c

Le carbonyle résonne à vers 162.2 ppm.

Le doublet indiquant le carbone C₂ résonnant à 162.95, 160.4 ppm, sa multiplicité est dû au couplage C-F, $^1J_{CF} = 245.7$ Hz.

Le doublet désigne le carbone C₆ apparait à 136.25, 136.16 ppm avec un couplage $^3J_{CF} = 9$ Hz.

Le signal caractérise le carbone C₄ apparait à 129.4 ppm.

Le doublet, $^4J_{CF} = 4$ Hz résonnant à 125.74, 125.70 ppm correspondant le carbone C₅.

Le doublet, $^3J_{CF} = 10$ Hz à 120.09, 119.99 ppm est attribuable au carbone quaternaire C₁.

Un doublet, $^2J_{CF} = 21.1$ Hz à 116.99, 116.78 ppm est attribuable au carbone C₃.

Le composé 5j

Le carbonyle apparait à 162.2 ppm.

Le doublet à 162.41, 159.88 ppm est attribuable au carbone C₂, caractérisant un couplage C-F,

$^1J_{CF} = 273.9$ Hz. Le doublet, $^2J_{CF} = 25.1$ Hz à 136.14, 136.05 ppm est attribuable au carbone C₆.
Le carbone C₄ apparaît sous forme singulet à 129.4 ppm.

Le doublet, $^4J_{CF} = 3$ Hz à 125.72, 125.69 ppm correspondant au carbone C₅.

Le carbone quaternaire C₁ apparaît sous forme doublet à 119.2, 118.9 ppm avec un couplage $^2J_{CF} = 10$ Hz.

Le doublet à 116.91, 116.69 ppm dont la constante de couplage est de $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ ni autre que le carbone C₃.

Le composé 5m

Le carbonyle résonne à 168.8 ppm.

Le doublet à 159.36 ppm, n'est autre que le C₂, sa multiplicité est due au couplage $^1J_{CF} = 243.6$ Hz et $^4J_{CF} = 4$ Hz avec le fluor en position 2 et 5, de même le carbone C₅ résonnant à 156.3 ppm possède deux couplage $^1J_{CF} = 252.7$ Hz et $^4J_{CF} = 3$ Hz.

Le carbone C₃ se résonne à 122.58-122.24 ppm, on constate que le $^2J_{CF} = 34.2$ Hz, $^3J_{CF} = 10$ Hz des carbones C₄, C₃ est plus grand que celui du C₆ ceci est dû que la substitution en 1 qui affaiblie le constante du couplage $^3J_{CF}$.

Le carbone quaternaire C₁ apparaît à 121.09-120.87 ppm, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ Hz

Le carbone C₄ apparaît sous forme doublet à 118.82, 118.49 ppm, $^2J_{CF} = 33.2$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ Hz

Le doublet, $^2J_{CF} = 23.1$ Hz, $^3J_{CF} = 9$ Hz est attribuable au carbone C₆ à 115.56-115.29 ppm.

Le composé 5n

On distingue l'apparition de deux signaux qui désignent les carbones C₂ et C₄ à 139.3 et 137.2 ppm.

Le carbonyle apparaît à 161.5 ppm.

Le signal qui caractérise le C₃ résonne à 130.4 ppm et le carbone C₅ résonne à 130.2 ppm.

Le signal du C₆ apparaît à 127.8 ppm, et du carbone quaternaire C₁ à 128.2 ppm.

3. Conclusion

En résumé, nous avons procédé à la synthèse de nouvelles séries des oléfines hétérocyclique via une condensation de trois méthylènes activés : 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acétonitrile, 2-(méthylsulfonyl) acétonitrile, cyanoacétate d'éthyle, avec des dérivés du benzaldéhyde porteurs de groupements différents.

La réaction condensation avec cyanoacétate d'éthyle dans le solvant méthanol a permis d'effectuer une transestérification.

Nous avons obtenu les produits attendus avec de bons rendements.

PARTIE EXPERIMENTALE

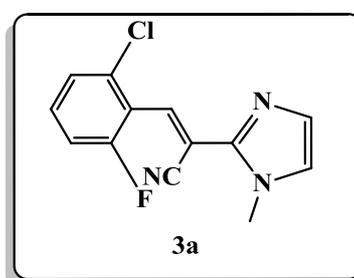
B. PARTIE EXPERIMENTALE :

1. la synthèse de dérivés (E)-2-cyano-3-(aryl) acrylate

Dans un ballon de 100 ml on introduit le 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acétonitrile (2 mmol) et de l'aldéhyde aromatique (2 mmol) dans 10 ml de méthanol suivit par l'ajout de deux gouttes de la pipéridine, on chauffe la réaction à reflux pendant (10 min-3h), le précipités est formé puis filtré, séché à l'air libre.

1.1. La synthèse des (E)-3-aryl -2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile

- (E)-3-(2-chloro-6-fluorophényle)-2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (3a)



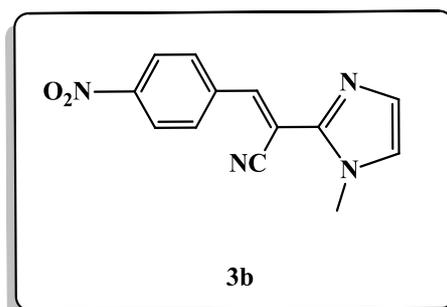
Rendement = 63 %, T[°]f = 95°C.

Formule brute : C₁₃H₉N₃ F Cl, Masse moléculaire : 261.68 g.mol⁻¹

RMN¹H (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.94 (s, 3H, CH₃), 6.99 (s_L, 1H, H₅_{imidazole}), 7.17 (s_L, 1H, H₄_{imidazole}), 7.31 (dd, J = 7.6Hz, 1H, H_{Ar}), 7.2 (t, J = 8Hz, H_{Ar}), 7.4 (t, J = 7.8 Hz 1H, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 160.85-158.31, ¹J_{CF} = 255.7 Hz, 139.9, 138.1, 134.83-134.79, ³J_{CF} = 4Hz, 130, 125.2- 125.16, ⁴J_{CF} = 4Hz, 124, 117.8, 114.8-114.55, ²J_{CF} = 25 Hz, 106.8, 34.5.

- (E)-2-(1-méthyle-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophényle) acrylonitrile (3b)



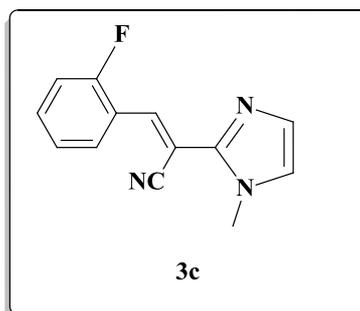
Rendement = 65 %, $T^{\circ}f = 148^{\circ}C$

Formule brute : $C_{13}H_{10}O_2N_4$ Masse moléculaire : $254.24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.96 (s, 3H, CH₃), 7.01 (sL, 1H, H5_{imidazole}), 7.12 (sL, 1H, H4_{imidazole}), 8.03 (s, 1H, CH), 8.06 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}), 8.33 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H_{Ar}).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 148.6, 144.6, 140.5, 138.9, 130.2, 129.5, 125, 124.2, 119, 103.8, 34.9.

- *(E)*-3-(2-fluorophényle)-2-(méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (**3c**)



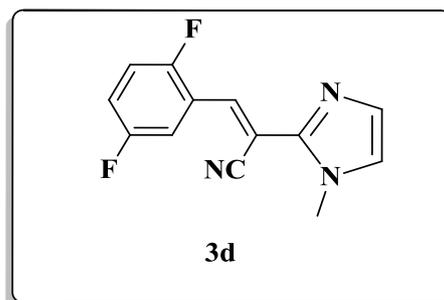
Rendement = 83 %, $T^{\circ}f = 113^{\circ}C$.

Formule brute : $C_{13}H_{10}F N_3$, Masse moléculaire : $227.24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.89 (s, 3H, CH₃), 6.97 (sL, 1H, H5_{imidazole}), 7.24 (sL, 1H, H4_{imidazole}), 7.28 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.35 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.55 (dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J_{H-F} = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}), 7.95 (s, H, CH), 8.14 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H_{Ar}),

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 162.19-159.68, $^1J_{CF} = 252.7 \text{ Hz}$, 140.9, 138.1, 133.58-133.5, $^3J_{CF} = 8 \text{ Hz}$, 129, 125.66-125.28, $^2J_{CF} = 35.2 \text{ Hz}$, 125.3, 121.88-121.77, $^2J_{CF} = 11 \text{ Hz}$, 116.4, 96.3, 35.

- *(E)*-3-(2, 5-difluorophényle)-2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acrylonitrile (**3d**)



Rendement = 76 %, $T^{\circ}f = 145^{\circ}C$

Formule brute : $C_{13}H_9F_2 N_3$, Masse moléculaire : 245.23 g.mol⁻¹

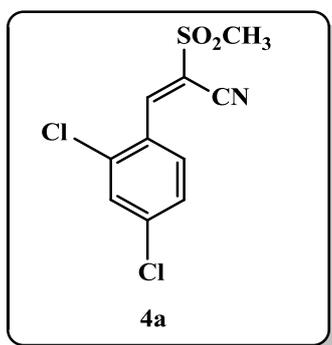
RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.92 (s, 3H, CH₃), 6.99 (s_L, 1H, H₅_{imidazole}), 7.12 (s_L, 1H, H₄_{imidazole}), 7.13-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85- 7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 8.08 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 159.65-157.22, ¹J_{CF} = 244.7 Hz, 158.43-155.93, ¹J_{CF} = 251.7 Hz, 140.8, 139, 129.4, 124.6, 122.39-122.34, ⁴J_{CF} = 5 Hz, 119.69-119.36, ²J_{CF} = 33 Hz, 117.28-116.95, ²J_{CF} = 33.2 Hz, ³J_{CF} = 8 Hz, 114.69-114.43, ²J_{CF} = 25 Hz, 116, 103.3, 34.7.

1.2. La synthèse des (E)-3-aryl-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile

Dans un ballon de 100 ml on introduit le 2-(méthylsulfonyl) acétonitrile (2 mmol) et de l'aldéhyde aromatique (2 mmol) dans 10 ml méthanol suivit par l'ajout de deux gouttes de la pipéridine, on chauffe la réaction à reflux pendant (10 min-3h), le précipité est formé puis filtré, séché à l'air libre.

- (E)-3-(2, 4-dichlorophényl)-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile (4a)



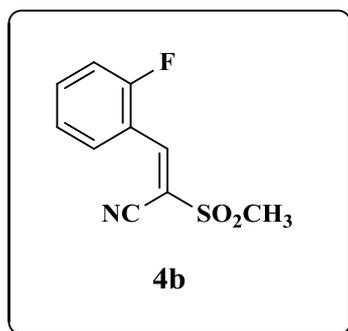
Rendement = 70 %, $T^{\circ}f = 108^{\circ}C$

Formule brute : $C_{10}H_7O_2NS Cl_2$, Masse moléculaire : 276.14 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.25 (s, 3H, CH₃), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (s, 1H, H_{Ar}), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.55 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 147.6, 140.7, 137.9, 130.7, 128.3, 126.7, 116.1, 112.4, 41.7.

