

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

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

*N° d'ordre :142/D3C/2018*

*Série :28/Ch/2018*

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3ème Cycle(LMD)  
EN CHIMIE

OPTION

*Chimie organique*

THEME

---

**Les liquides ioniques dans la réaction d'hétéro-cyclisation  
intramoléculaire de 2-aminochalcones et 2-époxychalcones.  
Synthèse et évaluation biologique de dérivés de l'imidazole  
quaternairisés hautement fonctionnalisés**

---

PAR

**Meryem CHELGHOUM**

**Soutenue le 13-12-2018 Devant le jury:**

Président	S. RHOUATI	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	Z.KABOUCHE	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	D. TEBBANI	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	S.KHELILI	Professeur.U.M..S.Benyahia- Jilel





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

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

*N° d'ordre* :.....

*Série* :.....

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3<sup>ème</sup> Cycle  
EN CHIMIE

OPTION

*Chimie organique*

THEME

---

**Les liquides ioniques dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2'-aminochalcones et 2'-époxychalcones. Synthèse et évaluation biologique de dérivés de l'imidazole quaternairisés hautement fonctionnalisés.**

---

PAR

**Meryem CHELGHOUM**

**Soutenue le 13/12/2018 Devant le jury:**

Président	S. RHOUATI	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	Z.KABOUCHE	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	D. TEBBANI	Professeur. U.F.M.Constantine 1
Examineur	S.KHELILI	Professeur.U.M..S.Benyahia- Jilel

## **REMERCIEMENT**

Ce projet de thèse a été réalisé au sein de l'équipe « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (SMOTH) du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR), de l'université des frères Mentouri-Constantine.

Je profite de cette occasion pour exprimer mes vifs remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur soutien sincère pour la réalisation de ce travail de recherche.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier à monsieur le professeur Ali BELFAITAH, le directeur de ma thèse, qui a initié, suivi et dirigé ce travail. Un grand merci une autre fois pour sa confiance, pour sa compréhension, son soutien constant, ses conseils, recommandations, son œil scientifique critique, ses exigences et ses encouragements, sans ses qualités, ce travail n'aurait pas vu le jour.

Par la même occasion, je remercie chaleureusement Dr. Abdelmalek BOURAIOU pour sa disponibilité et nos échanges qui ont été toujours très constructifs et ont contribué à ma formation scientifique.

Je tiens également à remercier Mr le professeur **S. Rhouati** du département de chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine d'avoir accepté de présider ce jury, à Mr le professeur **S.Khelili** de l'université Mohamed Seddik Benyahia- Jilel, à MM le professeur **Z. Kabouche** et Mr le professeur **D. Tebbani** de l'université des frères Mentouri-Constantine, qui ont accepté de consacrer du temps à la lecture et à l'évaluation de ma thèse.

Par ailleurs, je tiens à remercier les collègues que j'ai côtoyés au laboratoire. Pr. Bahnous Mebarek, Dr. Alliouche Hayette, Dr. Ladraa Souheila, Dr. Benzerka Saida, Dr. Hasna Hayour, Dr. Zama Sana, Dr. Boulebd Housseem, Mme Benhassine Anfel, ainsi que Mr Chouitar Imed, pour l'agréable climat de travail qu'ils ont su instaurer et à l'ambiance entretenue au laboratoire.

Je remercie également le professeur Nicolas Oget de m'avoir accueilli au sein du laboratoire : le laboratoire de chimie et de physique : Approche Multiechelle des Milieux Complexes (LCPA2MC) à l'université de Lorraine (France), pour son hospitalité, pour l'intérêt manifesté pour ce travail, pour sa disponibilité, sans oublier de remercier toute l'équipe du laboratoire Sandrine, Michelle, Stéphanie.....

Ma profonde gratitude va également à :

Mme le Pr C. Bentchouala du laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Contantine, pour les facilités accordées dans la réalisation des tests antimicrobiens.

Au Dr Bouacida Sofiane, de l'unité CHEMS, Université Constantine 1, pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à l'analyse et à l'interprétation des résultats de la spectroscopie des Rayons X.

Au responsable de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire Mr Haichour Ali ainsi que celui de la spectroscopie infra-rouge Mr Touil Azzedine du département de chimie de l'université Mentouri-Constantine pour leur disponibilité et leur sollicitude.

Mes remerciements et ma reconnaissance reviennent principalement à mes parents pour leur appui inconditionnel, leur amour, et leurs sacrifices tout au long de mes études. Notamment mon père qui a beaucoup attendu ce manuscrit, cher papa tu es le premier à qui je dédie ce manuscrit de thèse.

Un immense merci à mon soutien au quotidien, à ma moitié, à mon époux Zohir qui a beaucoup sacrifié pour cette thèse et m'a beaucoup soutenue, merci pour ta patience, je te dédie également cette réussite.

Un merci tout particulier à ma grand-mère, Aicha, à mes sœurs Khawla, Hanadi notamment Selma, à mes frères Abdelhadi et Alaadine, à mes oncles notamment Abdelmalek, à ma belle-mère, à mes beaux frères notamment Safir et Aymen à ma belle sœur yesmina, à tous les membres de ma famille ou ma belle-famille qui ont participé explicitement ou implicitement à mon soutien pour pouvoir finaliser cette thèse.

J'aimerais également exprimer ma reconnaissance envers mes amies qui ont fait partie de ma vie et m'ont soutenue Sabrina, Asma, Imen, Rida et Lidya ainsi que Hakim et Sihem.

A la fin je dédie ce travail à mes chers enfants Taim el Moize, Ritel et Amaly, à toute ma famille et ma belle-famille, à mes amies, à tous mes enseignants, à mes collègues, à tous ceux qui me sont chers.

## ***ABBREVIATIONS & SYMBOLES UTILISES***

**Ac** : Acétyle (MeCO).

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

**AcONa** : Acétate de sodium.

**ADN** : Acide déoxyribonucléique.

**aq** : aqueux.

**Ar** : Aryle.

**ARN** : acide ribonucléique.

**Arom** : Aromatique.

**Bn** : Benzyle.

**Bu** : Butyle.

**[bpy]BF<sub>4</sub>**: tétrafluoroborate de butyl pyridinium.

**[bmim]BF<sub>4</sub>**: tétrafluoroborate de butyl methyl imidazolium.

**[bmim]PF<sub>6</sub>**: hexafluoro phosphate de butyl methyl imidazolium.

**[bmim]OTf** : triflate de butyl methyl imidazolium.

**[bmim][N<sub>3</sub>]** : 1-butyl-3-méthylimidazolium azide.

**[bmim]Br**: bromide de butyl methyl imidazolium.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**Célite** : Agent de filtration à base de silice.

**CHT1** : le transporteur de la choline (h).

**Conc** : Concentré.

**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : diméthylsulfate.

**DABCO** : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

**DCM** : Dichlorométhane.

**DMF** : N,N-diméthylformamide.

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde.

**DMSO-d<sub>6</sub>**: Diméthylsulfoxyde deutéré.

**[i-bmim][H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>]** : dihydrogénophosphate de 1-isobutyl-3-méthylimidazolium.

**DBU** : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène.

**ee** : Excès énantiomérique.

**EC<sub>50</sub>** : Concentration efficace médiane.

**éq.** : Équivalent.

**Et** : Ethyle.

**EWG(GEA)**: Groupement électroattracteur (electron-withdrawing group).

**EI-MS** : Electron Ionization Mass Spectrometer.

**E. coli** : Escherichia coli.

**FDA** : Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation (Food & drug Administration USA).

**FAO** : Algar-Flynn-Omeyada.

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

**Het** : Hétérocycle.

**HIV** : Virus d'immunodéficience humaine.

**Hz** : Hertz.

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice médiane.

**I. R** : Infra-rouge.

**In(OTf)<sub>3</sub>**: triflate d'indium.

**IMPDH** : inosine 5'-monophosphate dehydrogenase.

**IMA** : acide imidazole 4-acétique.

**LI** : liquide ionique.

**Me** : Méthyle.

**MHA** : Mueller Hinton (milieu de culture).

**MOM** : méthoxyméthyle.

**MTB** : Mycobacterium tuberculosis.

**MW** : Micro-wave (micro-onde).

**mL** : millilitre .

**mmoles** : millimole.

**MDR** : multi Drug résistance(résistance multiple des médicaments).

**Na-Y** : la zéolite.

**NSAIDs** : Médicaments anti inflammatoires non stéroïdaux.

**OcSO<sub>4</sub>**: octyl sulfate.

**OMS**: organisation mondiale de la santé.

**PII** : liquide ionique protique.

**Ph** : Phényle.

**pH** : Poids en hydrogène (mesure de l'acidité).

**ppm** : Partie par million.

**PTSA** : acide para.tolène sulfonique.

**PLL** : poly-L-leucine.

**PDL** : poly-D-leucine.

**PG** : prostaglandines.

**Rdt** : Rendement.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**RTILs** : Liquides ioniques à température ambiante (room temperature ionic liquids).

**Rf** : Rapport frontal.

**RX** : Rayons X.

**SAR** : Relation structure-activité (structure activity relationship).

**SN**: substitution nucleophile.

**S. aureus** : *Staphylococcus aureus*.

**T.A ou T.amb** : Température ambiante.

**TB** : Tuberculose.

**THF** : Tétrahydrofurane.

**T.fus** : Température de fusion.

**TSIL** : liquide ionique acide de *Brönsted*.

**TMSCN** : cyanure de Trimethylsilyle.

**TMSCl** : chlorotriméthylsilane.

**TEA-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** : triéthylamine-acide sulfurique.

**TCBS** : Thiosulfate Citrate Bile Saccharose (bouillons d'enrichissement).

**TESP-MImCl** : chlorure de triéthoxysilylpropyl-3-méthylimidazolium.

**TfOH** : acide trifluorométhanesulfonique.

**UHP** : peroxyde d'hydrogène – urée (urea– hydrogen peroxide complex).

$\delta$  : Déplacement chimique.

$\Delta$  : Chauffage.

## APPAREILLAGES ET TECHNIQUES UTILISES

### *Chromatographie :*

La chromatographie analytique (CCM) a été effectuée sur une plaque Merck en aluminium recouverte de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélée par une lampe UV réglée sur 254 nm.

### *Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN*

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils: Spectromètre à transformée de Fourier Brüker DP 250 (250 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 62.9 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université des frères Mentouri Mentouri-Constantine1 et Spectromètre Brüker Avance AC 400 (400 MHz pour le  $^1\text{H}$ , et 100 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du laboratoire de chimie et de physique : Approche Multiechelle des Milieux Complexes (LCPA2MC) université de Lorraine, Metz.

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par million (ppm). Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré, dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire). Les abréviations suivantes ont été utilisées:

$J$  = constante de couplage en Hz.

q = quadruplet

s = singulet

d = doublet

t = triplet

m = multiplet

### *Spectrométrie Infra Rouge :*

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FT IR-8201 de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides ont été greffés sur une pastille en KBr, et les composés visqueux ont été étalés sur une pastille de NaCl. De même certains spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer équipé du dispositif ATR (universal ATR sampling accessory). Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou déposés sur un cristal (ZnSe) de forme arrondie. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### ***Diffraction des rayons X :***

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre à quatre cercles bidimensionnels APEX 2 (Bruker) de l'unité de recherche CHEMS de l'université des frères Mentouri Constantine 1. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

### ***Point de fusion :***

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil à point de fusion à capillaire SMP11, et n'ont pas été corrigés.

### ***Solvant et reactif :***

- ❖ La pyridine est distillée sur  $K_2CO_3$ .
- ❖ Le bromobutane est séché sur du KOH puis distillé (distillation fractionnée).
- ❖ Le diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur  $CaCl_2$  puis distillé sur tamis moléculaire (4  $\text{\AA}$ ).
- ❖ Le benzaldéhyde a été purifié comme suit : au benzaldéhyde, on ajoute une quantité de carbonate de sodium anhydre. Le mélange est agité pendant 30 min sous atmosphère inerte puis filtré, séché sur  $MgSO_4$ . Le benzaldéhyde est ensuite distillé avant utilisation.
- ❖ L'acétonitrile ( $CH_3CN$ ) a été distillés sur  $P_2O_5$  (pentoxyde de phosphore).

Les autres produits commerciaux ont été utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## AVANT- PROPOS

**L**es composés hétérocycles représentent une classe de composés très riches et très diversifiée qui a prouvé son importance et son utilité dans différents domaines tels que le domaine médical et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), et autres technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...).<sup>1</sup> Les composés hétérocycliques possédant dans leur structure un hétéroatome tel que l'azote sont présent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse.

La mise au point de nouvelles procédures, l'utilisation de milieux réactionnels inédits, de nouveaux catalyseurs, ... a permis une évolution rapide de la recherche et un développement significatif de la chimie des hétérocycles aussi bien dans le domaine médical et/ou pharmaceutique que dans le domaine industriel et technologique.

Notre équipe de recherche «Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (*SMOTH*), qui active au sein du laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique « *PHYSYNOR* », a développé récemment un axe de recherche consacré à la synthèse et à l'évaluation biologique de composés hétérocycliques de structure originale contenant comme motif de base un noyau quinoléine ou (benz)imidazole.<sup>2</sup> Cette démarche contribuerait au développement de la chimie des poly-cycles et autres hétérocycles en général et celle des biomolécules en particulier.

### Stratégies de synthèse

La stratégie globale est basée fondamentalement sur l'utilisation de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces et de mise en œuvre facile dans la mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux aza-analogues de flavonoïdes, et dans la préparation ainsi que l'évaluation de l'activité antibactérienne de sels d'imidazolium fonctionnalisés de structure originale.

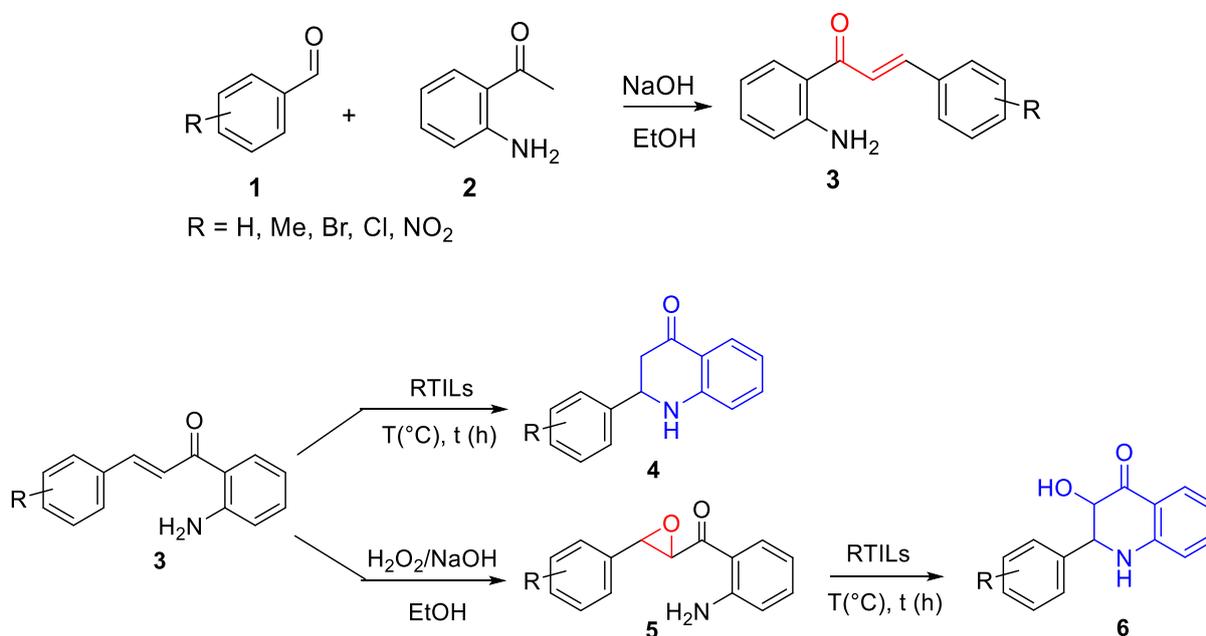
---

<sup>1</sup>(a) A. G. Montalban, "*Heterocycles in Natural Product Synthesis*"; Ed.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299-339; (b) D. Lednicer, "*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*"; Vol.7. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84-216..

<sup>2</sup> (a) H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, *10*, 2017-2019; (b) N. Garcia-Font, H. Hayour, A. Belfaitah, J. Pedraz, I. Moraleda, I. Irepa, A. Bouraiou, M. Chioua, J. Marco-Contelles, M.J. Oset-Gasque, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 178-192.

La première partie des travaux de recherche engagés dans cette thèse, concerne l'utilisation des liquides ioniques dans la synthèse d'aza-flavanones et aza-flavononols. Les liquides ioniques sont considérés comme des « solvants verts », et donc peuvent constituer une alternative valable et très prometteuse pour le développement d'une chimie "propre", soucieuse de l'environnement.

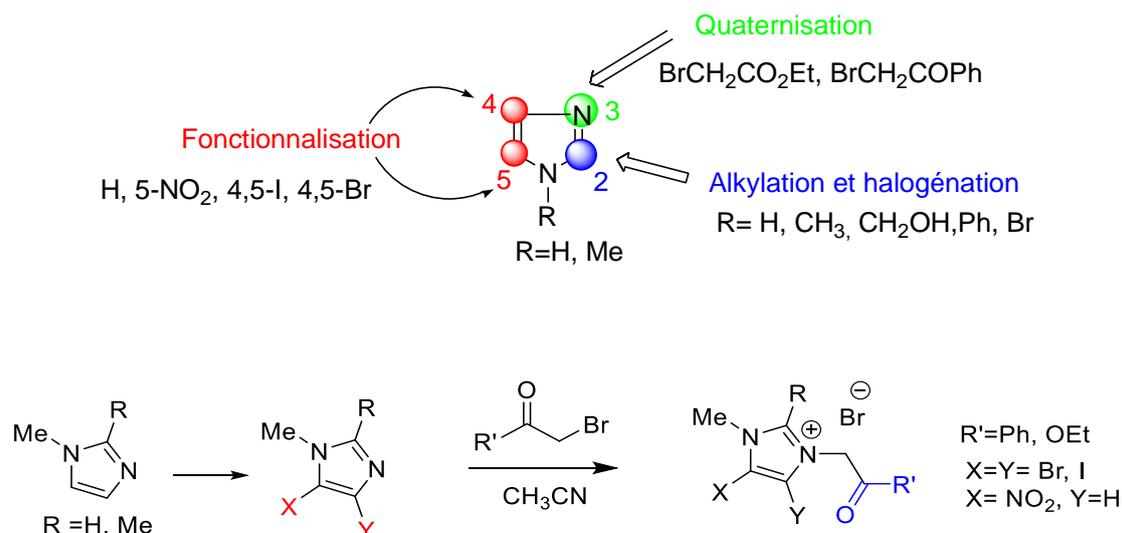
Il s'agira de procéder à la préparation de quelques liquides ioniques et d'étudier leur comportement dans la synthèse d'aza-analogues de flavanoïdes. On abordera dans un premier temps la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones correspondantes. A cet effet, le comportement de trois liquides ioniques [bpy]BF<sub>4</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub> [bmim]PF<sub>6</sub> sera étudié, et les conditions expérimentales déterminées pour un rendement maximal. L'efficacité catalytique et la recyclabilité (réutilisabilité) du liquide ionique le plus performant seront explorées. De même, l'extension de l'utilisation des liquides ioniques à la réaction d'isomérisation de 1,2-époxy-2-aminochalcones sera explorée en présence de [bpy]BF<sub>4</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub> [bmim]PF<sub>6</sub> et un nouveau [bmim]OTf. Chacune de ces deux approches, une fois la méthodologie bien adaptée (ratio LI/substrat, température, temps de réaction), fera l'objet d'une généralisation dans le milieu liquide le plus approprié. Le schéma synthétique général des aza-analogues de flavanoïdes envisagés est illustré dans ce qui suit (figure A).



**Figure A**

Dans la deuxième partie, les travaux envisagés seront dédiés à la préparation, la caractérisation et l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés nouveaux d'imidazole et de sels d'imidazolium différemment substitués. Les composés fonctionnalisés

seront soumis à une évaluation de leur pouvoir antimicrobien envers cinq souches standardisées, par la mesure de leurs zones d'inhibition et par la détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI), ainsi qu'à une étude de détermination de la relation structure-activité (SAR). L'exploitation des résultats obtenus pourrait se traduire par la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules originales à effet biologique et /ou thérapeutique avéré et laisserait entrevoir une éventuelle application dans le domaine médical et/ou thérapeutique. L'essentiel du travail envisagé, est exprimé dans la figure B.



**Figure B**

*Nous détaillerons au cours de ce mémoire :*

- L'intérêt et l'utilisation des liquides ioniques principalement dans le domaine de la synthèse qui seront illustrés par des exemples choisis, ainsi que quelques exemples d'utilisation des flavonoïdes en relation avec notre propos. (Partie 1).
- Les méthodes les plus les plus
- significatives et des plus utilisées pour accéder aux dérivés de flavonoïdes et autres aza-analogues seront décrites, et en particulier la réaction d'isomérisation de dérivés de 2'-aminochalcones et de 2'-aminochalcone époxydes (Partie 1).
- Les différentes approches et les protocoles utilisés dans la mise au point de la réaction d'isomérisation, ainsi que les résultats auxquels nous sommes parvenus (Partie 1).
- Quelques exemples choisis parmi les plus significatifs portant sur l'intérêt, l'utilisation ainsi que sur les différentes méthodes de synthèse, des dérivés de l'imidazole en général et sels d'imidazolium, rapportés dans la littérature (Partie 2).

- Les résultats obtenus dans la préparation et l'élucidation structurale de quelques sels d'imidazolium fonctionnalisés, qui seront illustrés par des exemples choisis (Partie 2).
- Les résultats de l'évaluation antibactérienne des sels d'imidazolium fonctionnalisés vis-à-vis de quelques souches standardisées à Gram positif et négatif, par l'utilisation de la méthode des zones d'inhibition ainsi que celle de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), seront également rapportées et commentées (Partie 2).
- La description, pour chacune de ces deux parties, des différentes procédures et autres protocoles expérimentaux utilisés dans leur préparation, ainsi que leur caractérisation.

### **Note préliminaire :**

Cette thèse comporte deux parties. La première partie est réservée à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux aza-analogues de flavonoïdes (isomérisation de 2-aminochalcones et autres 2-aminochalcone époxydes en milieu liquide ionique). La deuxième concerne la conception, la préparation et l'évaluation biologique de sels d'imidazolium de structure originale. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page. La partie expérimentale est rapportée en fin de chaque partie. Dans l'annexe sont donnés les spectres de quelques composés synthétisés. Un formulaire, où sont regroupés tous les composés synthétisés, est mis à disposition à la fin du document.

Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques nationales et internationales, dont les copies figurent en annexe.

### **Publications :**

✚ **Meryem Chelghoum**, Mebarek Bahnous, Sofiane Bouacida, Thierry Roisnel and Ali Belfaitah, «2-hydroxymethyl-1,3-dimethylimidazolium iodide». *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1890.

✚ **Meryem Chelghoum**, Mebarek Bahnous, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Ali Belfaitah, «An efficient and rapid intramolecular aza-Michael addition of 2'-aminochalcones using ionic liquids as recyclable reaction media», *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4059-4061.

✚ Mebarek Bahnous, Abdelmalek Bouraiou, **Meryem Chelghoum**, Sofiane Bouacida, Thierry Roisnel, Farida Smati, Chafia Bentchouala, Philip C. Gros, Ali Belfaitah, "Synthesis, crystal

structure and antibacterial activity of new highly functionalized ionic compounds based on the imidazole nucleus". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.

✚ **Meryem Chelghoum**, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mebarek Bahnous and Ali Belfaitah, «2-(4-Chlorophenyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one», *Acta Cryst.* **2014**, *E70*, o202-o203.

✚ **Meryem Chelghoum**, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mebarek Bahnous and Ali Belfaitah, «2-*p*-Tolyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one», *Acta Cryst.* **2014**, *E70*, o214-o215.

### Communications :

✚ Mebarek Bahnous, **Meryem Chelghoum**, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Thierry Roisnel and Ali Belfaitah, «Synthesis and crystal structure of several novel ionic compounds based on the corresponding functionalized imidazole». VIII<sup>èmes</sup> Journées Internationales de Chimie, Constantine. 12-13 Décembre **2012**

✚ **Meryem Chelghoum**, Hayette Alliouche, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mebarek Bahnous, Thierry Roisnel and Ali Belfaitah, « 2-Substituted 4 and 5-nitroimidazoles: Preparation, Transposition reaction and Structure elucidation ». VIII<sup>èmes</sup> Journées Internationales de Chimie, Constantine. 12-13 Décembre **2012**

✚ **Meryem Chelghoum**, Abdelmalek Bouraiou, Mebarek Bahnous, Sofiane Bouacida, Hasna Haiour et Ali Belfaitah, Synthèse de dérivés de 2-phényl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones catalysée par les liquides ioniques». VIII<sup>ème</sup> Symposium National de Chimie Organique Industrielle et Pharmaceutique (SNCOIP), Alger, 07 et 08 Novembre, **2012**.

<b>Remerciements .....</b>	<b>I</b>
<b>Abréviations &amp; Symboles utilisés .....</b>	<b>III</b>
<b>Appareillages et Techniques utilisés .....</b>	<b>VII</b>
<b>Avant-Propos .....</b>	<b>IX</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>1</b>

## PARTIE 1 :

### Les liquides ioniques : application à la synthèse de dérivés de 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones et de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-ones.

<b>I. Généralités.....</b>	<b>6</b>
<b>II. Les liquides ioniques dans la synthèse organique.....</b>	<b>9</b>
II.1 La reaction de BaylisHilman.....	9
II.2 La réaction d'acylation de Friedel-Craft.....	10
II.3 La réaction de couplage de Heck.....	10
II.4 La réaction de Knoevenagel.....	10
II.5 La réaction de Diels-Alder.....	11
II.6 La N-alkylation.....	11
II.7 L'estérification.....	12
II.8 La réaction de Strecker.....	12
II.9 La réaction à multi-composants.....	13
<b>III. Les liquides ioniques et les flavonoïdes.....</b>	<b>14</b>
<b>III.1. La synthèse des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones en milieu LI.....</b>	<b>17</b>
III.1.1 Généralités.....	17
<b>III.1.2 Résultats et discussion.....</b>	<b>25</b>
III.1.2.1 Préparation des précurseurs.....	25
a. Préparation des 2'-aminochalcones.....	25
b. Préparation des liquides ioniques.....	27
III.1.2.2 Détermination de l'efficacité catalytique des LI.....	28
III.1.2.3 Etude cristallographique du composé <b>4a</b> .....	29
a. Etude préliminaire.....	29

	b. Enregistrement des données de diffraction .....	29
III.1.2.4	les 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H) ones.....	31
III.1.2.5	Etude cristallographique du compose <b>4b</b> .....	32
III.1.2.6	Etude cristallographique du compose <b>4c</b> .....	34
III.1.2.7	autres voies de synthèse des aza-flavanones explorees.....	35
	a. L'irradiation micro-onde.....	35
	b. Le chauffage en milieu sans solvant.....	36
<b>III.2.</b>	<b>Les 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H) ones.....</b>	<b>36</b>
III.2.1	Généralités.....	36
III.2.2	<b>Résultats et discussion</b> .....	42
III.2.2.1	Préparation des précurseurs : les 2'-aminoépoxychalcones.....	43
III.2.2.2	Préparation 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)ones.....	44
III.2.2.3	Etude cristallographique du composé 6a.....	45
III.2.2.4	Optimisation des conditions reactionnelles.....	46
III.2.2.5	autres voies de synthèse des aza-flavanonols explorees.....	49
	a. L'irradiation micro-onde.....	49
	b. L'utilisation des ultra-sons.....	49
<b>IV.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>49</b>
<b>V.</b>	<b>Partie expérimentale</b> .....	<b>51</b>
V.1	Préparation des 2-aminochalcones.....	51
V.2	Préparation des liquides ioniques.....	54
V.3	La synthèse des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones.....	56
V.4	Préparation des 2-aminoépoxychalcones.....	60
V.5	La synthèse des 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H) ones.....	63

## PARTIE 2 :

### Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité antibactérienne de nouveaux sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés.

<b>I.</b>	<b>Le noyau imidazole : généralités et synthèse</b> .....	<b>68</b>
<b>II.</b>	<b>Intérêt des dérivés de l'imidazole : quelques exemples</b> .....	<b>71</b>
II.1	Activité antibiotique.....	72
II.2	Activité analgésique. ....	73

II.3	Activité antituberculeuse.....	74
II.4	Activité antihistaminique.....	75
II.5	Activité antifongique. ....	75
II.6	Activité anti-inflammatoire et régulation de la pression artérielle .....	77
<b>III.</b>	<b>Réactivité du noyau imidazole.....</b>	<b>79</b>
III.1.	Réaction avec les acides et les bases.....	79
III.2.	La N-alkylation.....	80
III.3.	La N-acylation.....	81
III.4.	Nitration et sulfonation.....	82
III.5.	La réaction de bromation.....	83
III.6.	La chloration.....	84
III.7.	La réaction d'iodation.....	85
<b>IV.</b>	<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>86</b>
IV.1	Fonctionnalisation du noyau imidazole.....	87
IV.1.1	Préparation du (1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthanol (1).....	87
IV.1.2	Bromation de l'imidazole.....	88
IV.1.2.1	Bromation du 2-phényl-1H-imidazole.....	89
IV.1.2.2	Bromation du (1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthanol.....	90
IV.1.2.3	Bromation du 2-méthyl-1H-imidazole.....	90
IV.1.3	Iodation du 1-méthylimidazole.....	90
IV.1.4	Iodation du 1H-imidazole.....	91
IV.1.5	Nitration de l'imidazole.....	92
IV.1.6	Réaction de N-méthylation.....	92
IV.1.7	Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.....	93
IV.2	La réaction de quaternisation .....	94
IV.2.1	Analyse cristallographique des composés 12b, 12d, 12f, 12g, 12i, 12L.....	96
IV.2.2	Quaternisation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.....	99
IV.2.3	Analyse du 2-(2-méthyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl) acétate d'éthyle .....	101
IV.3	Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	102
IV.3.1	Micro-organismes étudiés.....	103
IV.3.2	Méthode utilisées dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne.....	104

Table des matieres

IV.3.2.1	Méthode de diffusion des disques .....	104
IV.3.2.2	Détermination de la CMI.....	108
<b>VI.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>109</b>
<b>VII.</b>	<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>110</b>
	<b>Conclusion générale &amp; perspectives.....</b>	<b>124</b>
	<b>Resumés.....</b>	<b>127</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>131</b>

# Introduction générale

Les liquides ioniques (LI) représentent, depuis quelques années, une thématique d'étude en plein essor du fait des nombreuses applications de ces composés dans différents grands domaines tel que la chimie verte, l'électrochimie, la synthèse organique, la catalyse et les biotechnologies. Les liquides ioniques sont des sels à point de fusion inférieur à 100°C et un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante (RTILs).<sup>3-4</sup>

Les propriétés physico-chimiques de ces composés (LI) sont diverses et très différentes de celles des solvants traditionnels, ce qui rend les liquides ioniques utiles et efficaces pour de nombreuses applications. Les liquides ioniques sont considérés comme des substituts de solvants organiques volatils, principalement en raison de leur pression de vapeur négligeable attrayante, la stabilité chimique (ils sont inertes vis-à-vis de la plupart des réactifs) et thermique (c'est-à-dire sur une grande gamme de température), la haute conductivité ionique, la non-inflammabilité, la recyclabilité (on peut les réutiliser plusieurs fois sans perte notable de leur masse), et le respect de l'environnement (facilement isolable). Par conséquent, les liquides ioniques représentent le solvant de choix pour un large éventail de réactions organiques,<sup>5</sup> et leur solubilité élevée, peut en principe, conduire à des taux de rendements améliorés.<sup>6</sup>

Cette nouvelle classe de matériaux est constituée par une auto-association d'ions, et n'ont pas besoin d'un solvant pour se dissocier en cations et anions, ce qui les distingue des sels classiques comme NaCl, KBr, etc., qui nécessitent des solvants. En général, les cations des liquides ioniques sont des composés organiques assez volumineux tandis que les anions sont des entités organiques/inorganiques de tailles différentes. Les liquides ioniques les plus courants sont formés par la combinaison d'une structure cationique, en général, organique et hétérocyclique de faible symétrie (imidazolium, pyridinium, tetraalkylphosphonium, pyrrolidinium, tetraalkylammonium, ...), avec un anion inorganique ou organique tel que Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>, Al<sub>3</sub>C<sub>11</sub>O, [PF<sub>6</sub>], [BF<sub>4</sub>], [NO<sub>3</sub>], octyl sulfate [OcSO<sub>4</sub>], ...<sup>7</sup>.