- *(E)*-3-(2-fluorophényl)-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile (**4b**)



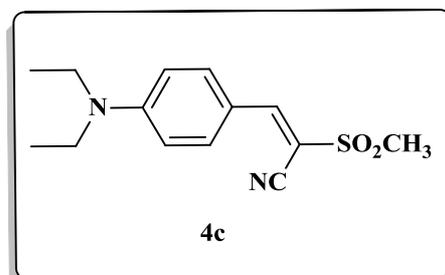
Rendement = 83 %, $T^{\circ}f = 113^{\circ}C$

Formule brute : $C_{10}H_8FSNO_2$, Masse moléculaire : $276.14 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO- d_6) : 3.89 (s, 3H, CH₃), 7.26 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{Ar}), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.13 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 8.46 (s, 1H, CH).

RMN¹³C (100.70 MHz, DMSO- d_6) : 163.25-160.67, $^1J_{CF} = 259.8$ Hz, 144.70-144.62, $^3J_{CF} = 10$ Hz, 136.52-136.43, $^3J_{CF} = 10$ Hz, 128, 125.27-125.23, $^4J_{CF} = 4$ Hz, 118.44-118.34, $^3J_{CF} = 10$ Hz, 116.72-116.5, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, 114.8, 112.8, 41.7.

- *(E)*-3-(4-(diéthylamino)phényl)-2-(méthylsulfonyl)acrylonitrile (**4c**)



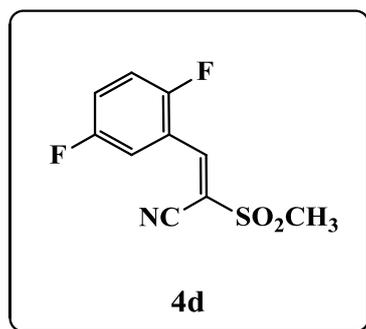
Rendement = 96 %, $T^{\circ}f = 198^{\circ}C$

Formule brute : $C_{14}H_{18}O_2N_2S$, Masse moléculaire : $278.37 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H (400.25 MHz, DMSO- d_6) : 1.33 (s, 6H, 2CH₃), 3.15 (s, 3H, CH₃), 3.46 (s, 4H, 2CH₂), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.04 (s, 1H, CH).

RMN¹³C (100.70 MHz, DMSO- d_6) : 152.4, 152.1, 134.7, 117, 115.2, 111.4, 102.4, 44.9, 42.5.

- *(E)*-3-(2,5-difluorophényl)-2-(méthylsulfonyl) acrylonitrile (**4d**)



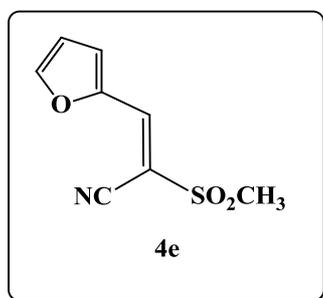
Rendement = 85 %, $T^{\circ}f = 113-115^{\circ}C$

Formule brute : $C_{10}H_7O_2N S F_2$, Masse moléculaire : 243.23 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 3.24 (s, 3H, CH₃), 7.20-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.94-8.20 (m, 1H, H_{Ar}), 8.4 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 159.46-157.01, ¹J_{CF} = 249.1 Hz, ²J_{CF} = 37 Hz, 159.09-156.55, ¹J_{CF} = 225.7 Hz, ²J_{CF} = 46.3 Hz, 143.2, 123.08-122.74, ²J_{CF} = 34 Hz, ³J_{CF} = 9 Hz, 117.88-117.55, ²J_{CF} = 33.2 Hz, ³J_{CF} = 9 Hz, 115.9, 114.67-114.42, ²J_{CF} = 25.1 Hz, 112, 41.4.

- *(E)*-3-(2-furan-2-yl)-2-(méthylsulfonyl)acrylonitrile (**4e**)



Rendement = 60 %, $T^{\circ}f = 115^{\circ}C$

Formule brute : $C_9H_7O_3N S$, Masse moléculaire : 197.21 g.mol⁻¹

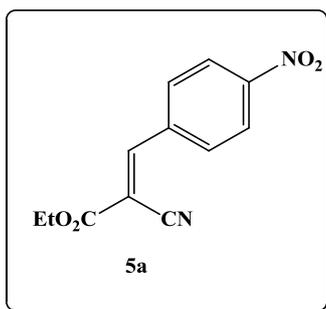
RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 3.20 (s, 3H, CH₃), 6.71 (sl, 1H, H_{FURANE}), 7.33 (sl, 1H, H_{FURANE}), 7.82 (s, 1, 1H, H_{FURANE}), 7.85 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 149.5, 141, 137.4, 123.8, 114.2, 112.9, 108.5, 42.1.

1.3. La synthèse des (E)-2-cyano-3-aryl-acrylate d'éthyle

Dans un ballon de 100 ml on introduit le 2-cyanoacétate (2 mmol) d'éthyle et de l'aldéhyde aromatique (2 mmol) dans 10 ml de l'éthanol suivit par l'ajout de deux gouttes de la pipéridine, on chauffe la réaction à reflux pendant (10 min-3h), le précipités est formé puis filtré, séché à l'air libre

- (E)-2-cyano-3-(4-nitrophényl) acrylate d'éthyle (5a)



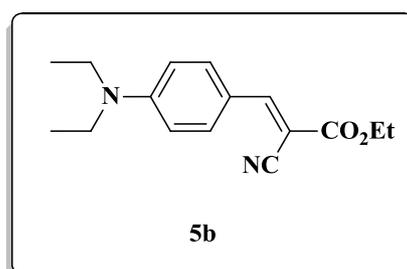
Rendement = 65 %, $T^{\circ}f = 165^{\circ}C$

Formule brute : $C_{12}H_{10}N_2O_4$, Masse moléculaire : $246.22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 1.44 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃), 4.45 (q, $J=7$ Hz 2H, CH₂), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.31 (s, 1H, CH), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}),

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 161.4, 151.7 ; 149.7, 136.9, 131.5, 124.3, 114.6, 63.4, 14.1.

- (E)-2-cyano-3-(4-diéthylaminophényl) acrylate d'éthyle (5b)



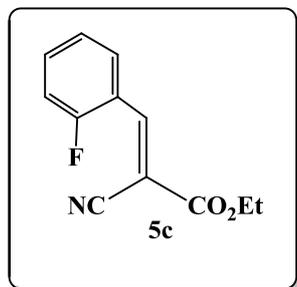
Rendement = 93 %, $T^{\circ}f = 93^{\circ}C$

Formule brute : $C_{16}H_{20}N_2O_2$, Masse moléculaire : $272.34 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 1.38 (t, $J=7$ Hz, 6H, 2CH₃), 3.45 (q, $J=7$ Hz, 3H, CH₃), 3.38 (s, 4H, 2CH₂), 4.33 (q, 2H, CH₂), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) :164.5, 1544, 151.6, 134.4, 118.8, 117.8, 111.2, 93.3, 61.9, 44.8, 14.3, 12.5.

- **(E) -2-cyano-3-(2-fluorophényl) acrylate d'éthyle (5c)**



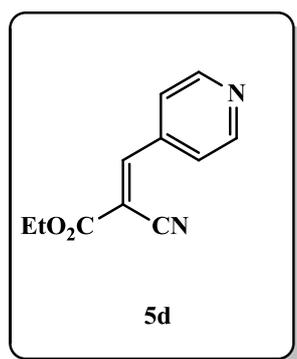
Rendement = 72 %, **T[°]f = 48°C**

Formule brute : C₁₂H₁₀NFO₂, **Masse moléculaire : 219.21 g.mol⁻¹**

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 1.38 (t, *J*=7 Hz, 3H, CH₃), 4.36 (q, *J*=7 Hz 2H, CH₂), 7.68 (dd, *J*=13.2 Hz, *J*=10 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (t, *J*=8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.40 (s, 1H, CH), 8.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{Ar}).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 162.2, 160.95-160.41, ¹*J*_{CF}=245.7 Hz, 146.30-146.23, ³*J*_{CF}=7 Hz, 136.25-136.16, ³*J*_{CF}=9 Hz, 129.4, 125.47-125.7, ²*J*_{CF}=4 Hz, 120.09-119.99, ²*J*_{CF}=10 Hz 116.99-116.78, ²*J*_{CF}=21.1 Hz, 115.2, 105.7, 96.3, 63.1, 14.6.

- **(E) -2-cyano-3-(pyridin-4-yl) acrylate d'éthyle (5d)**



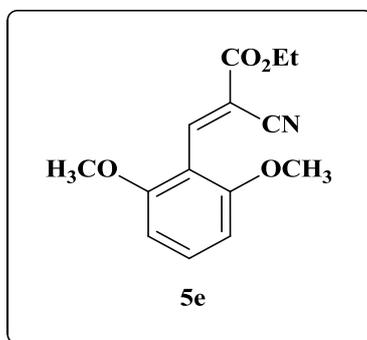
Rendement = 43 %, **T[°]f = 115°C**

Formule brute : C₁₁H₁₁N₂O₂, **Masse moléculaire : 221.21 g.mol⁻¹**

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 1.41 (t, *J*=7 Hz, 3H, CH₃), 4.40 (q, *J*=7 Hz, 2H, CH₂), 7.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_{Ar}) 8.39 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 161, 152.9, 150.9, 138.3, 123.5, 114.4, 108, 62.9, 14.3.

- *(E)*-2-cyano-3-(2,6-diméthoxyphényl) acrylate d'éthyle (*5e*)



Rendement = 67 %, T^{°f} = 115°C

Formule brute : C₁₄H₁₅NO₄, Masse moléculaire : 261.27g.mol⁻¹

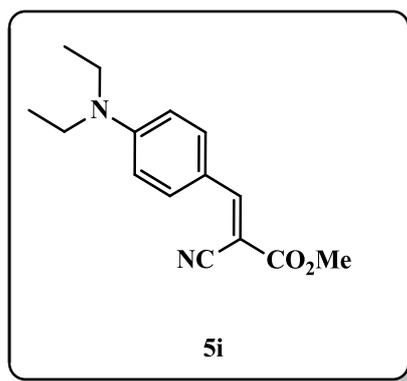
RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 1.42 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 3.90 (s, 6H, 2OCH₃), 4.40 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 7.12 (d, 1H, J = 8 Hz, H_{Ar}), 7.17 (t, 1H, J = 8 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 1H, J = 8 Hz, H_{Ar}), 8.69 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 162.3, 152.5, 149.6, 125.5, 120.1, 116.8, 115.3, 103.5, 62.4, 61.7, 55.7, 13.9.

1.4. La synthèse des *(E)*-2-cyano-3-aryl-acrylate de méthyle

Dans un ballon de 100 ml on introduit le 2-cyanoacétate d'éthyle (2 mmol) et de l'aldéhyde aromatique (2 mmol) dans 10 ml méthanol suivit par l'ajout de deux gouttes de la pipéridine, on chauffe la réaction à reflux pendant (10 min-3h), le précipités est formé puis filtré, séché à l'air libre

- *(E)*-2-cyano-3-(4-diéthylaminophényl) acrylate de méthyle (*5i*)



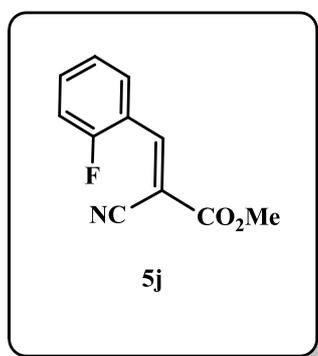
Rendement = 94 %, $T^{\circ}f = 85^{\circ}C$

Formule brute : $C_{15}H_{18}N_2O_2$, Masse moléculaire : **258.32 g.mol⁻¹**

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 1.19 (t, $J=7$ Hz, 6H, 2CH₃), 3.49 (q, $J=7$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.01 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) : 164.5, 154.4, 151.6, 134.4, 118.8, 117.8, 111.2, 93.3, 53, 44.9, 13.1.

- *(E) -2-cyano-3-(2-fluorophényl) acrylate de méthyle (5j)*



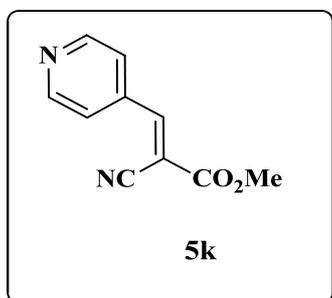
Rendement = 98 %, $T^{\circ}f = 95^{\circ}C$

Formule brute : $C_{11}H_8FO_2N$, Masse moléculaire : **205.19 g.mol⁻¹**

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 3.95 (s, 3H, CH₃), 7.2 (t, 1H, $J= 9.2$ Hz, H_{Ar}), 7.31 (t, $J= 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (dd, $J_1= 15.2$ Hz, $J_2= 6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.39 (t, 1H, $J= 7.6$ Hz, H_{Ar}), 8.56 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆) :162.41-159.88, ¹J_{CF}=273.9 Hz, 162.2, 146.75-146.66, ³J_{CF}=9 Hz 136.14-136.05, ³J_{CF}=9 Hz, 129.4, 125.72-125.69, ⁴J_{CF}= 3 Hz, 119.87-119.75, ⁴J_{CF}=10 Hz, 116.91-116.69, ²J_{CF}=22.1 Hz, 115.3, 105.5, 54.

- **(E) -2-cyano-3-(pyridin-4-yl) acrylate de méthyle (5k)**



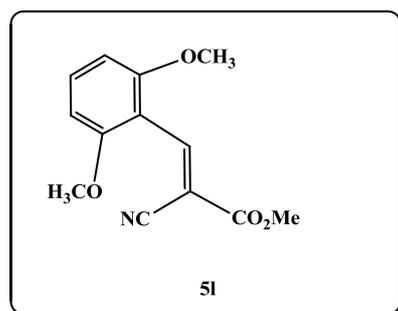
Rendement = 75 %, T^{°f} =100°C

Formule brute : C₁₀H₈N₂O₂, Masse moléculaire : 188.18 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆) : 4.35 (s, 3H, CH₃), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.82 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆):161.9, 153.3, 151.2, 138.7, 123.5, 115, 108.1, 54.

- **(E) -2-cyano-3-(2,6-diméthoxyphényl) acrylate de méthyle (5l)**



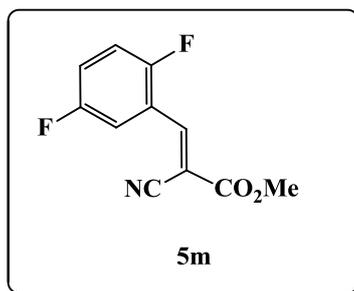
Rendement = 80 %, T^{°f} = 130°C

Formule brute : C₁₃H₁₃NO₄, Masse moléculaire : 247.25 g.mol⁻¹

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 3.93 (3s, 9H, 2OCH₃, CO₂Me), 7.12 (d, 1H, J =7.6 Hz, H_{Ar}), 7.16 (t, J= 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, 1H, J =7.6 Hz, H_{Ar}), 8.69 (s, H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆):162.8, 152.5, 149.8, 125.4, 124.1, 120.1, 116.93, 116.1, 115.3, 103.1, 61.7, 55.7, 53.1.

- *(E)- 2-cyano-3-(2,5-difluorophényl) acrylate de méthyle (5m)*



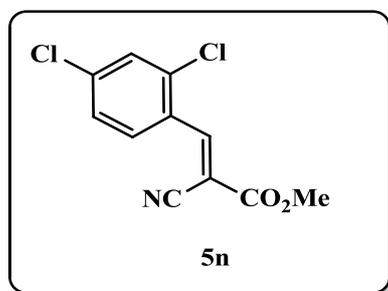
Rendement = 88 %, $T^{\circ}f = 104^{\circ}C$

Formule brute : $C_{11}H_7O_2NF_2$, Masse moléculaire : $246.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 3.96 (s, 3H, CH₃), 7.49-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90-7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 8.33 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 161.8, 159.36-15.62, ¹J_{CF}=243.6 Hz, ⁴J_{CF}=4 Hz, 156.94-156.89, ¹J_{CF}=252.9 Hz, ⁴J_{CF}=3 Hz, 145.79-145.69, ³J_{CF}=10 Hz, 122.58-122.24, ²J_{CF}=34.2 Hz, ³J_{CF}=10 Hz, 121.09-120.87, ²J_{CF}=22.1 Hz, ³J_{CF}=9 Hz, 118.82-118, ²J_{CF}=33.2 Hz, ³J_{CF}=9 Hz, 116.34, 115.34-115.29, ²J_{CF}=23.1 Hz, ³J_{CF}=9 Hz, 115, 104.4, 53.56.

- *(E) 2-cyano-3-(2,4-dichlorophényl) acrylate de méthyle (5n)*



Rendement = 77 %, $T^{\circ}f = 110^{\circ}C$

Formule brute : $C_{11}H_7O_2NCl_2$, Masse moléculaire : $246.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN¹H δ (ppm) (400.25 MHz, DMSO-d₆): 3.96 (s, 3H, CH₃), 7.44 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.54 (s, 1H, H_{Ar}), 8.58 (s, 1H, CH).

RMN¹³C δ (ppm) (100.70 MHz, DMSO-d₆): 161.5, 149, 139.3, 137.2, 130.4, 128.2, 127.8, 113.9, 106, 53.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographies

- ¹ E. Knoevenagel . *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1894**, 27, 2345–2346.
- ² O. Doebner, *Synthese der Sorbinsäure. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1900**, 32, 2140-2142.
- ³ L. Henry, C. R. Hebd. Séances Acad. sci. **1895**, 120, 1265-1268.
- ⁴ (a). G. atyas, *Top 20 Global Products*. **2011**.
(b). L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, S. Charagondla, K. Kagga, M. Bhattacharya, A. R. Bandichhor, *Organic Process Research & Development*. **2009**, 13, 1190-1194.
- ⁵ S. D. Borths , E. Di Virgilio, L. Huang , P. Liu, H. Morrison, K. Sugi, M. Tanaka, J. C. S Woo, M. M. Faul, *Organic Process Research & Development*, **2011**, 15, 570-580.
- ⁶ U. Beutler, P. C. Fuenfschilling, A. Steinkemper, *Organic Process Research & Development*. **2007**, 3, 470-476.
- ⁷ (a) S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan & R. P. Yadav, *United States Patent*. **2007**.
(b) A. Carta, I. Briguglio, S. Piras, G. Boatto, P. La Colla, R. Loddo, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, R. M. Pipitone, E. Laurini, M. S. Paneni, P. Posocco, M. Fermeiglia, S. Pricl, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 9, 4151-4167.
- ⁸ F. Friguelli, O. Piermatti, F. Pizzo, *J. Org. Chem.* **2013**, 15, 4826-4829.
- ⁹ W. N. Law, KL. Yeung, R. Martin-Aranda, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, 115, 156-159.
- ¹⁰ M. A. Kuzemko, S. D. Van Arnum, H. J. Niemczyk, *Organic Process Research & Development*. **2008**, 11, 470-476.
- ¹¹ C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully, *Organic Process Research & Development*. **2008**, 12, 392- 398.
- ¹² M. Chakrabarty, A .Mukherji, S. Arima, Y. Harigaya, G. Pilet, *Monatshefte für Chemie*. **2009**, 140, 189- 197
- ¹³ D. Amantini, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Green Chemistry*. **2001**, 3, 229-232.
- ¹⁴ A. Song, X. Wang, K. S. Lam , *tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1755-1758.
- ¹⁵ M. N. Gomes, C. M. A. de Oliveira, C. F. D. Garrote, V. de Oliveira, R. Menegatti, *Synthetic Communication*. **2011**, 41, 52- 57.
- ¹⁶ G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 243-245.
- ¹⁷ K. Tanaka, *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2003**.

- ¹⁸ K. Mogilaiah, G. R. Reddy, *Synthetic Communication*. **2004**, 34, 205-210.
- ¹⁹ R. K. Merrifield, *J. Am. Chem Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.
- ²⁰ Y. Xia, Z. Yang, A. Brossi, K. Lee, *J. Org. Lett.* **1999**, 1, 2113-2115.
- ²¹ G. Guo, E. A. Arvanitis, R. S. Pottorf, M. P. Player, *J. Comb. Chem*, **2011**, 5, 408-413.
- ²² J. McNulty, I. J. A. Steere, S. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 39, 8013-8016.
- ²³ G. Palmisano, F. Tibiletti, A. Penoni, F. Colombo, S. Tollari, D. Garella, S. Tagliapietra, G. Cravotto, *Ultrasonics Sonochemistry*. **2011**, 18, 652-660.
- ²⁴ A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey. *Industrial Biotransformations*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim, Germany **2006**.
- ²⁵ J. J. Castellani, *Medicines in development Biotechnology*. **2011**.
- ²⁶ C. Wang, Z. Guan, Y. He, *Green Chemistry*. **2011**, 8, 2048-2054,
- ²⁷ U. R. Pratap, D. V. Jawale, R. A Waghmare, D. L. Lingampalle, R. A Mane, *New Journal of Chemistry*. **2011**, 1, 49-51.
- ¹² M. Chakrabarty, A .Mukherji, S. Arima, Y. Harigaya, G. Pilet, *Monatshefte für Chemie*. **2009**, 140, 189- 197.
- ²⁸ S. Wada, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 399–401.
- ²⁹ S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, S. E. Pipko, A, N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1073–1078.
- ³⁰ M.S. Abaee, M.M. Mojtahdi, M. M. Zahedi, G. khalizadeh, *ARKIVOC*. **2006**, 48-52.
- ³¹ R. V. Hangarge, D. V. Jarikote, M. S. Shingare, *Green Chemistry*. **2002**, 4, 266-268.
- ³² (a) M. F. Mantel, *Chem. Eng. News*. **1998**, 76, 32-37.
- (b) D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catalysis Today*. **2002**, 74, 157-189