---

<sup>3</sup> (a) K.R. Seddon, *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 363-265; (b) Ohno H, N.J. Hoboken, *Electrochemical aspects of ionic liquids*. John Wiley & Sons; Inc.; **2005**; (c) P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic liquids in synthesis, vol. 1*. New York: Wiley-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, **2007**.

<sup>4</sup> (a) F. Endres, D.R. MacFarlane, A. Abbott, *Electrodeposition from ionic liquids*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, **2008**; (b) M. Armand, F. Endres, D.R. MacFarlane, H. Ohno, B. Scrosati *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 621-629.

<sup>5</sup> (a) H. Zhao, S.V. Malhotra, *Aldrichim. Acta*, **2002**, *35*, 75-83; (b) R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 221-227; (c) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083; (d) J.D. Holbrey, K.R. Seddon, *Clean Products Process.* **1999**, *1*, 223-236.

<sup>6</sup> J. Fraga-Dubreuil, J. P. Bazureau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7351-7355.

<sup>7</sup> (a) H. Xue, R. Verma, J.M. Shreeve, *J Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 159-76; (b) N.V. Plechkova, K.R. Seddon *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123-50.

Un des challenges actuels qui mobilise un très grand nombre de chercheurs de par le monde, est le développement de synthèses propres, soucieuses de l'environnement et du bien-être. Les liquides ioniques ou « solvants verts » peuvent constituer une alternative valable et très prometteuse pour le développement d'une chimie propre (verte). La variété et la diversité des réactions réalisées dans les liquides ioniques donnent un sens particulier à ce qui peut être réalisé dans ces solvants néotériques. Les propriétés et le comportement des liquides ioniques peuvent être ajustés pour être adapté à une réaction particulière, ils peuvent être vraiment décrits comme des solvants « designers ». Le thème développé au cours de la première partie de cette thèse entre dans ce contexte et concerne l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction d'hétéro-cyclisation de 2-aminochalcones et autres 2-aminochalcones époxydes.

Le second thème développé (partie 2) a trait à la chimie hétérocyclique. Il est bien établi que les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et autre pharmaceutique (vitamines, hormones, antibiotiques,...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion des aciers, catalyseur, retardateur de flammes, colorants, agents stabilisants...)<sup>8</sup>.

Parmi les diverses classes de composés hétérocycliques, l'imidazole et ses dérivés occupent une place particulière. Ces 1,3-diazoles ont acquis une importance remarquable en raison de leurs larges applications comme, médicaments, matériaux synthétiques, produits agrochimiques, ligands supramoléculaire, et autres catalyseurs biomimétiques.<sup>9,10</sup> Un certain nombre de dérivés de l'imidazole ont montré de nombreuses propriétés pharmacologiques et jouent un rôle important dans les processus biochimiques.<sup>11,12</sup> On retrouve cette molécule de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques (adénine, la guanine,

---

<sup>8</sup>(a) K.R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) S.Muralidharane, S.Lyervenkatakrishna, *anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) F. Bentiss, M.Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8; (e) T.Eicher, S.Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications". 2<sup>nd</sup> edition, eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (Germany), **2003**.

<sup>9</sup> (a) S.J. Dalgarno, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, **2009**, *105*, 190-205; (b) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo, *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 705-753; (c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1143-1191; (c) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1<sup>st</sup> Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (d) L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl*, **1986**, *5*, 12.

<sup>10</sup>H.Y. Jiang, C.H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.B. Lan, R.G. Xie, *J. Mol. Catal. A:Chem.* **2006**, *260*, 288-294; (b) J.M.D. Storey, G. Williamson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7337-7339; (c) J.S. You, G.L. Zhang, J.B. Lan, X.Q. Yu, Q.X. Xiang, R.G. Xie, *Chem. Com.* **2001**, *18*, 1816-1817.

<sup>11</sup> (a) B. Nasimham, D. Sharma, P. Kimar, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1111-1118; (b) A.G. Montalban, "Heterocycles in Natural Product Synthesis", Ed., Wiley-VCH., New York, **2011**.

<sup>12</sup>(a) F. Bellina, S.Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571-4624; (b) E.V. Aleksandrova, A.N. Kravchenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 261-289.

l'histidine, la thiamine (vitamine B1)) et autres biomolécules.<sup>13</sup> Les composés à noyau imidazole ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine de la synthèse organique (intermédiaire-clé, solvants verts/liquides ioniques, ...), de la catalyse, dans le secteur industriel et technologique.<sup>14,15</sup> et dans le domaine thérapeutique (bactéricides, antifongiques, anti-protozoaires, antibiotiques, antalgiques, anti-inflammatoires et dans le traitement de certaines allergies, et autres anticancéreux).<sup>16,17</sup> Cependant, le développement de résistance chez les micro-organismes aux antibiotiques courants devient un problème de santé publique récurrent.

Au cours des deux dernières décennies, une résistance plus en plus élevée aux antibiotiques d'agents pathogènes importants a été constatée, dont les entérocoques résistants à la vancomycine, le *S. aureus* résistant à la Méthicilline, la multi-résistance (MDR) des *Pseudomonas aeruginosa*,.... Pour cette raison les chimistes et autres biochimistes sont à la recherche continue de nouvelles molécules antimicrobiennes. Ainsi divers composés à noyaux ciblés ont été conçus et étudiés dans le but de voir émerger des molécules à activité antimicrobienne nouvelle et puissante parmi lesquels : les benzothiazépines,<sup>18</sup> quinazolines,<sup>19</sup> pyrazoles,<sup>20</sup> benzimidazoles,<sup>21</sup> et autre imidazoles,<sup>22</sup> etc... La seconde approche développée est dans ce cadre et a pour objectif la conception, la préparation et l'évaluation de l'activité antibactérienne de sels d'imidazolium de structures originales diversement et hautement fonctionnalisés.

---

<sup>13</sup> (a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L.de Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S.A. Trammell, M.H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112.

<sup>14</sup>(a) Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) Muralidharane, S. Lyervenkatakrishna, *S. anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) Bentiss, F.; Traisnel, M. Lagrenée, M. *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) Lee, S. H.; Dang, D. T.; Ha, S. H.; Chang, W. J.; Koo, Y. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8;

<sup>15</sup>(a) F. Semerci, O.Z. Yesilel, F. Yüksel, *Polyhedron*, **2015**, *102*, 1-7; (b) L.X. Sun; Y. Qi, Y.M. Wang, Y.X. Che, J.M. Zheng, *Cryst. Eng. Comm.* **2010**, *12*, 1540-1547; (c) Y. Yan, J. Zhang, L. Ren, C. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5232-5263.

<sup>16</sup> (a) M. Sanchez-Moreno, F. Gomez-Contreras, P. Navarro, C. Marin, I. Ramirez-Macias, F. Olmo, A.M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M.J.R. Yunta, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 387-397; (b) T. Scior, D.M. Domeyer, K. Cuanalo-Contreras, S.A. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1526-1539; (c) J.J. Chen, C.M. Li, J. Wang, S. Ahn, Z. Wang, Y. Lu, J.T. Dalton, D.D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782-4795; (d) M. Baumann, I.R Baxendale, S.V. Ley, N. Nikbin, *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.

<sup>17</sup>(a) S.J. Dominianni, T.T. Yen, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2301-2306; (b) S. Singh, N. Bharti, P.P. Mohapatra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1900-1947; (c) H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640-647; (d) E. Kotteas, C. Alamara, M. Kiagia, K. Pantazopoulos, A. Boufas, A. Provata, A. Charpidou, K.N. Syrigos, *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 529-533; (e) I. Ali, M.N. Lone, H. Y. Aboul-Enein, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1742.

<sup>18</sup> L. Wang, X. Zhang, Y. Zhang, Y. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2815-2821.

<sup>19</sup>R. Rohini, R.P. Muralidhar, K. Shanker, A. Hu, V. Ravinder, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1200-1205.

<sup>20</sup> (a) A.A. Bekhit, H.M. Ashour, Y.S. Abdel Ghany, A.D. Bekhit, A. Baraka, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 456-563.

<sup>21</sup> (a) K.F. Ansari, C. Lal, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4028-4033;

<sup>22</sup> (a) A. Karakurt, M. Ozalp, S. Işik, J.P. Stables, S. Dalkara, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2902-2911

## ***PARTIE 1***

***Les liquides ioniques : application à la synthèse  
de dérivés de 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-  
ones et de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-  
tétrahydroquinoléin-4(1H)-one***

## I. Généralités

Depuis quelques années, l'utilisation massive des solvants organiques classiques aussi bien dans l'industrie que dans la recherche sont particulièrement mis en cause dans les différentes pollutions et autres dégâts enregistrés dans le domaine de l'environnement, à cause de leur caractère volatile, leur toxicité et surtout leur dangerosité. La nécessité de développer de nouvelles méthodes de production qui obéissent à la fois aux contraintes économiques et environnementales sont à la base du concept de la « chimie propre ». Ces contraintes justifient les efforts considérables consacrés au remplacement de ces solvants organiques par de nouveaux solvants dit « ioniques », et plus communément connus sous l'appellation de liquides ioniques

Les liquides ioniques (IL<sub>s</sub>) ont attiré une attention considérable de la part des chimistes vu leurs propriétés remarquables. Ils ont été largement utilisés comme solvant "vert", liquide d'extraction, et autres matériaux d'électrolyte.<sup>23</sup> La diversité structurale des liquides ioniques joue souvent un rôle important dans la détermination de leurs propriétés physico-chimiques. Leur capacité à dissoudre les matières organiques et inorganiques peut se traduire par une amélioration des processus chimiques et peut fournir une sélectivité plus élevée et/ou différente par rapport aux solvants classiques.<sup>24</sup>

Les liquides ioniques sont considérés comme des solvants respectueux de l'environnement, du fait qu'ils présentent des propriétés physico-chimiques remarquables dont une grande stabilité thermique et chimique, une pression de vapeur négligeable, une bonne résistance à la flamme, une polarité élevée, sont non-volatils, et surtout ils sont recyclables.<sup>25</sup> Ces liquides ioniques ou "solvants verts", sont constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique. Les combinaisons cations/anions possibles sont considérables (>10<sup>6</sup>) et appelées à évoluer.<sup>26</sup> Le cation peut être un ion (sulfonium, ammonium, phosphonium, pyrrolidinium, piperidinium...) ou un noyau aromatique (triazolium, thiazolium

---

<sup>23</sup>(a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071; (b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 42, 3772; (c) J. Dupont, R. F. De Souza, P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667; (d) B.A. Silverira Neto, G. Ebeling, R.S. Goncalves, F.C. Gozzo, M.N. Eberlin, J. Dupont, *Synthesis*, **2004**, 1155; (e) K.S. Yeung, M.E. Farkas, Z. Qiu, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5793–5795.

<sup>24</sup> (a) J. Fraga-Dubreuil, J.P. Bazureau, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6121; (b) S.H. Schoefer, N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Chem. Commun.* **2001**, 425; (c) P. Lozano, T. Diego, D. Carrié, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Chem. Commun.* **2002**, 692; (d) F. van Rantwijk, R.M. Lau, R. Sheldon, *Trends Biotechnol.* **2003**, 21, 131; (e) M. J. Earle, S.P. Katdare, K.R Seddon. *Org. Lett.* **2004**, 6, 707.

<sup>25</sup>Tetz, M. T.; Wiesenhöfer, W.; Francio, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2002**, 992-993.

<sup>26</sup>H. Olivier-Bourbigou, C. Vallee, "Multiphase Homogeneous Catalysis", Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, Vol. 2, pp 413-431.

pyridinium ou imidazolium...). La nature du contre ion est très variable ( $I^-$ ,  $Br^-$ ,  $Cl^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $CF_3SO_3^-$ ,  $CF_3CO_2^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $TsO^-$ ,  $MsO^-$ ), ce qui donne naissance à des liquides ioniques faciles à séparer, porteurs de fonctionnalités diverses et peu coûteux.<sup>27</sup> Au niveau du cation, les imidazoliums et les pyridiniums sont les plus fréquemment employés. Les liquides ioniques à noyau aromatique sont préparés par une réaction de quaternisation de dérivés aromatiques *N*-alkylés soit par addition d'un hydracide (réaction de protonation), ou par simple ajout d'un haloalcane.<sup>28</sup> Ces sels appelés les liquides ioniques présentent en général un point de fusion inférieur à 100°C (LI),<sup>29</sup> et un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante (RTILs).

Le premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium  $[EtNH_4][NO_3]$  qui se présente sous forme d'un sel fondu à la température ambiante ( $T_f=12^\circ C$ ), a été découvert fortuitement en 1914, par Walden.<sup>30</sup> Quarante ans plus tard, ce type de sel fondu fut pris en considération par la communauté scientifique après la parution du premier brevet d'invention.<sup>31</sup>

Les chloroaluminate de pyridinium ou d'imidazolium constituent la première génération de liquides ioniques, et ont été principalement utilisés dans le domaine de l'électrochimie,<sup>32</sup> mais dont les applications en synthèse organique étaient notamment limitées par leur forte acidité et par leur extrême sensibilité au milieu aqueux (hydrolyse), donc relativement instable, représentant ainsi un inconvénient majeur.<sup>33</sup> En 1992, J. Wilkes et M. Zaworotko ont réussi à préparer des liquides ioniques plus stables à l'air et à l'eau, que ne le sont les sels d'halogénures. La synthèse des liquides ioniques à base d'imidazolium ou de pyridinium par exemple, s'effectue en deux étapes : la première est une quaternisation du noyau aromatique suite à une attaque nucléophile d'halogénures d'alkyle par les imidazoles qui conduit aux halogénures d'imidazolium correspondants (schéma 1.1). La réactivité des halogénures d'alkyles augmente dans l'ordre :  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ .

---

<sup>27</sup>A.R. Katritzky, R. Jain, A. Lomaka, R. Petrukhin, M. Karelson, A.E. Visser, R.D.Rogers, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 225.

<sup>28</sup>P. Wasserscheid, T. Welton, "Ionic Liquids In Synthesis", Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

<sup>29</sup>P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.

<sup>30</sup>P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg) Russia*, 1914, 405.

<sup>31</sup>T.P. Wier, F. Hurley, US Patent **1948**. 4,446.349

<sup>32</sup>(a) C.L. Hussey, *Adv. Molten Salt Chem.* **1983**, *5*, 185; (b) J.S. Wilkes, J.A. Levinsky, R.A. Wilson, C.L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263; (c) H.L. Chum, V.R. Kock, L.L. Miller, R.A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264

<sup>33</sup>C. G. Swain, A. Ohno, D. K. Roe, R. Brown, T. Maught, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2648-2649.

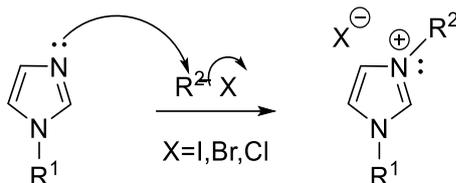


Schéma 1.1

La seconde étape est un échange du contre ion (réaction de métathèse schéma 1.2). Les sels les plus utilisés dans la réaction d'échange sont :  $\text{NaBF}_4$ ,  $\text{NaPF}_6$ ,  $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_3$ , et  $\text{LiOSO}_2\text{CF}_3$ .<sup>34,35</sup> Le principe est simple : on utilise un liquide ionique possédant le cation recherché et un sel ou un acide possédant le contre ion visé. Une fois le liquide ionique de départ et le sel (ou l'acide) mis en contact, le nouveau contre ion va substituer l'halogène (échange) et on obtient le liquide ionique désiré et un sel d'halogénure (ou un hydracide).

Un exemple de la réaction d'échange du contre ion est illustré dans le schéma ci-dessous.

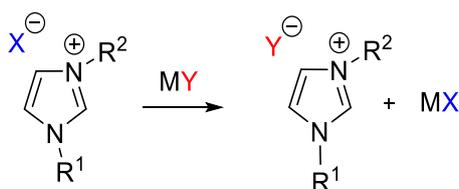


Schéma 1.2

La protonation des imidazoles par un acide conduit directement aux sels d'imidazolium désirés (schéma 1.3).<sup>36</sup>

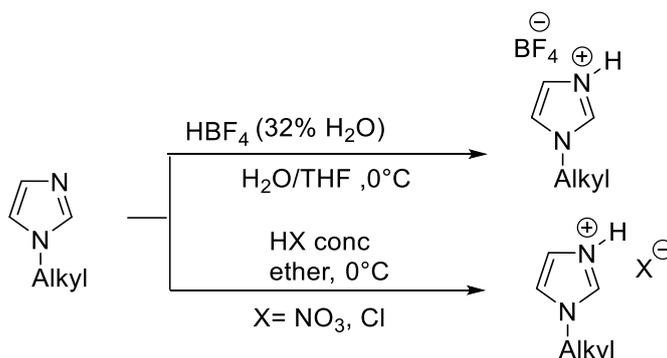


Schéma 1.3

<sup>34</sup>H. Oliver-Bourbigon, L. Magna, *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2002**, 419, 182-183.

<sup>35</sup> Wilkes, J. S.; Zwarotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.

<sup>36</sup> C. L. Hessay, "Room Temperature molten Salts Systems, in *Advances in Molten Salt Chemistry*". Ed. Elsevier: Amsterdam, **1983**, Vol.5, p.185-230

L'introduction de fonctionnalités (éther, thioéther, hydroxyle, amine...) dans la chaîne latérale du liquide ionique confère à ce dernier une utilité particulière telle qu'une meilleure solubilisation des réactifs et autres catalyseurs ou de sels insolubles dans les solvants organiques classiques,<sup>37</sup> le captage du CO<sub>2</sub>,<sup>38</sup> le piégeage de métaux lourds toxiques (Hg(II), Cd (II),...),<sup>39</sup> ce sont les liquides ioniques à tâche spécifique.<sup>40</sup>

Depuis, les liquides ioniques ont trouvé une large utilisation comme solvants et/ou catalyseurs dans toute une variété de réactions de la chimie organique classique, les organométalliques (réactions nucléophiles, électrophiles...), en tant que solvants et/ou catalyseurs et aussi dans le domaine industriel.

Nous donnerons dans ce qui suit quelques exemples d'utilisation des liquides ioniques en synthèse organique.

## II. Les liquides ioniques dans la synthèse organique :

Nous exposerons dans ce qui suit quelques exemples parmi les significatifs qui ont trait à l'utilisation des liquides ioniques en synthèse organique.

### II.1 La réaction de *Baylis-Hillman* :

Un effet d'accélération spectaculaire dû à l'utilisation des liquides ioniques a été observé dans la réaction de condensation de *Baylis-Hillman*.<sup>41</sup> J.C Hsu et Coll.<sup>42</sup> ont obtenu les produits de *Baylis-Hillman* en milieu [bmim][PF<sub>6</sub>] en l'espace de 24h à la température ambiante avec des rendements satisfaisants (58-99%), alors que la procédure classique nécessite des jours voire des semaines pour qu'elle soit complète. La réaction est illustrée dans le schéma suivant :

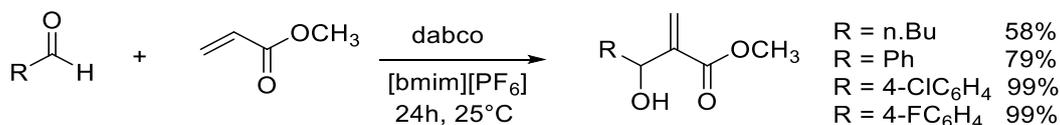


Schéma 1.4

<sup>37</sup> (a) K.R. Seddon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, 68, 351. (b) J. Pernak, A Czepukowicz, R. Pozniak, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, 40, 2379.

<sup>38</sup> E.D. Bates, R.D. Mayton, I. Ntai, J. H. Davis. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 926.

<sup>39</sup> (a) A.E. Visser, R.P. Swatloski, W.M. Reichert, J.H. Davis Jr, R.D. Rogers, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, *Chem. Commun.* **2001**, 135. (b) A. E. Visser, R. P. Swatloski, W. M. Reichert, R. M. S. Sheff, A. Wierzbicki, J.H. Davis Jr, R.D. Rogers. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, 36, 2523.

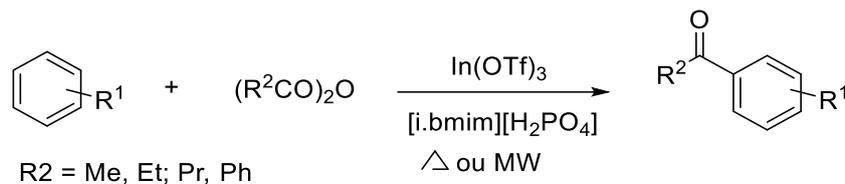
<sup>40</sup> S. Lee, *Chem. Commun.* **2006**, 1049

<sup>41</sup> A. Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1-19.

<sup>42</sup> J.C Hsu, Y.H. Yen, Y.H. Ho, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4673-4376

## II.2 La réaction d'acylation de *Friedel-Craft* :

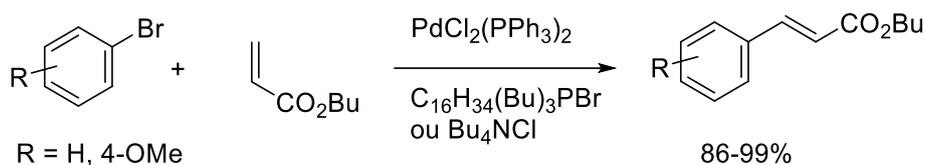
L'utilisation du triflate d'indium ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ) en milieu liquide ionique ( $[\text{i-bmim}][\text{H}_2\text{PO}_4]$  (dihydrogénophosphate de 1-isobutyl-3-méthylimidazolium), a entraîné une amélioration notable de l'activité catalytique dans l'acylation de *Friedel-Crafts* mettant en jeu différents composés aromatiques et des anhydrides d'acide. Le système catalytique est facilement récupéré et réutilisé sans perte significative de l'activité.<sup>43</sup> La réaction est illustrée dans le schéma 1.5.



**Schéma1.5**

## II.3 La réaction de couplage de *Heck*

Le couplage pallado-catalysé d'aryles halogénés avec des composés vinyliques peut être effectuée en présence de précurseurs simple de catalyseur au palladium comme le  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et  $\text{PdCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  dissous dans le chlorure *tétra*.butylammonium ( $\text{Bu}_4\text{NCl}$ ) ou le bromure d'*hexadécyltri* butylphosphonium ( $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{Bu}_3\text{PBr}$ ) comme liquides ioniques. La conversion des bromoarènes peut atteindre 99 %.<sup>44</sup> La réaction est représentée dans le schéma réactionnel ci-dessous :



**Schéma 1.6**

## II.4 La réaction de *Knoevenagel* :

Une méthode rapide, simple et éco-compatible a été développée pour la réaction de condensation de *Knoevenagel* à l'aide du catalyseur  $[\text{C}_4\text{dabco}][\text{BF}_4]$  en milieu aqueux. Cette

<sup>43</sup>P.H. Tran, P.E. Hansen, H.: Hoang, D.K.N. Chau, T.N. Le, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2187-2192

<sup>44</sup>(a) I. P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009; (b) D.E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091-1092.

méthode a été appliquée dans la condensation, à température ambiante, d'un large éventail de composés aliphatiques/aromatiques/ hétérocycliques/aldéhydes et cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés avec des composés à méthylène activé. Les alcènes correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements (jusqu'à 100 %) dans des temps de réaction courts. La méthode est simple sur le plan opérationnel et les produits n'ont pas besoin d'être purifiés. L'utilisation de l'eau comme un milieu réactionnel rend le processus inoffensif pour l'environnement. Le catalyseur peut être recyclé sept fois sans perte d'activité.<sup>45</sup> La réaction en question est représentée dans le schéma suivant :

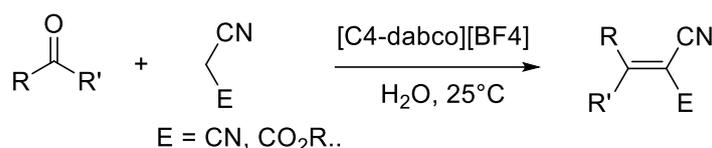


Schéma 1.7

## II.5 La réaction de *Diels-Alder* :

Un effet d'accélération notable a été également observé dans les réactions de *Diels-Alder* connexes catalysées par le triflate de scandium immobilisé dans des liquides ioniques à base d'imidazolium tel que [bmim][BF<sub>4</sub>] ou [bmim][PF<sub>6</sub>] (schéma 1.8). Ce système catalytique ionique a donné des taux de réaction et de sélectivité plus élevés que celles effectuées dans des solvants organiques classiques, et permet un recyclage aisé du catalyseur.

Le système catalytique de *Diels-Alder* immobilisé dans un liquide ionique a été réutilisé jusqu'à 10 fois sans aucun changement dans l'activité catalytique ou de sélectivité. En outre, dans ces réactions, le liquide ionique peut être utilisé en quantités stœchiométriques.<sup>46</sup>

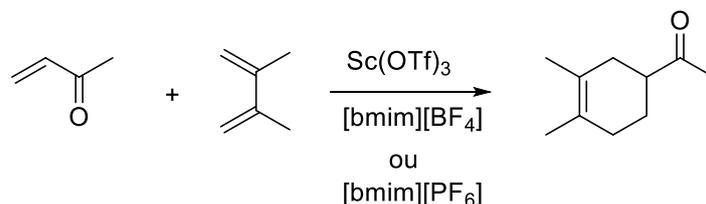


Schéma 1.8

## II.6 La *N*-alkylation :

De nouveaux liquides ioniques fonctionnalisés basés sur le noyau imidazolium ont été synthétisés par *S. Demir et coll.* (schéma 1.9). Toute une variété de sels d'imidazolium a été

<sup>45</sup> D.A. Xu, Y.J. Liu, S. Shi, Y. Wang, *Green Chem.* **2010**, *12*, 514-517.

<sup>46</sup> C.E. Song, W.H. Shim, E.J. Roh, S. Lee, J.H. Choi, *Chem. Commun.* **2001**, 1122-1123.

testée avec succès dans la réaction de *N*-alkylation de l'aniline avec le chlorure de butyle. Ces liquides ioniques se sont montrés comme des catalyseurs très efficaces pour la réaction de la *N*-alkylation dans un solvant inoffensif pour l'environnement avec de bons rendements, et sans présence de métaux de transition.<sup>47</sup>

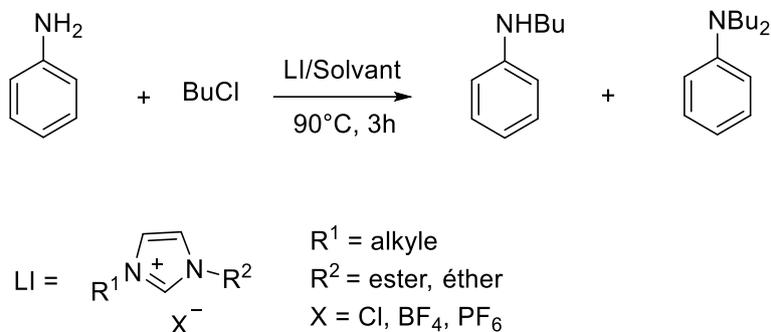


Schéma 1.9

## II.7 L'estérification :

L'estérification oxydative directe d'aldéhydes aromatiques en présence d'alcools primaires ( $\text{R}' = \text{Me, Et, Pr, Bu, iPr}$ ) en milieu  $[\text{bmim}][\text{N}_3]$ , se déroule dans des conditions relativement douces. Les aldéhydes aromatiques porteurs de groupements électroattracteurs donnent de bons, voire d'excellents rendements.<sup>48</sup> La réaction est représentée ci-dessous (schéma 1.10).

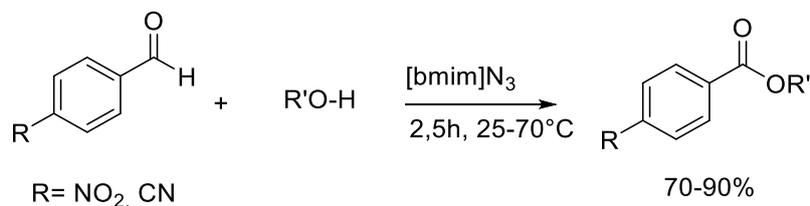


Schéma 1.10

## II.8 La réaction Strecker :

Une nouvelle approche de la synthèse de Strecker des  $\alpha$ -aminonitriles, précurseurs efficaces des  $\alpha$ -aminoacides, en milieu liquide ionique a été développée par *J. Akbari*. Cette réaction "one-pot" a lieu en milieu aqueux en présence de TSIL (liquide ionique acide de Brønsted) et permet de produire des  $\alpha$ -aminonitriles avec d'excellents rendements, à partir de dérivés carbonylés (aldéhyde/cétone), d'amines (primaires/secondaires) et de TMS-CN comme

<sup>47</sup>S. Demir, Y. Damarhane, I. Ozdemir, *J. Molecular Liquids*, **2015**, 204, 210-213.

<sup>48</sup>H. Valizadeh, M. Ahmadi, *C.R. Chimie*, **2012**, 15, 1077-1080



de bons à hauts rendements (71 à 84 %) *via* une addition-cyclocondensation "one pot" entre des chalcones et des aryl hydrazines sans l'exigence d'un réactif oxydant supplémentaire. Le catalyseur peut être réutilisé pour jusqu'à quatre cycles sans beaucoup de perte de l'activité catalytique.<sup>51</sup>

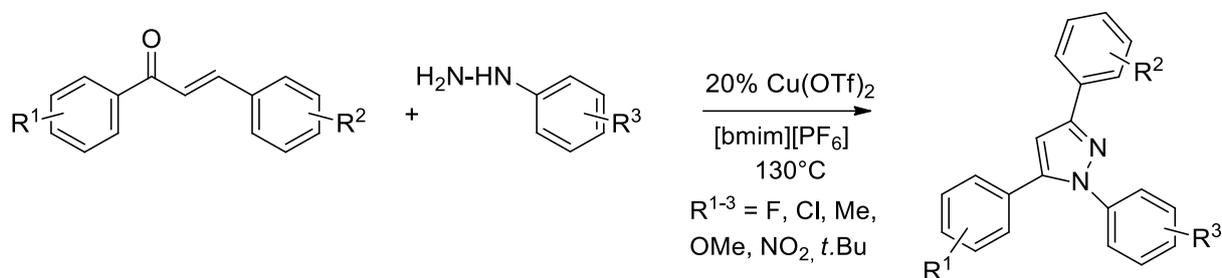


Schéma1.13

### III. Les liquides ioniques et les flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des composés naturels de la famille des polyphénols présents dans une grande variété de fruits et de légumes,<sup>52</sup> dans les boissons comme le thé ou le vin,<sup>53</sup> ainsi que de nombreuses préparations à base de plantes utilisées en médecine traditionnelle.<sup>54</sup> Les flavonoïdes sont de plus considérés comme les agents responsables de l'allongement de la durée de vie, et sont en relation étroite avec un régime alimentaire riche et variés en fruits et légumes. La demande pour ce type de molécules est appelée à s'accroître de manière spectaculaire dans le futur.<sup>55</sup> La plupart de ces composés présentent des activités biologiques démontrées telles que l'activité anticancéreuse, antivirale, antiinflammatoire, anti-oxydante, et/ou antifongique.<sup>56,57,58</sup>

<sup>51</sup>V.K. Rao, R. Tiwari, B.S. Chhikara, A.N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar, *RSC Advances*, **2013**, *3*, 15396-15403.

<sup>52</sup>P.C.H. Hollman, J.M.P. van Trijp, M.N.C.P. Buysman, M.S.V.D. Gaag, M.J.B. Mengelers, J.H.M. Vries, M.B. Katan, *FEBS Lett.* **1997**, *418*, 152.

<sup>53</sup>P. Pietta, *J. Nat. Pro.* **2000**, *63*, 1035.