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion Générale

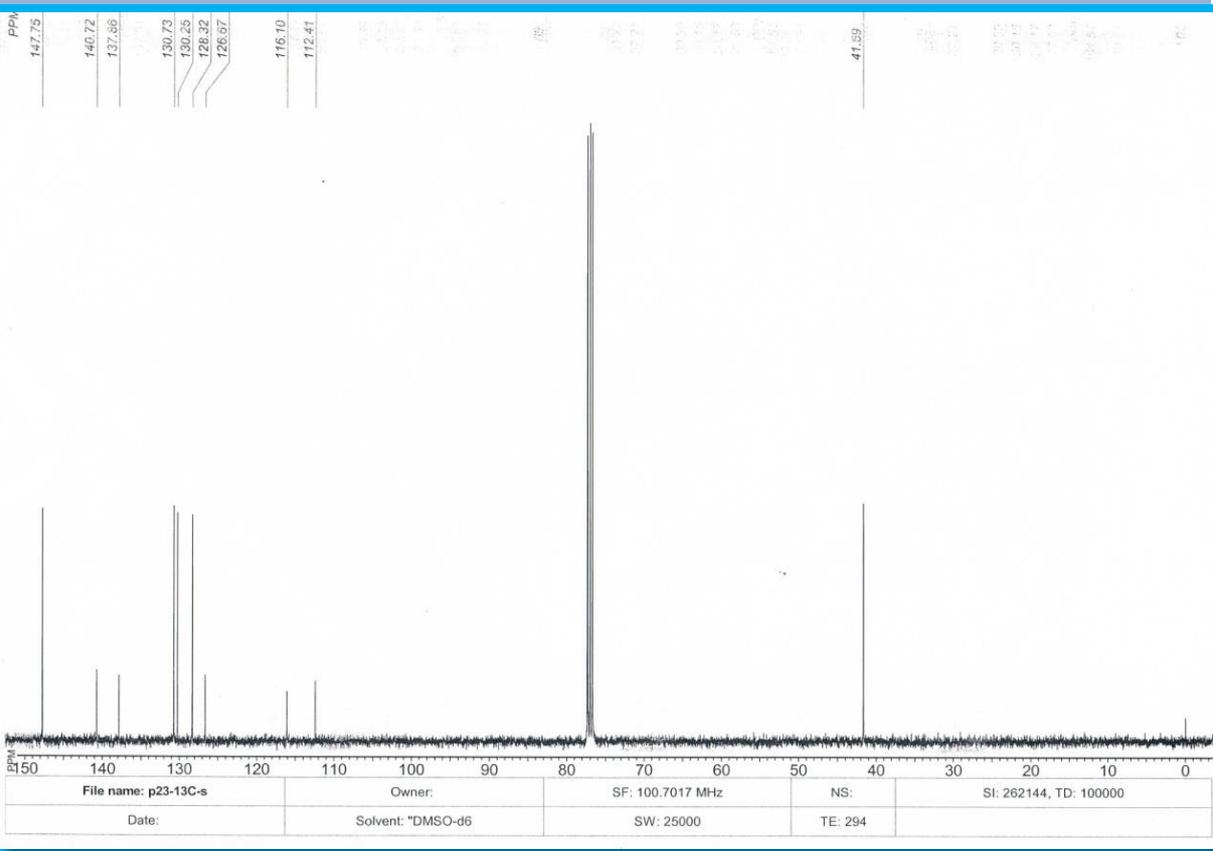
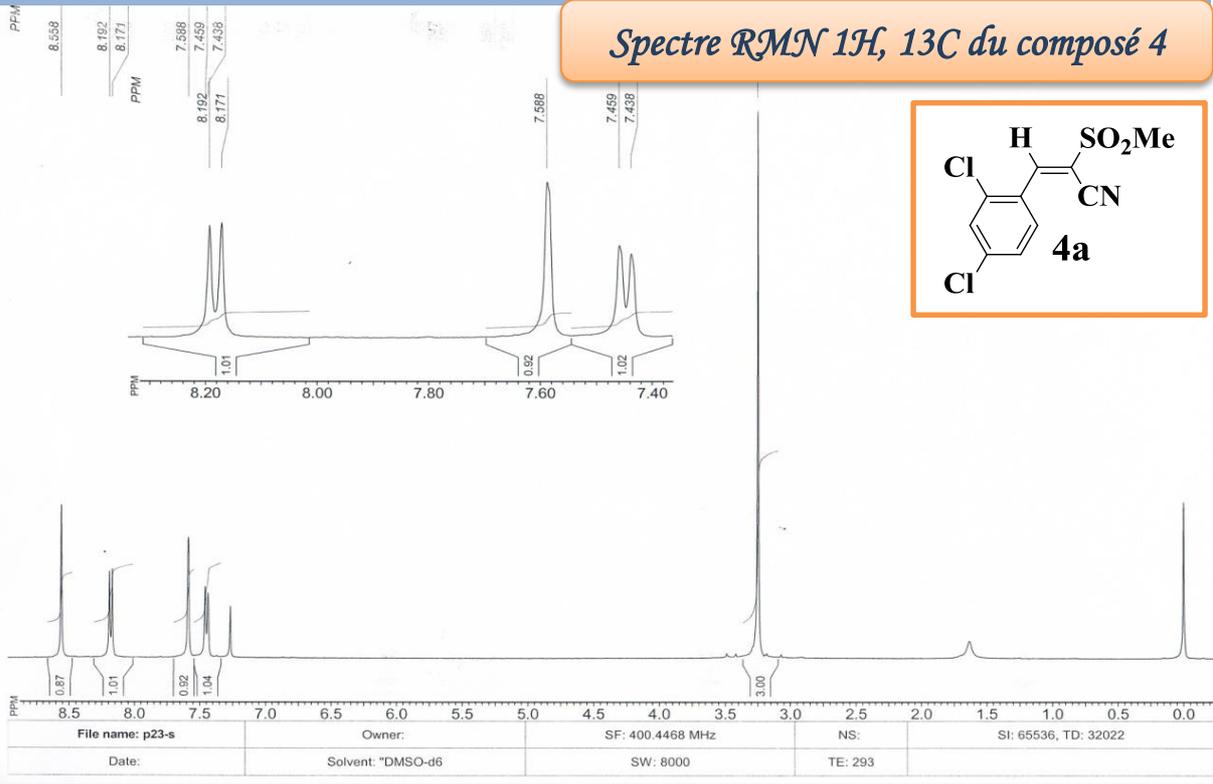
L'objectif principal des travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrit dans un cadre de développement d'axes de recherche orientés principalement vers la synthèse de composés hétérocycliques nouveaux susceptibles de présenter des propriétés chimiques et/ou physiques intéressantes pour une éventuelle application dans le domaine biologique et/ou dans le secteur industriel.

- La première partie est réservée à la synthèse de nouveaux dérivés isoquinoléines partiellement hydrogénés notamment, les 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile, via une cyclisation intramoléculaire entre 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamine et le malononitrile activé par le carbonate de potassium, en une seule étape avec une méthode simple et efficace. Cette synthèse ne demande aucun métal de transition ou un catalyseur, le rendement des produits est généralement bon, issu de l'effet désactivant du groupe nitro sur le noyau aromatique favorise la substitution nucléophile au chlore.
- Ce chemin ouvre des perspectives pour divers fonctionnalisations à base du squelette 1,2-dihydroisoquinoléine.
- Cette grande attention focalisée sur la synthèse des dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines est due à leurs activités biologiques intéressantes pour cette raison nous sommes intéressés à évaluer l'activité antimicrobienne de certains de ces composés préparés que celle des dérivés les 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitrile a été également réalisée. Les produits préparés ont été testés sur cinq souches bactériennes homologuées (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*). En utilisant la méthode de diffusion des puits pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). L'analyse des résultats obtenus montre que la plupart des composés testés possèdent une activité inhibitrice envers les souches sélectionnées et certains d'entre eux possèdent un pouvoir bactéricide remarquable (**CMI \leq 1000 $\mu\text{g/ml}$**).
- Dans la deuxième partie, nous avons rapporté une étude bibliographique sur la synthèse de produit de Knoevenagel incluant les différentes propriétés biologiques de ces composés ainsi que les plus importantes méthodes de synthèse rapportées dans la littérature.
- Nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouvelles oléfines « produit de Knoevenagel » à partir des méthylènes activés 2-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) acétonitrile, 2-(méthylsulfonyl) acétonitrile, cyanoacétate d'éthyle et les aldéhydes aromatiques substitués.