<sup>54</sup>P.C.H. Hollman, *J. Sci. Food Agr.* **2001**, *81*, 842.

<sup>55</sup>I.M. Kooter, R.A. Steiner, B.W. Dijkstra, P.I. van Noort, M.R. Egmond, M. Huber, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2971.

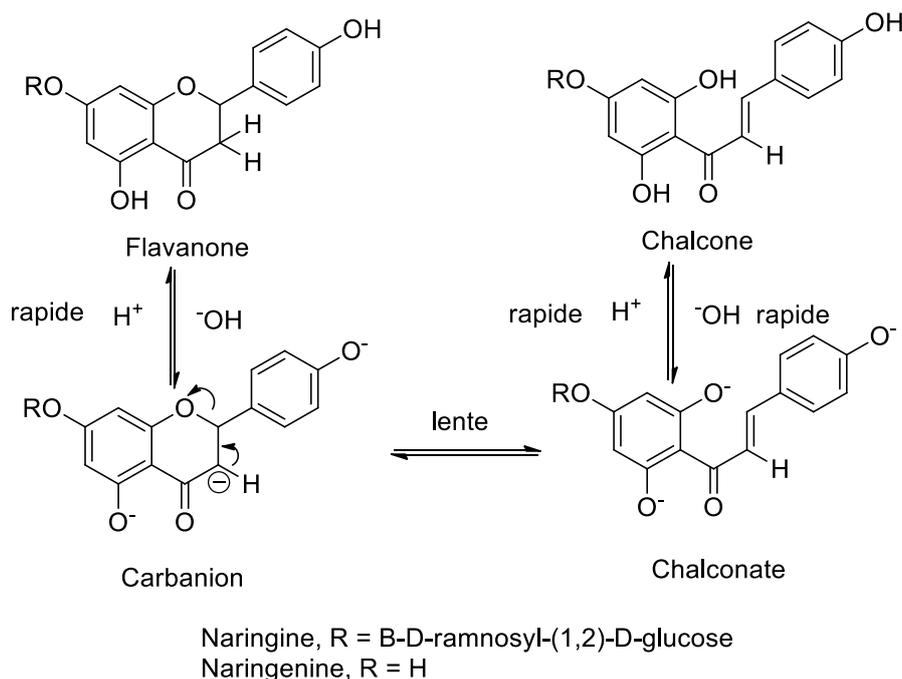
<sup>56</sup>(a) E. Middleton Jr., C. Kaldasami, "The Flavonoids, *Advances in research since 1986*", éd. J.B. Harborne, Chapman and Hall, London, **1993**, pp. 617-652; (b) E.N. Frankel, A.L. Waterhouse et P.L. Teissedre, *J. Agric. Food. Chem.* **1995**, *43*, 221. (c): D.S. Leake, "Phytochemistry of Fruits and Vegetables", éd. F.A. Tomás-barberán, R.J. Robins, Clarendon Press, Oxford, **1997**, 287.

<sup>57</sup>(a) N. Salah, N.J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G.P. Bolwell, C. Rice- Evans, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *322*, 339; (b) G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso, *Life Sci.* **1999**, *65*, 337; (e) J.M. Geleijnse, L.J. Launer, D.A.M. van der Kurp, A. Hofman, J.C.M. Witteman, *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *75*, 880.

<sup>58</sup>(a) B. Havsteen, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 1141; (b) K.J. Herman, *Food Technol.* **1976**, *11*, 443; (c) J. Terao, M. Piskula, Q. Yao, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *308*, 278; (d) D. Metodiewa, A.K. Jaiswal, N. Cenas, E. Dickanait, J. Segura-Aguilar, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 107.

Les flavonoïdes disponibles sur le marché sont issus de l'extraction à partir de végétaux<sup>59</sup>. Outre le fait que la purification et par conséquent la détermination de la composition exacte de l'extrait végétal reste délicate, l'approvisionnement à partir de produits naturels ne sera probablement pas suffisant pour faire face à l'extension de la demande. De ce fait, la synthèse de ce type de composés peut constituer une réponse à cette demande.

Dans la nature, la biosynthèse des flavonoïdes rencontrés dans les plantes a lieu à partir de chalcones. Plusieurs d'entre eux sont formés suite à une attaque nucléophile intramoléculaire de type *Michaël* du groupement phénol sur la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée donnant ainsi la flavanone (isomérisation). Cette réaction est catalysée par des enzymes, et elle conduit spécifiquement à une flavanone de géométrie contrôlée. Du point de vue chimique, cette isomérisation peut avoir lieu, mais elle est en équilibre avec la forme chalcone (cas de la Naringine). Des conditions acides favoriseront la flavanone, alors que, dans des conditions basiques, la forme chalcone sera favorisée<sup>60</sup> (schéma 1.14).

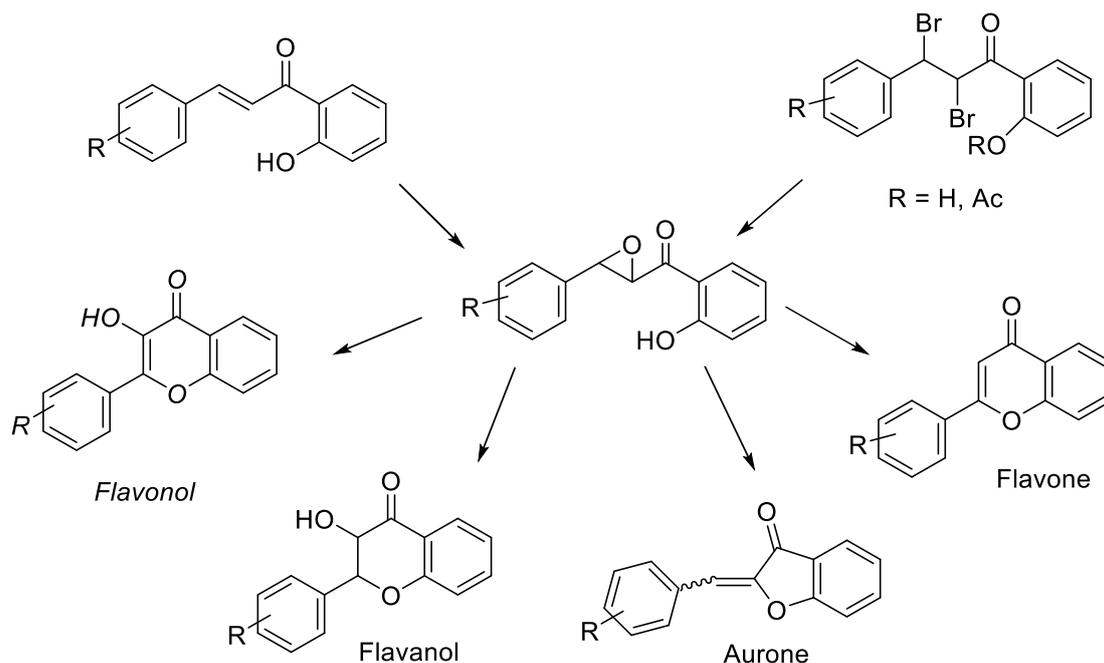


**Schéma 1.14**

<sup>59</sup> O.M. Andersen, K.R. Markham, "Flavonoids : chemistry, biochemistry, and applications", éd. Taylor & Francis Group: Boca Raton, Florida, 2006, pp. 2.

<sup>60</sup>A. Detsi, M. Majdalani, C. Kontogiorgis, D. Hadjipavlou-Litina, P.Kefalas, *Bioorg.Med. Chem.* **2009**,17(23), 8073-8085

La 2'-hydroxychalcone et autres analogues structuraux constituent des précurseurs très efficaces dans la synthèse des flavonoïdes. A partir de cet intermédiaire-clé, on peut accéder à plusieurs sous- groupes de flavonoïdes tels que les flavanones, les flavones, flavanols, aurones..., *via* une 1,2-époxy-2'-hydroxychalcone par entre autres, les réactions d'*Algar-Flynn-Oyamada*,<sup>61</sup> de *Rasoda-Limaye*<sup>62</sup> et de *E. von-Kostanecki*.<sup>63</sup> La figure ci-dessous illustre quelques exemples de formation de dérivés de flavonoïdes, *via* la 1,2-époxy-2'-hydroxychalcone, parmi les plus représentatifs.



**Figure 1.1:** Quelques exemples de formation de dérivés de flavonoïdes

Parmi les différentes voies d'accès aux 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones à partir de 2-hydroxychalcones, la réaction FAO (Algar-Flynn-Omeyada) est la plus communément utilisée. La réaction se déroule correctement mais avec la formation concomitante du produit aurone, et où le ratio flavanol/aurone dépend de la nature et de la position des substituants sur les cycles aromatiques.<sup>60</sup>

Les dérivés du 2-phényl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one montrent, pour leur part, différentes activités pharmacologiques. Ils jouent un important rôle comme précurseurs dans la

<sup>61</sup> (a) J. Algar, J.P. Flynn, *Proc. Roy. Irish. Acad.* **1934**, 42B, 1; (b) T. Oyamada, *J. Chem. Soc. Japan* **1934**, 55, 1256; (c) T. Oyamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, 10, 182.

<sup>62</sup> (a) S.D. Limaye, *Rasayanam*, **1955**, 2,55, (b) S.D. Limaye, *Rasayanam* **1950**, 2, 1; (c) K.G. Marathe, K.R. Chandorkar, S.D. Limaye, R. Rasayaman, **1952**, 2, 48.

<sup>63</sup> (a) S. von Kostanecki, A. Rozycki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 102; (b) T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 696; (c) Ber. T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, J. Tambor, *Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2448.

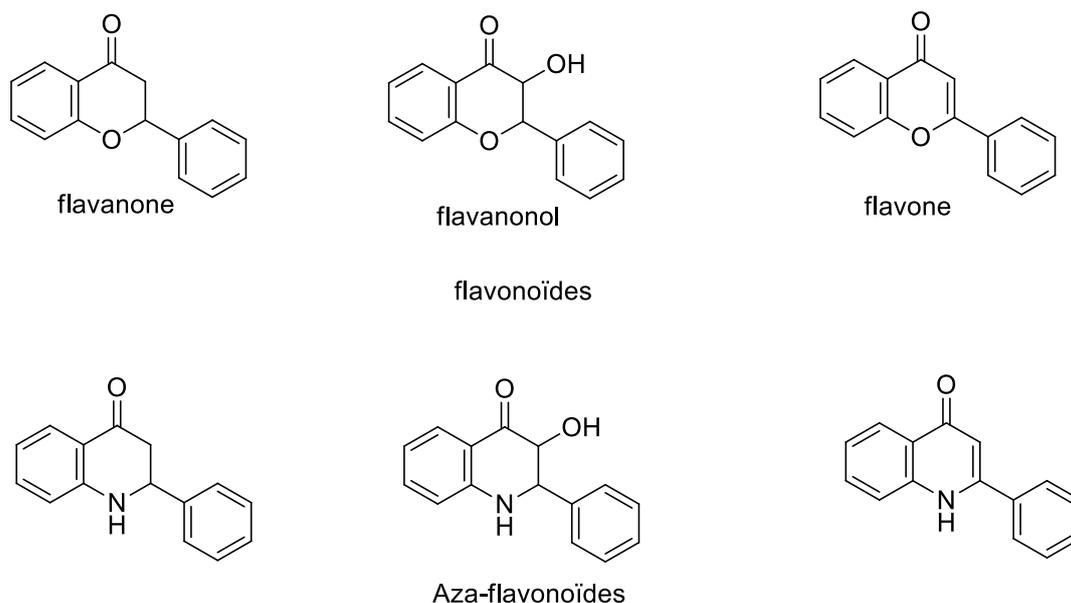
synthèse de plusieurs composés bioactifs utilisés en thérapeutique,<sup>64</sup> cependant, l'accès à ce type de composés reste généralement délicat.

Nous donnerons dans ce qui suit une description non exhaustive des différentes méthodes utilisées pour la synthèse de ce type de composés, la méthode que nous avons développée dans notre laboratoire axée sur l'utilisation des liquides ioniques comme solvants et/ou catalyseurs dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanones, ainsi que les résultats auxquels nous sommes parvenus.

### III.1 Synthèse des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones en milieu liquide ionique

#### III.1.1 Généralités

Dès 1945, *Diesbach et Kramer* ont souligné l'intérêt généré par les 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones en raison de leur similitude structurale avec les flavanones,<sup>65</sup> le motif quinolone, possédant de nombreux sites réactifs, peut donner lieu à d'éventuelles transformations dont le degré d'insaturation.<sup>66</sup>



**Figure 1.2 :** Les flavonoides et les aza-flavonoides

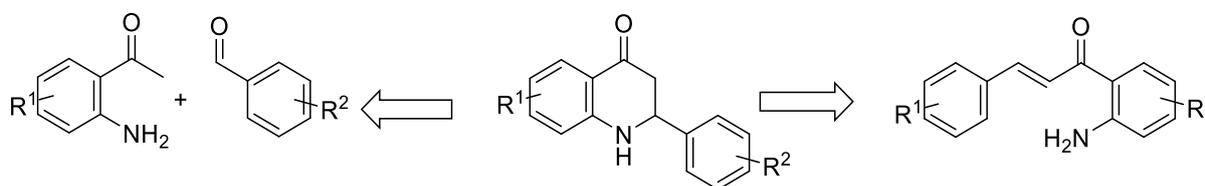
<sup>64</sup>(a) O. Prakash, D.Kumar, R.K. Saini, S.P. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2167; (b) O.V. Singh, R. S. Kapil, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 277; (c) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373; (d) Y. Xia, Z.Y. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Tachibana, S.C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155; (e) T. Osawa, H. Ohata, K. Akimoto, K. Harada, H. Soga, Y. Jinno, *Eur. Pat. Appl.* EP 343547; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 235197g.

<sup>65</sup> H. de Diesbach, H. Kramer, *Helv. Chim. Acta*, **1945**, *28*, 1399

<sup>66</sup>(a) O.V. Singh, R.S. Kapil, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 277; (b) V.N. Kalinin, M.V. Shostakovsky, A.B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373.

De nombreux rapports sur la synthèse des 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolone ont été publiés, du fait de leur fréquente présence dans des molécules d'intérêt biologique.<sup>67</sup> Ces molécules de structure particulière représentent également des précurseurs efficaces de composés d'intérêt médicinal démontré, mais difficilement accessibles par d'autres voies.<sup>68</sup>

A ce jour, plusieurs approches dans la synthèse de 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones, basés pour la plupart sur la réaction de cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones ou sur une réaction d'addition-hétéro-cyclisation d'aldéhydes aromatiques à des dérivés de l'acétophénone, ont été développées. On peut résumer ces approches dans le schéma rétrosynthétique suivant :



**Schéma 1.15**

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de la séquence addition-cyclisation dans la préparation de 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones, a connu un essor remarquable. Cette réaction "one pot" a lieu, en général, entre un aldéhyde aromatique et des dérivés d'*ortho*-aminoacétophénone en présence de divers catalyseurs.

Plusieurs types de catalyseurs ont été utilisés : AgOTf,<sup>69</sup> LiBF<sub>4</sub>,<sup>70</sup> un dérivé d'acide aminé,<sup>71</sup> le per-6-amino-β-cyclodextrine,<sup>72</sup> une aminoquinoline,<sup>73</sup> de la L-proline,<sup>74</sup> ou de l'acide *para*-toluène sulfonique (PTSA).<sup>75</sup> Parmi ces derniers, le PTSA semble le plus intéressant du fait des avantages qu'il présente (économique, facile à manipuler et ne nécessite pas de conditions particulières).

<sup>67</sup> (a) J.A. Donnelly, D.F. Farrell, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 885; (b) A.L. Tökes, G. Litkei. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 895-902; (c) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Tachibana, S.-C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155-1162.

<sup>68</sup> O. Prakash, D. Kumar, R.K. Saini, S.P. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2167.

<sup>69</sup> R.P. Pandit, K. Sharma, Y.R. Lee, *Synthesis*, **2015**, *47*, 3881-3890.

<sup>70</sup> U.P. Lad, M.A. Kulkarni, U.V. Desai, P.P. Wadgaonkar, C.R. Chim. **2011**, *14*, 1059-1064.

<sup>71</sup> (a) H. Zheng, Q. Liu, S. Wen, H. Yang, Y. Luo, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 875-882.; (b) B. Mondal, S.C. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *48*, 9789-9792..