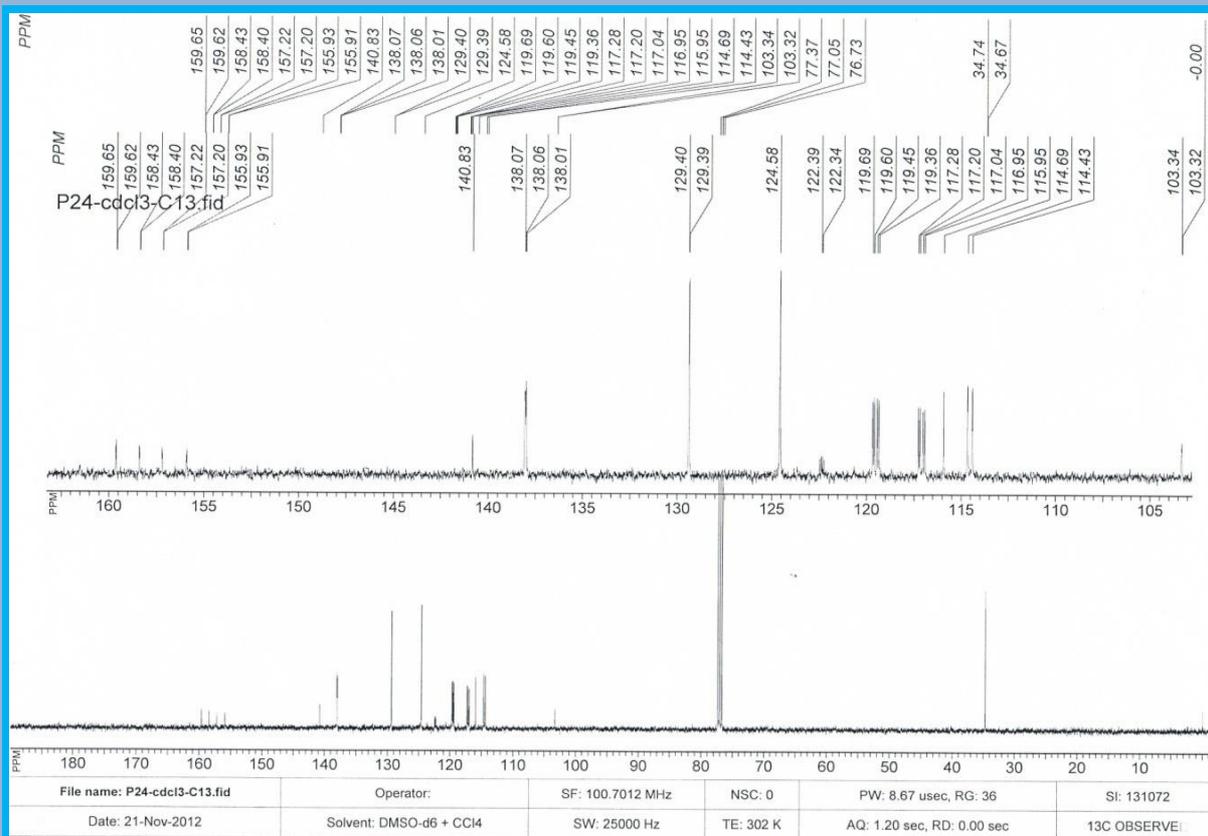
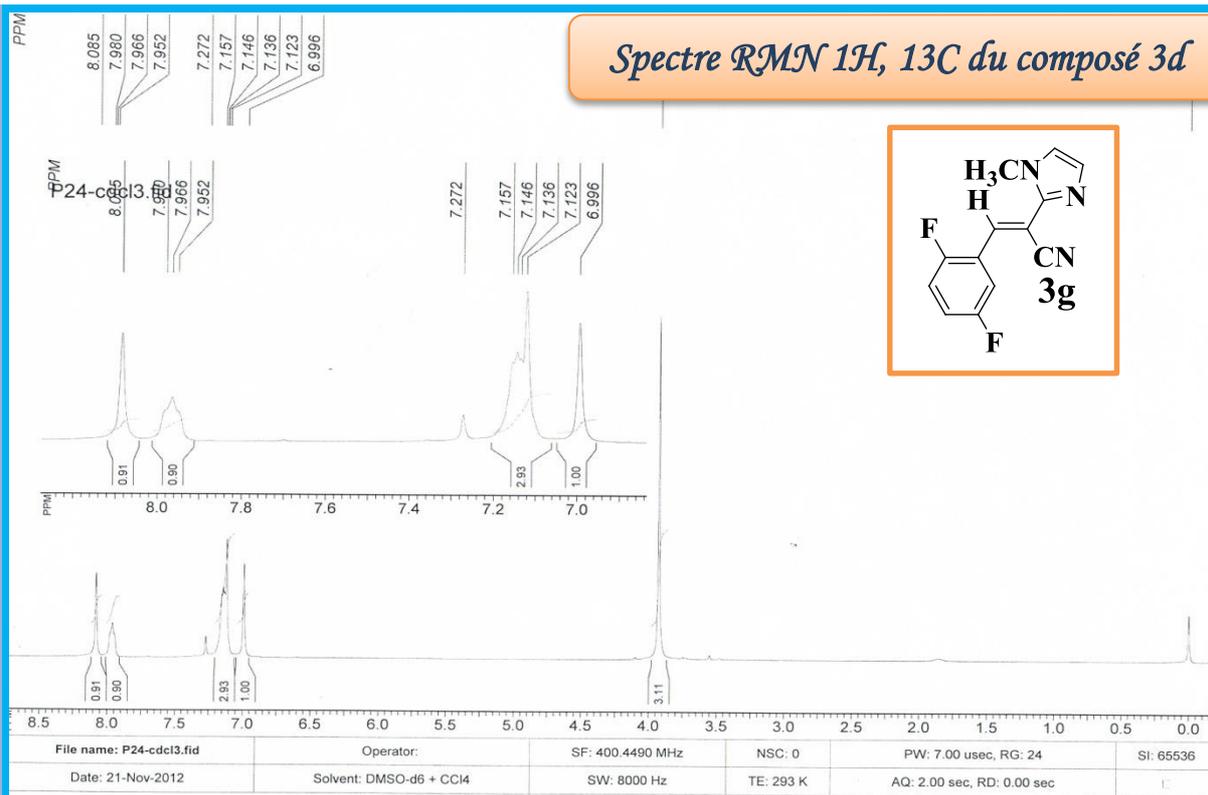
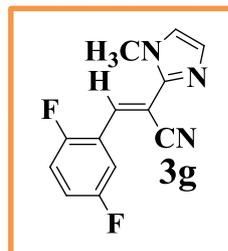
- Tous les produits issus la condensation de Knoevenagel à partir du cyanoacétate d'éthyle ont effectué une transestérification dans le méthanol
- Les rendements des produits désirés sont généralement bons.
- Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et ^{13}C ,) et pour la plupart des analyses complémentaires telle que la spectrométrie de masse SM ont été effectuées.

ANNEXE

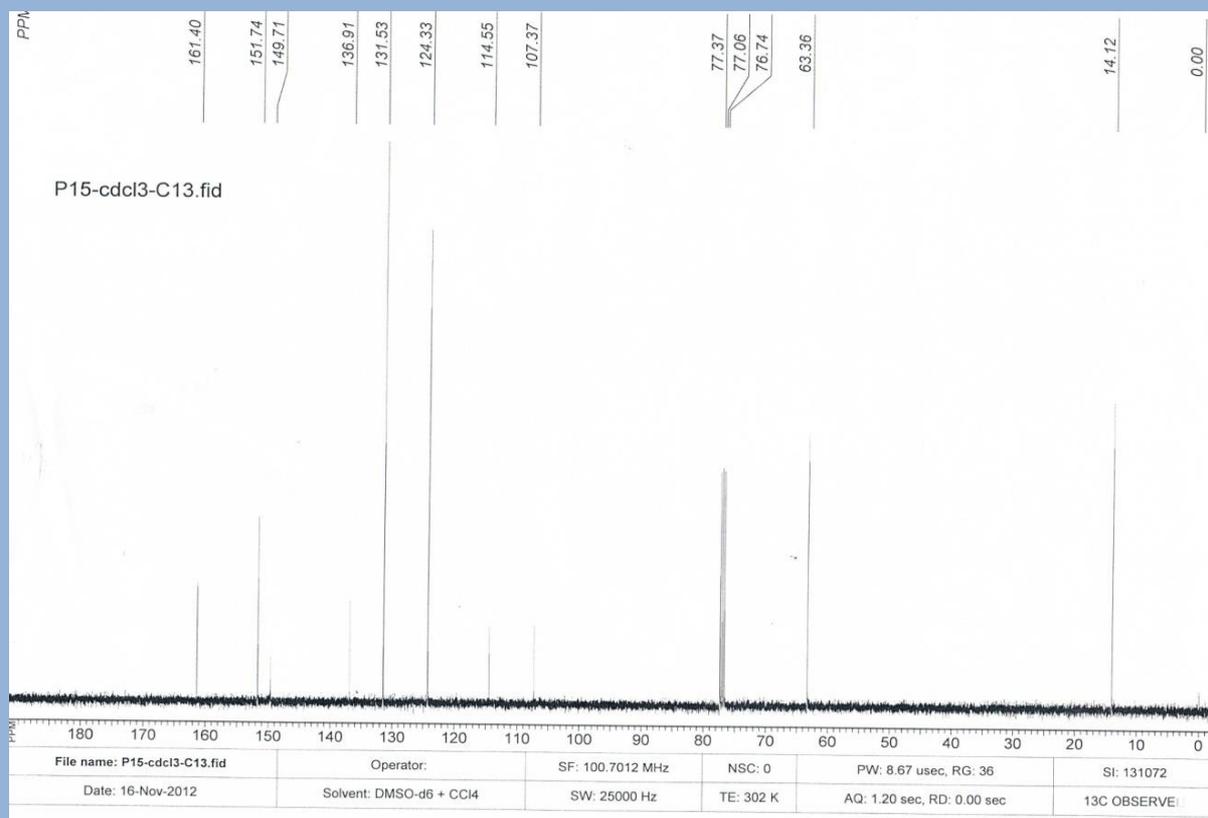
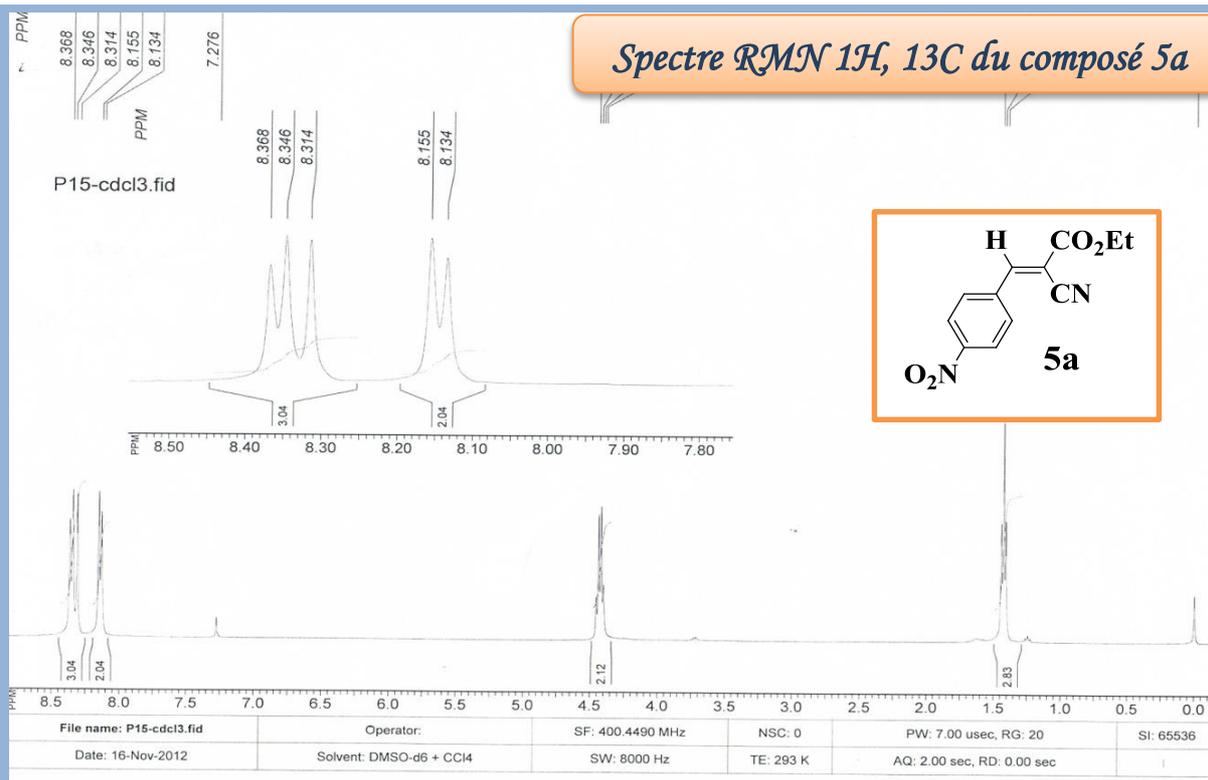
Spectre RMN 1H, 13C du composé 4



Spectre RMN 1H, 13C du composé 3d



Spectre RMN 1H, 13C du composé 5a



المخلص

تناولنا في هذه المخطوطة , اصطناع مركبات جديدة من نوع 2,1- ثنائي هيدروايزوكينولين متعدد الوظائف, التي يمكن أن تكون لها قيمة من حيث الفعالية البيولوجية, كما ثبت ل بعض مشتقات هذه المركبات . كما انصب اهتمامنا على تفاعل KNOEVENAGEL و استعماله لتحضير مركبات أوليفينية جديدة بطرق كلاسيكية سهلة. تناولنا في الجزء الأول من هذه المخطوطة اصطناع مشتقات 3-أمينو-7-نيترو-1,2-ثنائي هيدروايزوكينولينات في خطوة واحدة انطلاقا من 2-كلورو -5- نيتروألكيل . نزيد ل أمين باستعمال ميثيلان نشط و كربونات البوتاسيوم و التسخين للحصول على عدة مركبات جديدة. اختبار الفعالية البيولوجية هذه ل بعض المركبات كانت ايجابية تجاه عدة أنواع من البكتيريا. أما الجزء الثاني ارتكز على تفاعل KNOEVENAGEL للحصول على مركبات أوليفينية جديدة باستعمال ألدهيدات عطرية و مثيلينات نشطة.مخ ت ل فة

الكلمات المفتاحية:

2,1- ثنائي هيدروايزوكينولين, الفعالية البيولوجية , أمين , تفاعل KNOEVENAGEL , أوليفين

Résumé

Le présent travail abordé à la synthèse des nouveaux dérivés 1,2 dihydroisoquinoléines multifonctionnels possèdent des activités thérapeutiques intéressantes, nous avons aussi pris la synthèse de Knoevenagel comme modèle simple et classique pour préparer de nouvelles oléfines.

La première partie de ce travail était consacrée à la préparation des 3- amino -7-nitro-1,2-dihydro isoquinolines-4-carbonitriles à partir de 2- chloro 5- nitroalkylbenzylamine, carbonate de potassium et le malonotrile en une seule étape. L'évaluation de l'activité biologique de certains 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles préparés a montré un pouvoir bactéricide intéressant (**CMI \leq 1000 $\mu\text{g/ml}$**).

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à la réaction de Knoevenagel pour obtenir de nouvelles oléfines en utilisant des aldéhydes aromatiques et des méthylènes activés.

Mots clé : 1,2-dihydroquinoléine, activité antibactérienne, amine, réaction de Knoevenagel, oléfines.

Abstract

We have introduced in this manuscript the synthesis of new polyfunctional 1, 2-dihydroisoquinolines which can be valuable building blocks in synthesis of potential drugs. In addition, we have synthesized tens of new compounds, by Knoevenagel reaction using aromatic aldehydes and methylene groups.

The first part of the present manuscript concerns a one pot method for the synthesis of some novel 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinolines-4-carbonitriles from 2-chloro-5-nitroalkylbenzylamines and malonitrile to obtain new compounds, which some of them showed antibacterial activity.

The second part devoted to Knoevenagel reaction, which afforded new olefin compounds by using aromatic aldehydes and active methylene compounds.

Key words: 1, 2-dihydroquinoline, antibacterial activity, amine, Knoevenagel reaction, olefin.

W. Hamri,^a O. O. Shyshkina,^{b*} T. M. Tarasiuk,^b T. A. Volovenko,^b K. Mesbah,^a S. Rhouati,^a Y. M. Volovenko,^b V. V. Medviediev,^c and O. V. Shishkin^{c,d}

^aLaboratoire de Produits Naturels d'origine végétales et Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des sciences exactes, Université Constantine 1, Route de Ain El-Bey 25000, Constantine, Algeria

^bDepartment of Chemistry, Kyiv Taras Shevchenko University, 64 Volodymyrska str., Kyiv, 01033, Ukraine

^cDivision of Functional Materials Chemistry SSI "Institute for Single Crystals" of National Academy of Science of Ukraine, 60 Lenina ave., Kharkiv, 61001, Ukraine

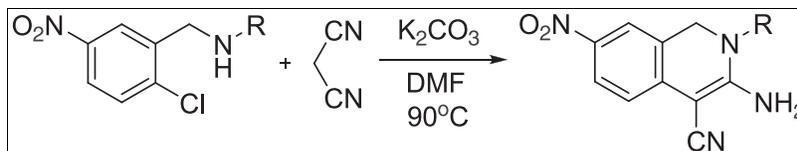
^dDepartment of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody sq, Kharkiv, 61122, Ukraine

*E-mail: olena.o.shyshkina@gmail.com

Received February 12, 2014

DOI 10.1002/jhet.2241

Published online 31 July 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).



A one-pot method for the synthesis of 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitriles from 2-chloro-5-nitrobenzylamines and malononitrile has been developed.

J. Heterocyclic Chem., **52**, 1373 (2015).

INTRODUCTION

Recognizing the industrial value of nitrogen-containing heterocyclic compounds, chemists continue to develop novel routes for their synthesis. Nitrogen-containing heterocycles are an important class of compounds that attract considerable attention as biologically active agents and play an important role in medicine. The isoquinoline and dihydroisoquinoline scaffolds are very often found in numerous natural products as well as in drug candidates possessing interesting biological activities [1]. For example, some of them can be used as antitumor agents that inhibit eukaryotic protein synthesis at the ribosomal level [2], inhibitors of topoisomerase I [2], and orally active inhibitors of Lck kinase [3]. Accordingly, this has encouraged the development of a number of classical approaches for the synthesis of the isoquinoline core, including the Pictet-Spengler reactions [4] and Bischler-Napieralski reactions [5]. In recent years, a lot of new methods have been reported. For example, synthesis of isoquinoline core via intramolecular cyclization of alkyne and imine fragments catalyzed by transition metal salts [6]. The majority of the syntheses of partially hydrogenated isoquinoline is dedicated to 1,4-dihydroisoquinolines. At the same time, 1,2-dihydro derivatives are less studied. Previously, we have reported synthesis of 3-amino-7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one derivatives **A** [7], which possess antimicrobial activity (Fig. 1) [8]. Moreover, recently, chemists have shown that compounds of formula **B** have properties of dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors (Fig. 1) [9]. 1,2-Dihydroisoquinolines of general formula **C** (Fig. 2) have properties of PTP1B inhibitors and have been used to treat diabetes and obesity [10].

In this paper, we introduce the synthesis of new polyfunctional 1,2-dihydroisoquinolines without using of an inert atmosphere [11], which can be valuable building blocks in synthesis of potential drugs.

RESULTS AND DISCUSSION

The starting materials of present work were amines **1a-k** obtained from 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde [12a] and amide of 2-chloro-5-nitrobenzoic acid [12b]. Acetonitrile, dioxane, DMSO, and DMF have been examined as the solvent and K_2CO_3 and Cs_2CO_3 as the base. The optimal conditions were found K_2CO_3/DMF at $90^\circ C$ (Table 1). (Scheme 1).

The structure of compounds **3a-k** was assigned on the basis of spectral data. 1H NMR spectra showed the presence of singlets CH_2 and NH_2 groups at 4.0–4.8 and 6.6–7.2 ppm, respectively. The mass spectra revealed a molecular ion peak corresponding to the molecular formula of compounds of type **3**. In the IR spectra, there are characteristic intensive band groups of nitrile at $2166\text{--}2191\text{ cm}^{-1}$, of amino at $3396\text{--}3471$ (as.) and $3311\text{--}3369$ (s.) cm^{-1} and of NO_2 at $1482\text{--}1542$ (as.) and $1289\text{--}1333$ (s.) cm^{-1} . Finally, the structure of dihydroisoquinoline **3c** was proved by X-ray diffraction study (Fig. 3).

According to X-ray diffraction data, the dihydropyridine ring in molecule **3c** adopts a slightly twisted boat conformation (the N4-C10-C4-C5 pseudo-torsion angle is 5.6°) with deviation of the N4 and C10 atoms from mean plane of remaining atoms of ring by $0.583(6)\text{ \AA}$ and $0.409(6)\text{ \AA}$, respectively. The amino group has slightly pyramidal configuration (sum of bond angles centered at the nitrogen atom is 357°). Probably, this is due to the presence of non-

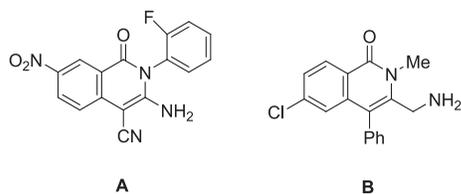


Figure 1. Biologically active isoquinolin-1-one derivatives.

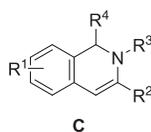


Figure 2. Biologically active dihydroisoquinoline derivatives.

Table 1

Reaction time and yields of the dihydroisoquinolines.

Compound	Reaction time (min)	Yield (%)
3a	30	54
3b	45	81
3c	75	48
3d	90	46
3e	110	66
3f	130	59
3i	120	70
3j	150	86
3k	180	88

bonded interactions with participation of the hydrogen atoms of substituent namely the N-H... π (N3-H3B...C9 2.41 Å, N3-H3B...C9 104°) attractive interaction, the N3-H3A...N2ⁱ intermolecular hydrogen bond [i: -x, -0.5+y, 1.5-z], (H...N 2.11 Å, N-H...N 165°) and strong steric repulsion between the H3A and H11A hydrogen atoms (the H...H distance is 2.07 Å, Van der Waals radii sum [13] is 2.32 Å).

In our opinion, carbanion **4**, which is produced by treatment of molonodinitrile **2** with the base, replaces the chlorine atom in position 2 of phenyl cycle of amine **1a-k** to form intermediate **5a-k** (Scheme 2). Intramolecular nucleophilic attack of the nitrile group by nitrogen atom of the amino group led to formation of imine **6a-k**, which stabilizes in the 3-amino-dihydroisoquinoline **3a-k**.

Also, we tried to synthesize compounds **3b** and **3e** by Microwave irradiation (it was to reduce the reaction time), but the yields of the products were lower than the yields using direct heating (Table 2). The reaction mixture was irradiated at a ceiling temperature of 90 °C and a maximum power of 400 W for 30 min (multimode Milestone MicroSYNTH microwave reactor). The ratio of reagents and further selection is similar to direct heat (see Experimental section).

In summary, we have identified a simple method for the synthesis of 3-amino-1,2-dihydroisoquinolines **3a-k** with sufficiently high yield from 2-chloro-5-nitrobenzylamines taking advantage of the electron withdrawing effect of the nitro group. Thus, the method does not require the use of any transition or other metal catalyst to facilitate the

Scheme 1. Synthesis of 3-amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinolines **3a-k**.

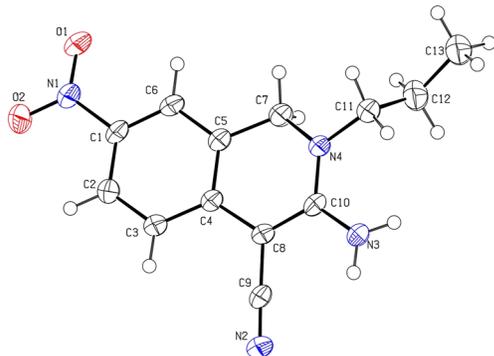
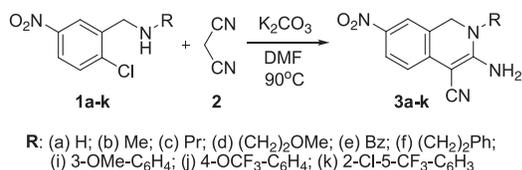


Figure 3. Molecular structure of isoquinoline **3c** according to X-ray diffraction data. Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability level. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Scheme 2. Possible mechanism of reaction synthesis of isoquinolines **3a-k**.