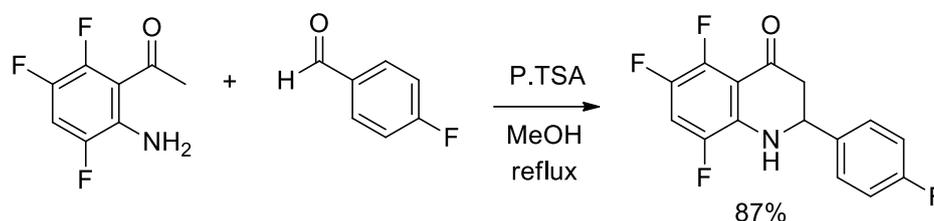
<sup>72</sup> K. Kanagaraj, K. Pitchumani, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 744-751.

<sup>73</sup> G.-F. Pan, L. Su, Y.-L. Zhang, S.-H. Guo, Y.-Q. Wang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 25375-25378.

<sup>74</sup> S. Chandrasekhar, K. Vijeender, Ch. Sridhar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4935-4937

<sup>75</sup> L. Politanskaya, E. Tretyakov, *Synthesis*, **2018**, *50*, 555-564

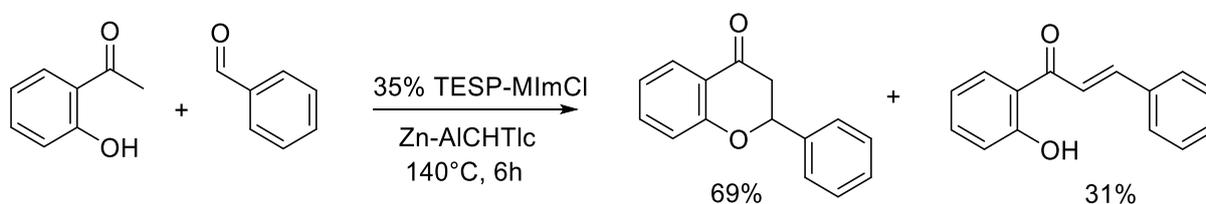
Dans ce contexte, *E. Tretyakov* et son équipe ont récemment préparé toute une variété de dérivés fluorés de 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones avec de bons rendements.<sup>76</sup> Un exemple est représenté dans le schéma ci-dessous :



**Schéma 1.16**

Il est à signaler également que seul un rapport concernant l'utilisation de liquide ionique dans la préparation de flavanones par la réaction d'addition-cyclisation de 2-hydroxyacétophénones à des dérivés du benzaldéhyde, a été rapporté. Pour ce faire, *L.B Kunde et coll.* ont utilisé un mélange de Al-Zn hydrotalcite avec le liquide ionique, le chlorure 1-(triéthoxysilylpropyl)-3-méthylimidazolium (TESP-MImCl).<sup>77</sup>

Un mélange de benzaldéhyde, de 2-hydroxyacétophénone et 35% TESP-MImCl/Zn-AlCHTlc chauffé à 140°C durant 6h, conduit à la formation de la flavanone accompagnée de la 2-hydroxychalcone correspondante en pourcentage appréciable. La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous.



**Schéma 1.17**

Aucun article traitant de l'utilisation des liquides ioniques dans la préparation des aza-flavanones (2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolone) par cette méthode n'a été répertorié à ce jour, selon nos connaissances.

La seconde approche concerne la mise en œuvre de la réaction de cyclisation intramolécule de 2-aminochalcones.

Les dérivés de 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one peuvent être préparés à partir

<sup>76</sup> L. Politanskay, T. Rybalova, O. Zakharova, G. Nevinsky, E. Tretyakov, *J. Fluorine Chem.* **2018**, *211*, 129-140.

<sup>77</sup> L.B. Kunde, S.M. Gade, V.S. Kalyani, S.P. Gupte, *Catalysis Commun.* **2009**, *10*, 1881-1888.

des 2'-aminochalcones correspondantes, par des réactions catalysées par des acides, des bases ou par irradiation microonde sur support solide.

Une variété de 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones ont été préparés à partir des 2'-aminochalcones correspondantes dans un mélange acide phosphorique/acide acétique (schéma 1.18)<sup>78</sup>.

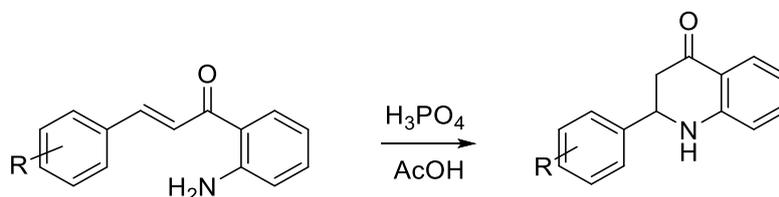


Schéma 1.18

La réaction de 2'-aminochalcone *N*-protégé en présence du NaOH dans l'éthanol suivie d'un traitement avec l'acide acétique donne les dérivés du 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-ones avec rendement de 61% (schéma 1.19).<sup>79</sup>

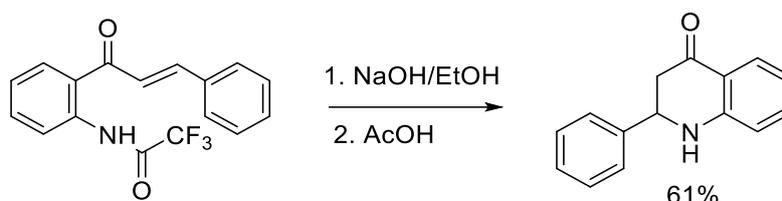


Schéma 1.19

La préparation de 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one sous irradiation microonde en utilisant un support solide, a été décrite dans quelques rares articles. Seuls, deux articles à notre connaissance ont utilisé la montmorillonite K10 comme un support solide sous irradiation micro-onde dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones (schéma 1.20).<sup>80</sup>

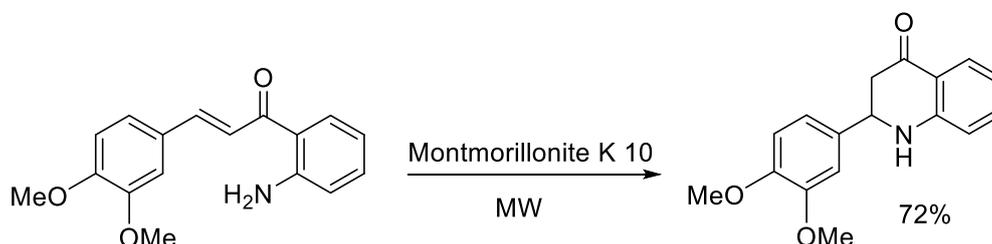


Schéma 1.20

<sup>78</sup> A.L. Tőkés, G. Janzsó, *Synthetic Commun.* **1989**, 19, 3159.

<sup>79</sup> N.G. Kundu, J.S. Mahanty, P. Das, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1625.

<sup>80</sup> (a): R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett.* **1997**, 7, 857. (b): R.S. Varma, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1999**, 36, 1565.

La réaction d'isomérisation nécessite dans la plupart des cas l'utilisation de catalyseurs tel que des acides de Lewis :  $\text{SbCl}_3$ ,<sup>81</sup>  $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ,<sup>82</sup>  $\text{InCl}_3/\text{SiO}_2$ ,<sup>83</sup>  $\text{TaBr}_5/\text{SiO}_2$ ,<sup>84</sup>  $\text{CeCl}_3\text{-NaI}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,<sup>85</sup> un milieu acide  $\text{Fe}/\text{HCl}$ ,<sup>86</sup>  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{HOAc}$ ,<sup>87</sup> des acides phosphoriques chiraux,<sup>88</sup> un milieu basique tel que  $\text{KOH}/\text{pipéridine}$ ,<sup>89</sup>  $\text{KHSO}_4/\text{SiO}_2$ ,<sup>90</sup> ou  $\text{NaOH}$ ,<sup>67c</sup>  $\text{SiO}_2\text{Cl}$ ,<sup>91</sup> des aluminosilicates mésoporeux,<sup>92</sup> ou des complexes de métaux de transition greffés sur silice  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ ,<sup>93</sup> et autres  $[\text{C8dabco}]\text{Br}$ ,<sup>94</sup>  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  greffés sur gel de silice.<sup>95</sup> La réaction de cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones peut se résumer dans le schéma qui suit :

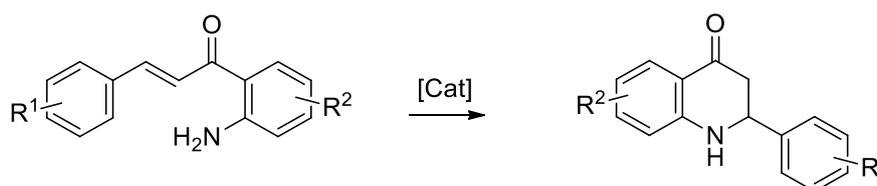


Schéma 1.21

D'autres méthodes tel que l'addition de type -1,4 catalysée par le rhodium en présence de  $\text{TMSCl}$  (chlorotriméthylsilane),<sup>96</sup> des réactions sans solvant sur support d'alumine imprégné d'oxyde de zinc, ou l'utilisation de réaction sous microonde.<sup>97</sup>

*S. Kumar et coll.* ont préparé, dans un milieu sans solvant, sous irradiation micro-ondes et en présence de  $\text{YbCl}_3$  comme catalyseur, la 2-(*p*.hydroxyphényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*) one à partir de la 2'-aminochalcone, avec une déprotection des groupes tétrahydropyran-2-yl, méthoxyméthyle (MOM), acétyle et tosylo. L'aza-flavanone est obtenue pratiquement

<sup>81</sup>R.N. Bhattacharya, P. Kundu, G. Maiti, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 476–481.

<sup>82</sup>V.K. Rao, M.S. Rao, A. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1356–1360.

<sup>83</sup>K.H. Kumar, D. Muralidharan, P.T. Perumal, *Synthesis*, **2004**, 63–68.

<sup>84</sup>N. Ahmed, J.E. van Lier *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2725–2729.

<sup>85</sup>N. Ahmed, J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13–15.

<sup>86</sup>R.A. Bunce, B. Nammalwar, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 613–619

<sup>87</sup>J.-F. Wang, Y.-X. Liao, P.-Y. Kuo, Y.-H. Gau, D.-Y. Yang, *Synlett.* **2006**, 2791–2794.

<sup>88</sup>K. Saito, Y. Moriya, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3202–3205,

<sup>89</sup>X. Zheng, H. Jiang, J. Xie, Z. Yin, H. Zhang, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1023–1029.

<sup>90</sup>K.H. Kumar, P.T. Perumal, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1079–1083.

<sup>91</sup>M. Muthukrishnan, M. Mujahid, V. Punitharasu, D.A. Dnyaneshwar, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1391–1398.;

<sup>92</sup>M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, L. Mart, *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 1335–1345.

<sup>93</sup>R. Sakirolla, M. Yaeghoobi, N.Abd. Rahman, *Monatsh. Chem.* **143** (2012) 797–800.

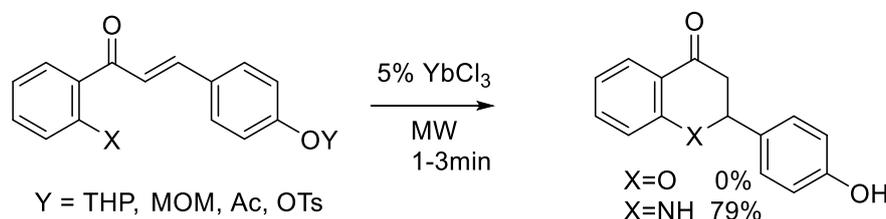
<sup>94</sup>C. Derabli, S. Mahdjoub, R. Boulcina, B. Boumoud, H. Merazig, A. Debache, *Chem. Heterocycl. Compds.* **2016**, *52*, 2.

<sup>95</sup>R. Liu, Y. Zhang, K. Xu, G. Tan, *Synthetic Commun.* **2017**, *47*, 1

<sup>96</sup>R. Shintani, T. Yamagami, T. Kimura, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5317–5319.

<sup>97</sup>R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett.* **1997**, 7,857–858.

pure avec un très bon rendement.<sup>98</sup> L'application de ces conditions à la 2-hydroxychalcone ne donne aucune évolution de la réaction (Schéma 1.22).



**Schéma 1.22**

Une étude théorique portant sur la sélectivité de la réaction de cyclisation intramoléculaire de quelques 2-aminochalcones a également été réalisée par Reyes et *coll.*<sup>99</sup>

Il est à noter également que seules quelques rares publications, à notre connaissance, traitent de l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction de cyclisation intramoléculaire, et que celle-ci concerne essentiellement la conversion de 2-hydroxychalcones en flavanones. *M.T. Thornton* et *coll.* ont préparé toute une série de flavanones hautement fonctionnalisés avec des rendements variables, à partir de 2-hydroxychalcones correspondantes en combinant l'utilisation de liquide ionique protique (pIL), le TEAHSO<sub>4</sub> (triéthylamine: acide sulfurique), et l'irradiation de micro-ondes (schéma 1.23)<sup>100</sup>.



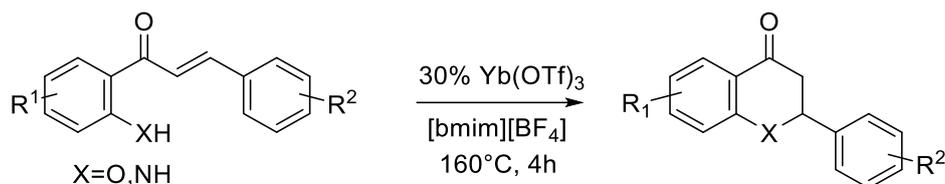
**Schéma 1.23**

On terminera cet aperçu bibliographique par la description d'une réaction de cyclisation intramoléculaire de 2-amino(hydroxy)chalcone qui utilise un milieu liquide ionique ([bmim][BF<sub>4</sub>]) associé à acide de Lewis (Yb(OTf)<sub>3</sub>) comme co-catalyseur, réalisée par Rao et Coll.<sup>82</sup> La réaction est représentée ci-dessous :

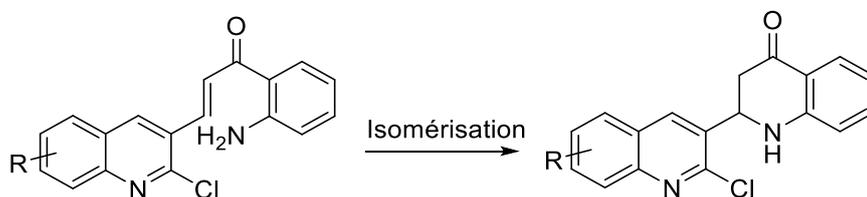
<sup>98</sup>S. Kumar, N. Verma, I. Parveen, N. Ahmed, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *53*, 2111-2122

<sup>99</sup>A. Reyes, P. A. Cuervo, F. Orozco, R. Abonia, M. Duque-Noreña, P. Pérez, E. Chamorro, *J. Molecular Modeling*, **2013**, *19*, 3611.

<sup>100</sup> M.T. Thornton, L.C. Henderson, N. Byrne, F.M. Pfeffer, *Current Org. Chem.* **2012**, *16*(1), 121-126.

**Schéma 1.24**

Notre laboratoire a réalisé antécédemment une étude portant sur la réaction de cyclisation intramoléculaire des dérivés de 2-aminochalcone possédant un noyau quinolyle en 2-quinoléin-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one correspondants. La réaction a été conduite en présence du chlorure d'indium au reflux de CH<sub>3</sub>CN, sous irradiation microondes (MW) en présence InCl<sub>3</sub> greffé sur gel de silice ou sans catalyseur en utilisant le gel de silice comme support solide (solvant-free conditions), ou par chauffage de la 2-aminochalcone à noyau quinoléique à 190°C pendant 45 minutes. Les résultats ont montré que la présence du catalyseur n'était pas nécessaire pour la réaction d'isomérisation sous irradiation microonde.<sup>101</sup> L'ensemble des réactions réalisées dans la réaction d'isomérisation sont rassemblées dans le schéma synthétique ci-dessous.



[InCl<sub>3</sub>] (20%) / CH<sub>3</sub>CN, D, t = 7 jours, Rdt = 43-51%

[InCl<sub>3</sub>]/SiO<sub>2</sub>, MW, t = 5 min. Rdt = 57-76%

SiO<sub>2</sub>, MW t = 5 min Rdt = 58-71%

SiO<sub>2</sub>, 190°C t = 45 min. Rdt = 40%

**Schéma 1.25**

En résumé, la plupart des procédures rapportées portant sur la synthèse de 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones concerne l'utilisation de réactifs corrosifs, tels que l'acide *ortho*.phosphorique, l'acide acétique ou des alcalis forts, des catalyseurs en quantité appréciable onéreuse ou spéciaux, des conditions opératoires particulières, des rendements relativement faibles, et ne tiennent pas compte ou très peu de l'aspect environnemental.

<sup>101</sup>A. Bouraiou, *Thèse de Doctorat en chimie*, université des frères Mentouri-Constantine 1, 2007.

Dans ce contexte nous avons axé nos efforts sur l'utilisation de liquides ioniques comme catalyseurs et solvants "verts" dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanones. Il s'agira de préparer des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones par cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones, en milieu liquide ionique (préparé au sein de notre laboratoire), de déterminer le liquide ionique le plus approprié (efficacité catalytique, recyclabilité,..) et les conditions opératoires optimales (ratio LI/substrat, température et temps de réaction) pour une conversion totale du substrat en produit cyclisé avec un rendement maximal.

### III.1.2 Résultats et discussion :

#### III.1.2.1 Préparation des précurseurs :

##### a. Préparation des 2-aminochalcones:

La réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en milieu liquide ionique a été réalisée sur toute une variété de composés. Ces intermédiaires-clé sont obtenus par une réaction de type *Claisen-Schmidt* qui consiste en une addition de la 2-aminoacétophénone à des dérivés du benzaldéhyde de structures diverses, dans l'éthanol en présence de NaOH. Les 2-aminochalcones de géométrie exclusivement *trans* sont obtenus avec de bons rendements. La réaction est décrite dans le schéma qui suit et les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

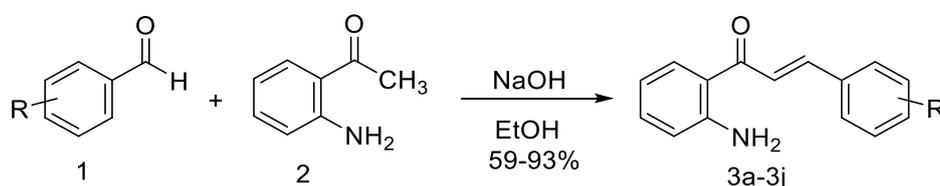


Schéma 1.26

Tableau 1.1 : 2-Aminochalcones préparées

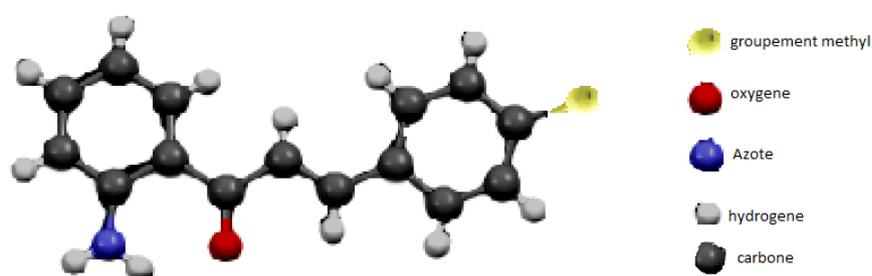
R	2-aminochalcones	Rendement %*
H	<b>3a</b>	63
4-Me	<b>3b</b>	93
4-Cl	<b>3c</b>	80
4-Br	<b>3d</b>	82
4-Ome	<b>3e</b>	63
3-Br	<b>3f</b>	64
3,4-dichloro	<b>3g</b>	86
3-NO <sub>2</sub>	<b>3h</b>	60
2-Cl	<b>3i</b>	73
2-OMe	<b>3j</b>	70

\*Rendement en produit pur

Les composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles et sont en bon accord avec les structures proposées.

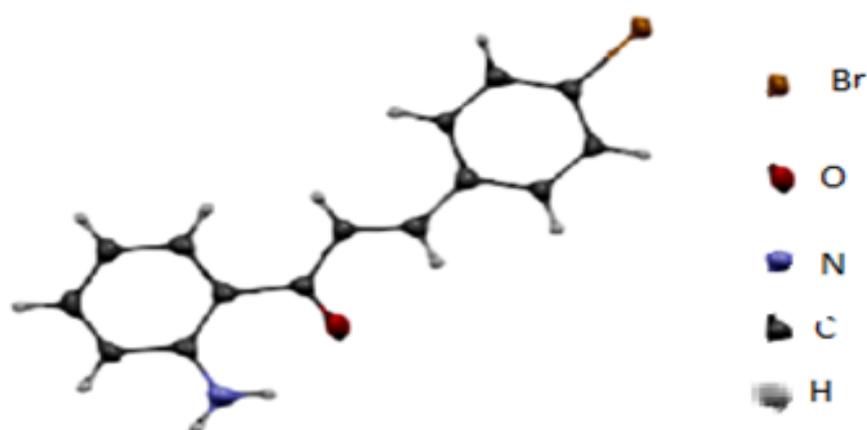
L'analyse des spectres RMN du proton des produits préparés montre en particulier la présence de deux signaux d'intégration 1H sous forme de doublet attribués aux deux protons éthyléniques dans l'intervalle [7.90-7.60] ppm. La constante de couplage de l'ordre de 15.5 Hz confirme la géométrie *trans* de la double liaison. Le spectre RMN du carbone 13 montre entre autre la présence d'un pic à environ 193 ppm assigné au carbone de la fonction cétone.

La structure du composé (E)-1-(2-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one **3b**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline est illustrée dans la figure ci-dessous.



**Figure 1.3** : représentation ORTEP du composé **3b**

La structure du composé (E)-1-(2-aminophenyl)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-one **3d**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline est illustrée dans la figure ci-dessous.



**Figure 1.4**: représentation ORTEP du composé **3d**

### b. Préparation des liquides ioniques<sup>102</sup>

Une fois l'identification des chalcones réalisée, nous avons procédé à la préparation des liquides ioniques selon le mode opératoire type suivant : à un mélange équimolaire de 1-méthyl-1H-imidazole (pyridine) et de bromobutane, on ajoute 1 eq.de NaBF<sub>4</sub>, NaPF<sub>6</sub> ou KOTf, puis le mélange est porté à reflux pendant 4-5h (CCM). Aux liquides ioniques porteurs d'anions BF<sub>4</sub><sup>-</sup> ou TfO<sup>-</sup> on ajoute de l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN), filtre sur célite puis élimine le solvant sous pression réduite. Le liquide ionique [bmim][PF<sub>6</sub>] est lavé plusieurs fois à l'eau, puis avec l'éther diéthylique. On sépare les phases, sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis élimine le solvant. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.2.

**Tableau 1.2** : Liquides ioniques préparés

Liquide ionique	Rendement %*
[bPy][BF <sub>4</sub> ]	95
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	96
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	50
[bmim][OTf]	70

\*Rendement en produit pur

**[bpy]BF<sub>4</sub>**: tetrafluoroborate de butyl pyridinium.

**[bmim]BF<sub>4</sub>**: tetrafluoroborate de butyl methyl imidazolium.

**[bmim]PF<sub>6</sub>**: hexafluoro phosphate de butyl methyl imidazolium.

**[bmim]OTf** : triflate de butyl methyl imidazolium.

Les liquides ioniques ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles et sont en bon accord avec les structures proposées.

Les spectres RMN du proton des quatre liquides ioniques montrent certaines similitudes. La chaîne latérale est la même pour tous, un radical butyle qui présente quatre signaux distincts. Un signal entre 4.62 et 4.15 ppm sous forme de triplet d'intégration 2H (J= 7.2-7.5 Hz) attribué aux protons du groupement méthylène lié à l'atome d'azote du cycle aromatique, deux signaux sous forme de multiplet d'intégration 2H dans les intervalles [2.04-1.73] et [1.42-1.20]ppm attribués, respectivement, aux protons des deux groupements CH<sub>2</sub>, et un dernier entre 1.0 et 0.87 ppm d'intégration 3H avec une constante de couplage de l'ordre de 7.3 Hz, attribué aux

<sup>102</sup> D. Fang, J.Cheng, K.Gong, Q.R. Shi, X.L. Zhou, Zu-L.Liu , Journal of Fluorine Chemistry , 2008, 129, 108–111.

trois protons du groupement méthyle terminal. Le noyau imidazole présente trois les signaux attendus sous forme de singulet à environ 9.0, 7.7 et 7.6 ppm respectivement attribués au proton du carbone C-2, et aux deux protons adjacents C-4 et C-5. Le méthyle porté par l'atome d'azote donne un signal singulet d'intégration 3H entre 3.85 et 3.95 ppm.

Le spectre du liquide ionique [bPy][BF<sub>4</sub>] présente un signal à 9.05 ppm (dd, J=6.5,1.0 Hz, 2H) attribué aux protons du carbone en position  $\alpha$  du cycle pyridine, un second à 8.58 ppm (dd, J=7.8,1.4 Hz, 1H) assigné au proton du carbone en position  $\gamma$  (*para*) et enfin un dernier à 8.13 ppm sous forme d'un triplet (J=7.6 Hz) d'intégration 2H assigné aux deux protons en position  $\beta$ , du cycle pyridine.

### III.1.2.2 Détermination de l'efficacité catalytique des liquides ioniques

Le pouvoir catalytique et/ou solvatant des liquides ioniques dans la réaction d'isomérisation des 2'-aminochalcones a été testé en utilisant le 1-*n*-butylpyridinium tétrafluoroborate [bpy][BF<sub>4</sub>] comme liquide ionique de référence, et la réaction de cyclisation intramoléculaire du composé **3a** comme modèle avec un ratio en masse LI/substrat de 10/1 (schema 1.27).

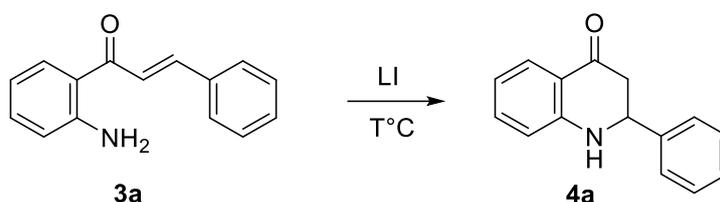


Schéma 1.27

A la température ambiante, aucune évolution de la réaction n'est observée. Une augmentation de la température à 150°C montre une évolution de la réaction (apparition d'un nouveau produit) avec la présence du produit de départ. Après 3.5 heures, la conversion du substrat en produit cyclisé est totale (100%). Le produit de la réaction est extrait à l'éther, puis purifié par flash chromatographie sur gel de silice avec comme éluant, le dichlorométhane.

La réaction a ensuite été testée sur les deux autres liquides ioniques [bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][PF<sub>6</sub>], dans les conditions analogues à celles décrites précédemment (ratio LI/substrat 1.0/0.1 g et température de conversion). Une fois la conversion totale du substrat en produit cyclisé atteinte et la structure du produit cyclisé confirmé, nous avons observé que les meilleurs résultats étaient obtenus en milieu ionique [bmim][BF<sub>4</sub>] avec un rendement de 83% après chauffage du mélange réactionnel à 150°C durant 2.5 heures (voir tableau 1.3).

**Tableau1.3** : Conversion des 2-aminochalcone en milieu liquide ionique

Entrée	L.I	T(°C)/t (h)	Conversion / Rdt*
1	[bPy][BF <sub>4</sub> ]	25/4	0
2	[bPy][BF <sub>4</sub> ]	150/3.5	100/67
3	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	150/2.5	100/83
4	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	150/1.5	100/75

\*Rendement en produit pur

Le liquide ionique le plus performant [bmim][BF<sub>4</sub>], et les conditions expérimentales (150°C, ratio LI/substrat : 10/1) optimales pour une conversion totale du substrat déterminées, nous avons procédé à une étude de recyclabilité (réutilisabilité) du liquide ionique.

La procédure est la suivante : le liquide ionique est extrait du mélange réactionnel puis lavé plusieurs fois à l'éther jusqu'à éliminer totalement toute trace du produit de départ, avec une RMN 1H de contrôle du LI (structure et pureté).

L'étude de l'efficacité catalytique du liquide ionique a été réalisée trois fois avec succès en utilisant la même procédure, sur une quantité renouvelée de substrat de 100 mg. Les résultats de l'étude de la recyclabilité de [bmim][BF<sub>4</sub>] accompagné des rendements en produit pur obtenus sont réunis dans le Tableau 1.4.

**Tableau1.4** : Etude de recyclabilité du liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>]

Essai	1	2	3
Produit pur %	83	71	64

La structure du composé **4a** a été élucidée par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN <sup>1</sup>H et C-13et confirmée par diffraction des rayons.

### III.1.2.3 Etude cristallographique du composé **4a**

#### a. Etude préliminaire

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente d'une solution d'acétate d'éthyle (EtOAc), et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi.

#### b. Enregistrement des données de diffraction

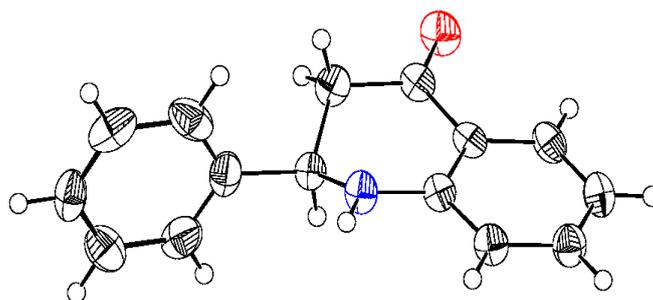
Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Enraf–Nonius KAPPA CCD à 100°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å).

Un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un certain nombre de réflexions ont été mesurées, qui sont réduites à des réflexions uniques, avec  $F_o > 2\sigma(F_o)$ . La structure est résolue en utilisant une méthode directe (SIR2002)<sup>103</sup> et certaines réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène.

Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.

Les résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels ORTEP<sup>104</sup> et DIAMOND.<sup>105</sup>

Le composé **4a** cristallise dans le système orthorhombique dans le groupe d'espace P212121. Les données cristallographiques sont collectées dans le tableau ci-dessous, et la structure cristalline est illustrée dans la figure ci-après.



**Figure 1.5:** Représentation ORTEP du composé **4a**

**Tableau 1.5 :** Données cristallographiques du composé **4a**

$C_{15}H_{13}NO$	Mr = 223.26
Système : Orthorhombique	Groupe d'espace: P 212121
a = 5.6799(13) Å	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
b = 13.596(3) Å	V = 1159.4(5) Å <sup>3</sup>
c = 15.013(4) Å	$\rho_c = 1.279 \text{ cm}^3$
Z = 4	Dimensions du cristal : 0.37 x 0.22 x 0.16 mm
F(0 0 0) = 472	

<sup>103</sup> Burla, M. C.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 1103.

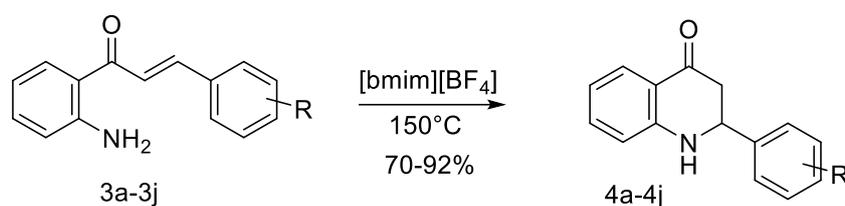
<sup>104</sup> Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837-838

<sup>105</sup> Brandenburg, K.; Berndt, M. "Diamond, Crystal impact", Bonn, Germany, 2001.

Les données cristallographiques (excluant les facteurs de structure) du composé **4a** ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre sous la référence CCDC 827683.

### III.1.2.4 Synthèse des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones

Dans l'objectif de confirmer l'intérêt de la méthode développée, la procédure a été généralisée à toute une variété de substrats contenant des groupements de structures diversifiées, en milieu [bmim][BF<sub>4</sub>] dans les mêmes conditions expérimentales. La réaction est décrite ci-dessous et les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.6.