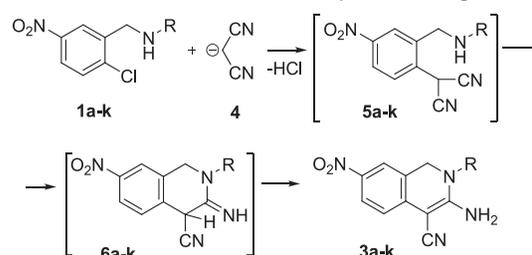


Table 2

Yields of the dihydroisoquinolines.

Compound	R	Yield (%)	
		Convection heating	Microwave irradiation
3b	Me	81	66
3e	Bn	66	43

displacement of chloro group by the malononitrile anion. It opens up new opportunities for further functionalization of diversity-based 1,2-dihydroisoquinolines.

EXPERIMENTAL

X-Ray diffraction study of compound 3f. Intensities of reflections were measured on an automatic «Xcalibur 3» diffractometer (graphite monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation, CCD-detector ω scanning). Structure was solved by direct method using SHELX97 package [14]. Positions of the hydrogen atoms were located from electron density difference maps and refined by 'riding' model with $\text{Uiso} = n\text{Ueq}$ of carrier non-hydrogen atom ($n = 1.5$ for methyl group and $n = 1.2$ for other hydrogen atoms). Structure was refined by full-matrix least-squares refinement against F^2 in anisotropic approximation for non-hydrogen atoms. Final atomic coordinates, geometrical parameters, and crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). CCDC deposition number for structure **3f** is 949225. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/.

Crystal data for **3f** at 120 K: ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 258.28$), $a = 12.516(6)$ Å, $b = 11.560(5)$ Å, $c = 8.620(4)$ Å, $\beta = 94.274(8)^\circ$, $V = 1243.7(9)$ Å³, space group $P2_1/c$, $Z = 4$, $D_c = 1.379$ g/cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.097$ mm⁻¹, $F(000) = 544$. 11232 reflections measured up to $2\theta_{\text{max}} = 52.0^\circ$, 2448 unique ($R_{\text{int}} = 0.0928$), which were used in all calculations. Refinement was converged at $wR_2 = 0.2068$ (all data), $R_1 = 0.0668$ (1326 reflections with $I > 2\sigma(I)$), $\text{GoF} = 1.03$.

All commercially available chemicals were purchased from Aldrich (St. Louis, MO, USA) and Merck (Darmstadt, Germany). The courses of the reactions and purities of the products obtained were monitored by thin-layer chromatography on Merck 60F254 plates using 1:1 hexane–ethyl acetate as the eluent. Melting points were determined on a Mel-Temp capillary apparatus (Aldrich). ¹H, ¹⁹F, and ¹³C spectra were recorded on a Varian (Palo Alto, CA, USA) Mercury 400 spectrometer at 400.45, 376.75, and 100.70 MHz, respectively, using DMSO-*d*₆ as solvent and Me₄Si as internal standard. Mass spectra were recorded on an Agilent (Santa Clara, CA, USA) 1100 series with an Agilent LC/MSD SL detector by chemical ionization (CI). Elemental analyses (C, H, N, S) were determined by means of a Vario MICRO CubeCHNOS elemental analyzer (Elementar Analysensysteme GmbH, Hanau, Germany). IR spectra were obtained on a Perkin Elmer BX II spectrometer in KBr tablets and are reported in cm⁻¹.

General procedure for preparation of the compounds 3a-k. To a solution of amines **1** (3 mmol) in DMF (8 ml) was added molononitrile (0.22 g, 3.3 mmol) and K₂CO₃ (1.24 g, 9 mmol). The reaction mixture was heated at 90 °C for 0.5–3 h. The solvent was removed under reduced pressure and water was added. The solution was acidified to pH 5 by mineral acid, and the resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried.

3-Amino-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3a). This compound was obtained as brown precipitate (methyl alcohol), yield 54% (0.35 g); mp 200–201 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 4.00 (s, 2H, C¹H₂), 6.68 (s, 2H, NH₂), 6.89 (d, 1H, H5, $J = 9.2$ Hz), 6.95 (s, 2H, NH), 7.79 (s, 1H, H8), 7.91 (d, 1H, H6,

$J = 9.2$ Hz); ¹³C NMR (100.70, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 43.48, 59.57, 117.84, 119.96, 120.98, 123.48, 124.38, 140.69, 143.16, 159.81; IR, cm⁻¹: NH₂ (as.) 3471, NH₂ (s.) 3369, NH 3317, CN 2176, NO₂ (as.) 1542, NO₂ (s.) 1324; MS (CI): $m/z = 217.2$ ([MH]⁺). *Anal.* Calcd for C₁₀H₈N₄O₂: C, 55.55; H, 3.73; N, 25.91. Found: C, 54.98; H, 3.62; N, 25.73.

3-Amino-2-methyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3b). This compound was obtained as brown precipitate (methyl alcohol), yield 81% (0.56 g); mp 244–246 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 3.03 (s, 3H, CH₃), 4.45 (s, 2H, C¹H₂), 6.87 (d, 1H, H5, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.77 (s, 1H, H8), 7.92 (d, 1H, H6, $J = 8.4$ Hz); ¹³C NMR (100.70, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 37.21, 52.90, 60.77, 117.59, 119.95, 120.60, 122.53, 124.09, 140.58, 142.89, 159.15; IR, cm⁻¹: NH₂ (as.) 3432, NH₂ (s.) 3346, CN 2171, NO₂ (as.) 1487, NO₂ (s.) 1291; MS (CI): $m/z = 231.2$ ([MH]⁺). *Anal.* Calcd for C₁₁H₁₀N₄O₂: C, 57.39; H, 4.38; N, 24.34. Found: C, 57.03; H, 4.11; N, 24.15.

3-Amino-7-nitro-2-propyl-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3c). This compound was obtained as brown precipitate (methyl alcohol), yield 48% (0.37 g); mp 207–209 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 0.94 (t, 3H, CH₃, $J = 7.2$ Hz), 1.64 (m, 2H, CH₂), 3.34 (t, 2H, CH₂, $J = 7.2$ Hz), 4.41 (s, 2H, C¹H₂), 6.71 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, 1H, H5, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (s, 1H, H8), 7.90 (d, 1H, H6, $J = 8.4$ Hz); ¹³C NMR (100.70, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 11.01, 20.18, 50.93, 61.13, 117.45, 120.02, 122.59, 124.07, 130.50, 140.69, 143.08, 158.29; IR, cm⁻¹: NH₂ (as.) 3470, NH₂ (s.) 3322, CN 2166, NO₂ (as.) 1482, NO₂ (s.) 1292; MS (CI): $m/z = 259.2$ ([MH]⁺). *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₄N₄O₂: C, 60.45; H, 5.46; N, 21.69. Found: C, 59.78; H, 5.63; N, 21.33.

3-Amino-2-(2-methoxyethyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3d). This compound was obtained as red precipitate (methyl alcohol), yield 46% (0.38 g); mp 218–220 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 3.33 (s, 3H, CH₃), 3.54 (t, 2H, CH₂, $J = 4.8$ Hz), 3.60 (t, 2H, CH₂, $J = 4.8$ Hz), 4.49 (s, 2H, C¹H₂), 6.87–6.89 (m, 3H, NH₂, H5), 7.78 (s, 1H, H8), 7.92 (d, 1H, H6, $J = 8.8$ Hz); ¹³C NMR (100.70, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 49.70, 51.97, 58.82, 61.41, 70.59, 117.58, 119.94, 120.46, 122.94, 124.03, 140.78, 142.82, 158.66; IR, cm⁻¹: NH₂ (as.) 3465, NH₂ (s.) 3359, CN 2166, NO₂ (as.) 1482, NO₂ (s.) 1296; MS (CI): $m/z = 275.2$ ([MH]⁺). *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₄N₄O₃: C, 56.93; H, 5.14; N, 20.43. Found: C, 56.77; H, 4.99; N, 20.03.

3-Amino-2-benzyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3e). This compound was obtained as brown precipitate (methyl alcohol), yield 66% (0.61 g); mp 110–111 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 4.41 (s, 2H, C¹H₂), 4.69 (s, 2H, CH₂), 6.91 (d, 1H, H5, $J = 8.8$ Hz), 7.15 (s, 2H, NH₂), 7.25–7.29 (m, 3H, Ph), 7.33–7.37 (m, 2H, Ph), 7.72 (s, 1H, H8), 7.92 (d, 1H, H6, $J = 8.8$ Hz); ¹³C NMR (100.70, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 50.88, 52.40, 61.29, 117.74, 119.93, 120.55, 122.57, 124.13, 127.48, 127.67, 128.85, 135.90, 140.85, 142.66, 158.61; IR, cm⁻¹: NH₂ (as.) 3434, NH₂ (s.) 3311, CN 2179, NO₂ (as.) 1497, NO₂ (s.) 1295; MS (CI): $m/z = 307.2$ ([MH]⁺). *Anal.* Calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂: C, 66.66; H, 4.61; N, 18.29. Found: C, 66.13; H, 4.41; N, 17.78.

3-Amino-2-(2-phenylethyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3f). This compound was obtained as red precipitate (methyl alcohol), yield 59% (0.56 g); mp 185–187 °C; ¹H NMR (400.45, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 2.90 (t, 2H, CH₂, $J = 7.2$ Hz), 3.65 (t, 2H, CH₂, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (s, 2H, C¹H₂), 6.77 (s, 2H, NH₂), 6.91 (d, 1H, H5, $J = 8.0$ Hz), 7.15–7.25 (m, 5H, Ph), 7.64 (s, 1H, H8), 7.89 (d, 1H, H6,

$J=8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100.70, DMSO- d_6 , ppm) δ : 33.13, 51.02, 51.34, 61.39, 117.49, 119.97, 120.45, 122.71, 124.01, 126.51, 128.39, 128.81, 129.20, 130.80, 138.49, 140.82, 142.91, 158.24; IR, cm^{-1} : NH_2 (as.) 3421, NH_2 (s.) 3336, CN 2172, NO_2 (as.) 1484, NO_2 (s.) 1289; MS (CI): $m/z=319.2$ ($[\text{MH}]^+$). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 66.93; H, 5.21; N, 17.19.

3-Amino-2-(3-methoxyphenyl)-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3i). This compound was obtained as brown precipitate (from DMF/ H_2O), yield 70% (0.68 g); mp 196–198 °C; ^1H NMR (400.45, DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.77 (s, 2H, C^1H_2), 6.60 (s, 2H, NH_2), 6.90 (m, 3H, C_6H_4), 7.01 (d, 1H, H5, $J=8.4$ Hz), 7.37 (t, 1H, C_6H_4 , $J=7.6$ Hz), 7.85 (s, 1H, H8), 7.98 (d, 1H, H6, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100.70, DMSO- d_6 , ppm) δ : 53.17, 55.73, 62.05, 112.60, 114.07, 118.17, 118.80, 119.73, 120.98, 124.09, 124.55, 131.02, 133.82, 141.14, 142.41, 158.34, 160.65; IR, cm^{-1} : NH_2 (as.) 3416, NH_2 (s.) 3312, CN 2183, NO_2 (as.) 1490, NO_2 (s.) 1291; MS (CI): $m/z=323.2$ ($[\text{MH}]^+$). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 63.35; H, 4.38; N, 17.38. Found: C, 63.58; H, 4.52; N, 17.13.

3-Amino-7-nitro-2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3j). This compound was obtained as brown precipitate (from DMF/ H_2O), yield 86% (0.97 g); mp 230–232 °C; ^1H NMR (400.45, DMSO- d_6 , ppm) δ : 4.78 (s, 2H, C^1H_2), 6.87 (s, 2H, NH_2), 7.04 (d, 1H, H5, $J=8.4$ Hz), 7.38 (d, 2H, C_6H_4 , $J=8.0$ Hz), 7.47 (d, 2H, C_6H_4 , $J=8.0$ Hz), 7.87 (s, 1H, H8), 8.01 (d, 1H, H6, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100.70, DMSO- d_6 , ppm) δ : 53.05, 62.41, 118.31, 119.63, 120.38 ($J_{\text{CF}}=257$ Hz), 120.96, 122.85, 124.22, 124.54, 128.91, 140.64, 141.26, 142.23, 147.36, 158.48; ^{19}F NMR (376.75, DMSO- d_6 , ppm) δ : -53.29 (s, OCF_3); IR, cm^{-1} : NH_2 (as.) 3396, NH_2 (s.) 3317, CN 2191, NO_2 (as.) 1497, NO_2 (s.) 1290; MS (CI): $m/z=377.0$ ($[\text{MH}]^+$). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C, 54.26; H, 2.95; N, 14.89. Found: C, 53.99; H, 3.23; N, 15.01.

3-Amino-7-nitro-2-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydroisoquinoline-4-carbonitrile (3k). This compound was obtained as brown precipitate (from DMF/ H_2O), yield 88% (1.04 g); mp 178–179 °C; ^1H NMR (400.45, DMSO- d_6 , ppm) δ : 4.67 (d, 1H, C^1H_2 , $J=14.0$ Hz), 4.80 (d, 1H, C^1H_2 , $J=14.0$ Hz), 6.98 (s, 2H, NH_2), 7.05 (d, 1H, H5, $J=8.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, C_6H_3 , $J=8.4$ Hz), 7.79 (d, 1H, C_6H_3 , $J=8.4$ Hz), 7.83 (s, 1H, C_6H_3), 7.90 (s, 1H, H8), 8.01 (d, 1H, H6, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100.70, DMSO- d_6 , ppm) δ : 52.88, 62.09, 118.74, 118.80 ($J_{\text{CF}}=240$ Hz), 121.18, 122.80, 124.40, 124.85, 127.65, 128.68, 130.60 ($^2J_{\text{CF}}=35$ Hz), 132.51, 137.12, 139.53, 141.56, 142.60, 158.49; ^{19}F NMR (376.75, DMSO- d_6 , ppm) δ : -57.62 (s, CF_3); IR, cm^{-1} : NH_2 (as.) 3445, NH_2 (s.) 3347, CN 2190, NO_2 (as.) 1508, NO_2 (s.) 1333; MS (CI): $m/z=395.2$ ($[\text{MH}]^+$). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 51.73; H, 2.55; Cl, 8.98; N, 14.19. Found: C, 51.68; H, 2.36; Cl, 8.69; N, 13.97.

Acknowledgments. The authors grateful to the Analytical Department of Kyiv Taras Shevchenko University for performing spectral analysis and Prof. Dr Valentin A. Chebanov (Kharkiv, Ukraine) for providing opportunities Microwave synthesis. Wafiya Hamri is very grateful to Constantine University 1 for financial support.

REFERENCES AND NOTES

- [1] (a) Phillipson, J. D.; Roberts, M. F.; Zenk, M. H. *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*; Springer-Verlag: New York, 1985; (b) Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1998; Vol 1; (c) Ramesh, P.; Shrinivasa, R. N.; Vencateswarlu, Y. A. *J Nat Prod* 1999, 62, 780; (d) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem Rev* 2004, 104, 3341; (e) Su, S.; Porco, J. A. *Org Lett* 2007, 9, 4983; (f) Croisy-Delcey, M.; Croisy, A.; Carrez, D.; Huel, C.; Chiaroni, A.; Ducrot, P.; Bisagni, E.; Jin, L.; Leclercq, G. *Bioorg Med Chem* 2000, 8, 2629.
- [2] Kohlhaagen, G.; Paull, K. D.; Cushman, M.; Nagafuji, P.; Pommier, Y. *Mol Pharm* 1998, 54, 50.
- [3] Snow, R. J.; Cardozo, M. G.; Morwick, T. M.; Busacca, C. A.; Dong, Y.; Eckner, R. J.; Jacober, S.; Jakes, S.; Kapadia, S.; Lukas, S.; Panzenbeck, M.; Peet, G. W.; Peterson, J. D.; Prokopowicz, A. S.; Sellati, R.; Tolbert, R. M.; Tschantz, M. A.; Moss, N. *J Med Chem* 2002, 45, 3394.
- [4] Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Organic Reaction*; Adams, R., Ed.; Wiley: New York, 1951; Vol. 1, pp 74–206.
- [5] (a) Capilla, A. S.; Romero, M.; Pujol, M. D.; Caignard, D. H.; Renard, P. *Tetrahedron* 2001, 57, 8297; (b) Lee, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2007, pp 48–50.
- [6] (a) Ding, Q.; Wu, J. *Adv Synth Catal* 2008, 350, 1850; (b) Guimond, N.; Fagnou, K. *J Am Chem Soc* 2009, 131, 12050; (c) Konno, T.; Chae, J.; Miyabe T.; Ishihara, T. *J Org Chem*, 2005, 70, 10172.
- [7] (a) Nemazanyi, A. G.; Volovenko, Yu. M.; Silaeva, T. A.; Kornilov, M. Yu. *Chem Het Com* 1991, 3, 378; (b) Nemazanyi, A. G.; Volovenko, Yu. M.; Silaeva, T. A.; Kornilov, M. Yu. *Chem Het Com* 1991, 8, 1104; (c) Nemazanyi, A. G.; Volovenko, Yu. M.; Silaeva, T. A.; Kornilov, M. Yu. *Chem Het Com* 1992, 1, 86.
- [8] Nemazanyi, A. G.; Volovenko, Yu. M.; Prodanchuk, N. G.; Yurevich, T. E.; Silaeva, T. A.; Nivalov, V. N.; Patraty, V. K.; Babichev, F. S.; Patent SU 1677998 A1, 1991.
- [9] Banno, Y.; Miyamoto, Y.; Sasaki, M.; Oi, S.; Asakawa, T.; Kataoka, O.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Ikeda, K.; Kosaka, T.; Tsubotani, S.; Tani, A.; Funami, M.; Tawada, M.; Yamamoto, Y.; Aertgeerts, K.; Yano, J.; Maezaki, H. *Bioorg Med Chem* 2011, 19, 4953.
- [10] Lou, H. L.; Ye, S. Q.; Zhang, J. F.; Wu, J. *Tetrahedron*, 2011, 67, 2060.
- [11] (a) Jiang, M.; Li, J.; Wang, F.; Zhao, Y.; Zhao, F.; Dong, X.; Zhao, W. *Org Lett* 2012, 14, 1420; (b) Liu, T.; Zhu, C.; Yang, H.; Fu, H. *Adv Synth Catal* 2012, 354, 1579; (c) Lu, J.; Gong, X.; Yang, H.; Fu, H. *ChemComm*, 2010, 46, 4172; (d) Lu, J.; Fu, H. *J Org Chem* 2011, 76, 4600.
- [12] (a) Volovnenko, T. A.; Tarasyuk, T.N.; Volovenko, Yu. M. *Zh. Org Farm Khim* 2011, 9, 60; (b) Tarasiuk, T. M.; Volovnenko, T. A.; Popov, K. S.; Medvediev, V. V.; Shishkin, O. V.; Volovenko, Yu. M. *J Het Chem* 2014. DOI: 10.1002/jhet.1906
- [13] Zefirov, Yu. V.; Zorkiy, P. M. *Usp Khim*, 1989, 58, 713.
- [14] Sheldrick, G. *Acta Cryst, Section A*, 2008, 64, 112.

الملخص

تناولنا في هذه المخطوطة, اصطناع مركبات جديدة من نوع 2,1- ثنائي هيدروايزوكينولين متعدد الوظائف, التي يمكن أن تكون لها قيمة من حيث الفعالية البيولوجية, كما ثبت ل بعض مشتقات هذه المركبات . كما انصب اهتمامنا على تفاعل KNOEVENAGEL واستعماله لتحضير مركبات أوليفينية جديدة بطرق كلاسيكية سهلة. تناولنا في الجزء الأول من هذه المخطوطة اصطناع مشتقات 3-أمينو-7-نيترو-1,2-ثنائي هيدروايزوكينولينات في خطوة واحدة انطلاقا من 2-كلورو-5-نيتروألكيل بنزول أمين باستعمال ميثيلان نشط و كربونات البوتاسيوم و التسخين للحصول على عدة مركبات جديدة. اختبار الفعالية البيولوجية هذه ل بعض المركبات كانت ايجابية تجاه عدة أنواع من البكتيريا. أما الجزء الثاني اركز على تفاعل KNOEVENAGEL للحصول على مركبات أوليفينية جديدة باستعمال ألدهيدات عطرية و مثيلينات نشطة مختلفة.

Résumé

Le présent travail abordé à la synthèse des nouveaux dérivés 1,2 dihydroisoquinoléines multifonctionnels possèdent des activités thérapeutiques intéressantes, nous avons aussi pris la synthèse de Knoevenagel comme modèle simple et classique pour préparer de nouvelles oléfines. La première partie de ce travail était consacrée à la préparation des 3- amino -7-nitro-1,2-dihydro isoquinolines-4-carbonitriles à partir de 2- chloro 5- nitroalkylbenzylamine, carbonate de potassium et malononitrile en une seule étape. L'évaluation de l'activité biologique de certains 3-amino-2-alkyl-7-nitro-1,2-dihydroisoquinoléines-4-carbonitriles préparés, a montré un pouvoir bactéricide intéressant ($CMI \leq 1000 \mu\text{g/ml}$).

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à la réaction de Knoevenagel pour obtenir de nouvelles oléfines en utilisant des aldéhydes aromatiques et des méthylènes activés.

Abstract

We have introduced in this manuscript the synthesis of new polyfunctional 1, 2-di hydroisoquinolines which can be valuable building blocks in synthesis of potential drugs. In addition, we have synthesized tens of new compounds, by Knoevenagel reaction using aromatics aldehydes and methylene groups.

The first part of the present manuscript concerns a one pot method for the synthesis of some novel 3- amino -7-nitro-1,2-dihydro isoquinolines-4-carbonitriles from 2- chloro-5-nitroalkylbenzylamines and malonitrile to obtain new compounds, which some of them showed antibacterial activity.

The second part devoted to Knoevenagel reaction, which afforded new olefin compounds by using aromatics aldehydes and active methylene compounds.