**Schéma 1.28**

**Tableau 1.6** : 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones préparées

2-aminochalcone	R	Aza-flavanone	Rdt%*
<b>3a</b>	H	<b>4a</b>	83
<b>3b</b>	4-Me	<b>4b</b>	92
<b>3c</b>	4-Cl	<b>4c</b>	70
<b>3d</b>	4-Br	<b>4d</b>	75
<b>3e</b>	4-OMe	<b>4e</b>	72
<b>3h</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>4h</b>	89
<b>3i</b>	2-Cl	<b>4i</b>	70
<b>3j</b>	2-OMe	<b>4j</b>	77

\*Rendement en produit pur

L'analyse des résultats montre que la réaction se déroule correctement quel que soit la position et la nature du substituant porté par le groupement phényle. Les composés porteurs de groupements à effet inductif donneur (R=H, Me) (3a et 3b, Tableau 1.6), donnent des résultats similaires à ceux contenant un groupement à effet inductif attracteur (4c, 4d, 4h, 4i, Tableau 1.6).

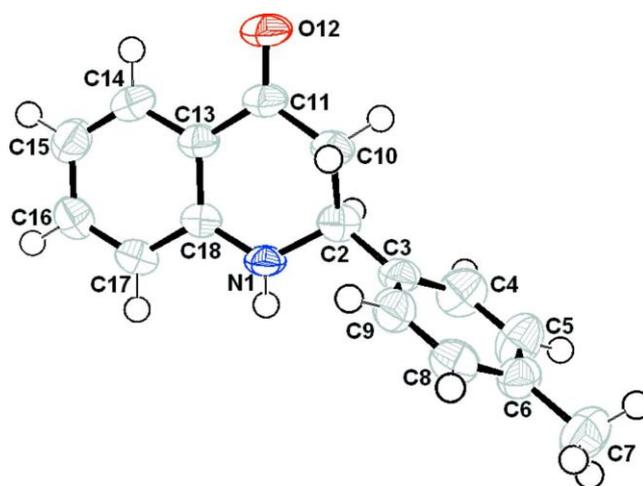
Les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles et sont en bon accord avec les structures proposées.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés préparés montre en particulier un signal d'intégration 1H attribué au proton en  $\alpha$  de l'azote qui apparait sous forme de doublet dédoublé (dd) avec des constantes de couplage  $J = [13.5-11.4]$  Hz et  $J = [5.8-4.0]$  Hz. Les deux protons en  $\beta$  de l'atome d'azote (H-3) apparaissent sous forme d'un multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle [3.0-2.31] ppm, alors que le proton porté par l'azote résonne à environ 4.78 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 1H.

Les spectres du carbone 13 montrent en particulier un pic à environ 192 ppm attribué au carbone de la fonction cétone. Les pics attribués aux carbones C-2 et C-3 apparaissent dans l'intervalle [62.5-55.3] ppm et [46.5-44.0] ppm, respectivement.

### III.1.2.5 Etude cristallographique du composé 4b

Un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi. Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés. La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 1.6, et l'essentiel des données cristallographiques est résumé dans le tableau 1.7.



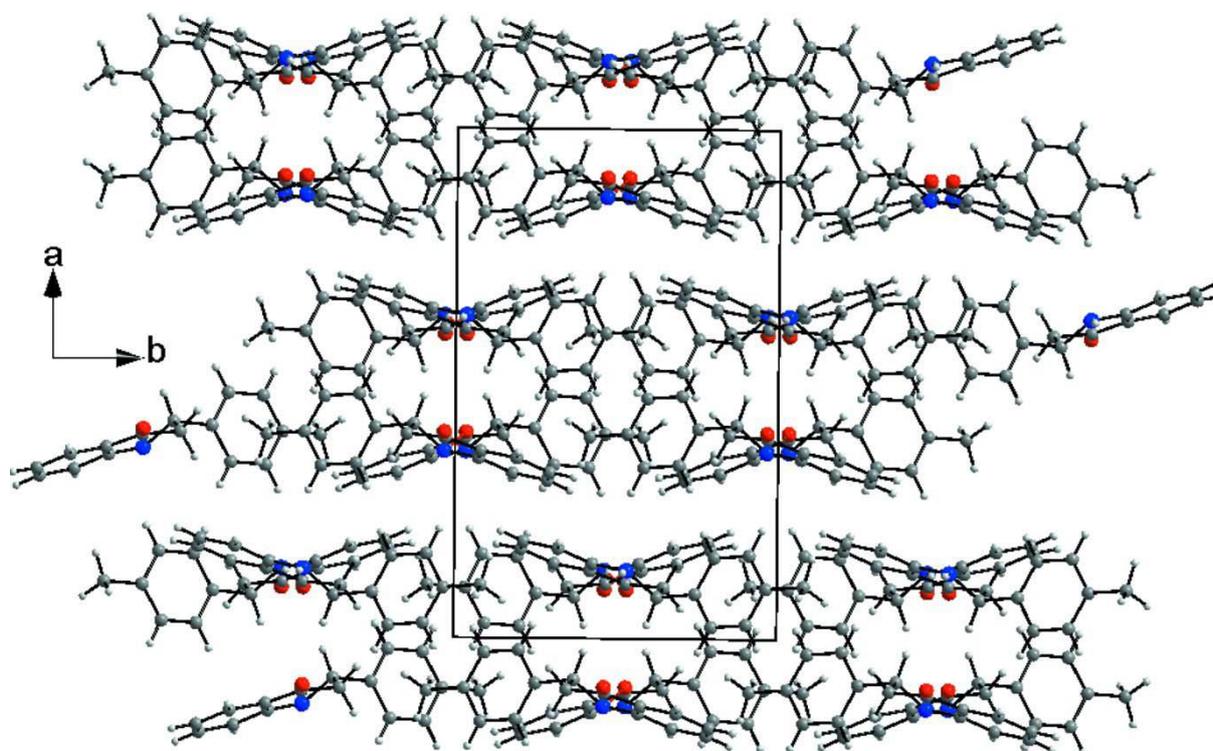
**Figure 1.6 :** Représentation ORTEP du composé 4b

**Tableau 1.7** : Données cristallographiques du composé **4b**

$C_{16}H_{15}NO$	$M_r = 237.29$
Système : monoclinique	Groupe d'espace: $C2/c$
$a = 17.6363(14) \text{ \AA}$	Reflexions mesurées 6746
$b = 10.7968(9) \text{ \AA}$	$D_x = 1.248 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 13.6308(9) \text{ \AA}$	$\theta = 2.4\text{--}27.5^\circ$
$\beta = 103.260(3)$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$V = 2526.3(3) \text{ \AA}^3$	$T = 150 \text{ K}$
$F(0\ 0\ 0) = 1008$	Dimensions du cristal : $0.52 \times 0.33 \times 0.27 \text{ mm}$
$Z = 8$	

L'analyse cristallographique des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **4b** contient un cycle dihydroquinoléine lié en position 2 à un phenyl substitué en position 4 par le méthyl.

L'empilement de la structure est représentée dans les figures ci-dessous :

**Figure 1.7** : Empilement de la structure du composé **4b**

### III.1.2.6 Etude cristallographique du composé 4c

Les monocristaux du composé 4c ont été obtenus par évaporation lente d'une solution Et<sub>2</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>, et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi. Ce composé cristallise dans un système monoclinique. La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 1.8, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 1.8.

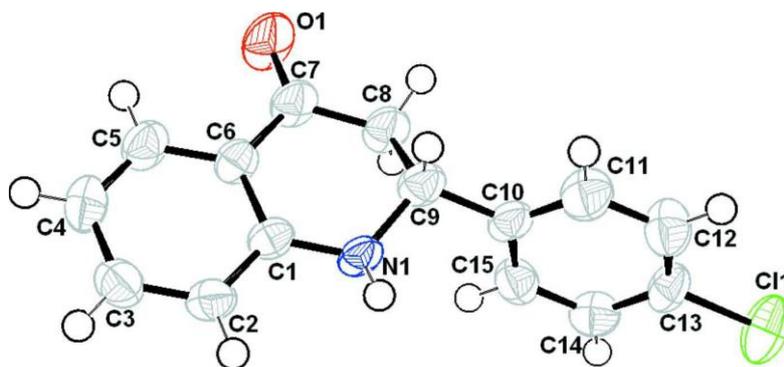


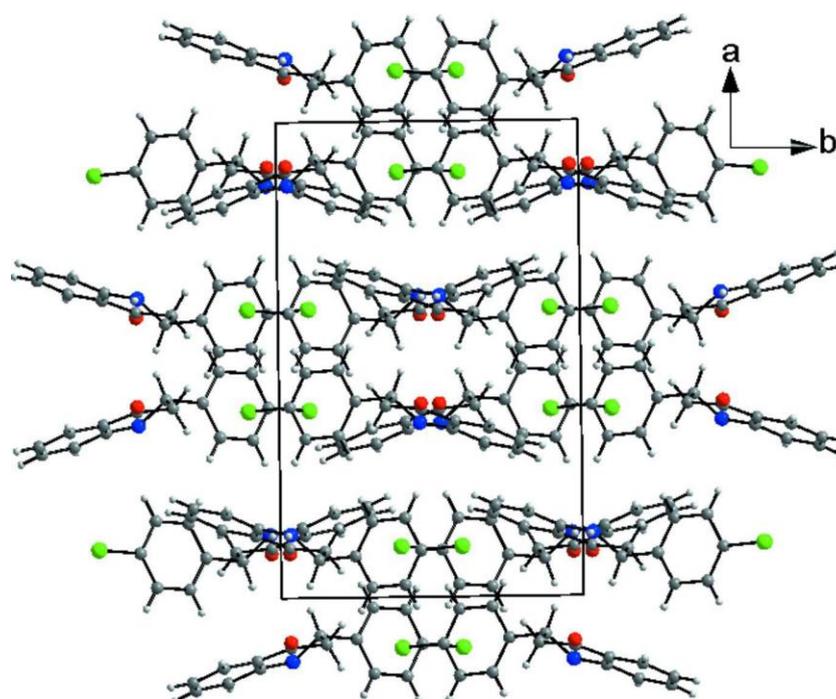
Figure 1.8 : Représentation ORTEP du composé 4c

Tableau 1.8 : Données cristallographiques du composé 4c

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNO	Mr = 257.71
Système : monoclinique	Groupe d'espace: C2/c
a = 17.703(2) Å	Reflexions mesurées 15688
b = 10.7537(17) Å	Dx = 1.366 Mg m <sup>-3</sup>
c = 13.658(2) Å	θ = 2.4–27.2°
β = 105.486(6)	μ = 0.29 mm <sup>-1</sup>
V = 2505.8(6) Å <sup>3</sup>	T = 150 K
F(0 0 0) = 1072	Dimensions du cristal : 0.17x 0.12x 0.06 mm
Z = 8	

L'analyse cristallographique des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé 4c contient un cycle dihydroquinoline lié en position 2 à un phényl substituée en position 4 par le chlore.

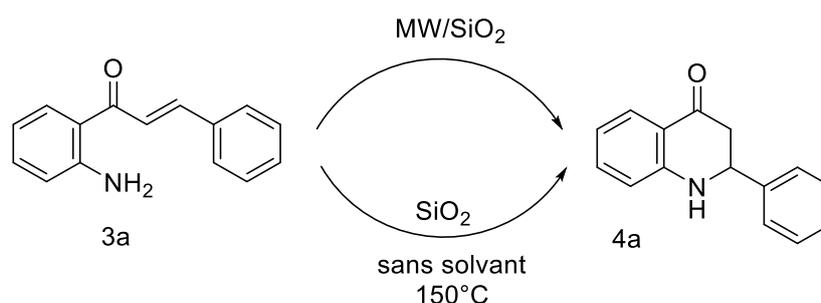
La figure 1.9 représente l'empilement de la structure.



**Figure 1.9** : Empilement de la structure **4c**

### III.1.2.7 Autres voies de synthèse des aza-flavanes explorées

Deux autres voies d'accès aux aza-flavanes par cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones adsorbés sur gel de silice ont été explorées, l'irradiation micro-onde et par chauffage en milieu sans solvant (Schéma 1.29).



**Schéma 1.29**

#### a. L'irradiation micro-onde

La réaction d'isomérisation de la 2-aminochalcone **3a** pris comme modèle a été réalisée comme suit : au dérivé **3a** dissous dans un minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on ajoute sous agitation magnétique une quantité adéquate de gel de silice, puis on élimine le solvant. Le solide imprégné du substrat introduit dans un tube à hémolyse de diamètre 0.5 cm, qui est placé dans un récipient (diamètre 8 cm) contenant de l'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Le tout est ensuite introduit dans

un four à micro-onde et irradié pendant 15 mn avec un arrêt toutes les minutes avec un prélèvement d'une quantité suffisante pour le suivi de la réaction (on mesure également la température du bain d'alumine). Une fois la réaction terminée, le produit est extrait puis purifié par flash chromatographie. On obtient l'aza-flavanone **4a** avec un rendement de 48%.

#### b. Le chauffage en milieu sans solvant

La 2-aminochalcone **3a** adsorbée sur gel de silice est portée à 150°C pendant 4 jours. Après traitement, on obtient l'aza-flavanone **4a** avec un rendement de 56% en produit pur

*En conclusion, une comparaison sommaire des trois méthodes utilisées dans la réaction d'isomérisation de la 2-aminochalcone en aza-flavanone correspondante, montre que la plus performante est celle qui se déroule en milieu liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>]. Les avantages de la méthode sont multiples dont : un temps de réaction relativement court (2.5 h), une température pas trop élevée (150°C) et un rendement meilleur (83%). De plus le liquide ionique récupéré est recyclable trois fois avec une diminution du rendement en produit cyclisé (83 → 64%).*

### III.2. Les 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H) ones :

#### III.2.1 Généralités :

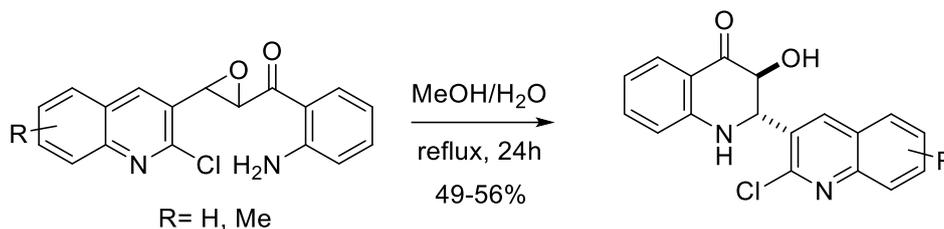
Les dérivés de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-one, malgré le fait qu'ils sont considérés comme aza-analogues de dihydroflavonols n'ont pas été aussi largement étudiés que les 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one. Les 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-ones sont connus pour le large éventail de leur activité biologique, et certains d'entre eux ont été étudiés pour leur activité inhibitrice de *la topoisomérase*, de la *gyrase* et de l'IMPDH (inosine monophosphate *déhydrogénase*). Ils ont également été testés in vitro pour l'activité anticancéreuse et ont montré des propriétés immunosuppressives.<sup>106</sup>

Du point de vue synthèse, rares sont les rapports consacrés à la préparation de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-4-ones par cyclisation thermique de 2-aminoépoxychalcones. Dans ce contexte, notre équipe de recherche a procédé antécédemment à la synthèse de dérivés de 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-4-ones à partir des 2-aminoépoxychalcones correspondantes avec des rendements moyens, par

---

<sup>106</sup>(a) P. Hradil, J. Hlavac, M. Soural, M. Hajduch, M. Kolar, R. Vecerova, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 696; (b) R.D. Larsen, *In Sciences of Synthesis*, Black D.S. Ed.; Thieme, Stuttgart, 2005, Vol. 15, p. 551.

chauffage à reflux du substrat dissous dans un milieu hydro-alcoolique (MeOH/H<sub>2</sub>O).<sup>107</sup> La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous :



**Schéma 1.30**

Les 2'-aminochalcone époxydes sont peu connues mais représentent des intermédiaires synthétiques potentiellement utiles dans toute une série de transformations.<sup>108</sup> Parmi les quelques réactions rapportées, l'ouverture du cycle époxyde des 2-aminoépoxychalcones par un acide est particulièrement attractive du fait que le produit de la réaction est une 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4(1H)-quinolone fonctionnalisée et peut éventuellement servir de précurseur efficace pour la synthèse de composés biologiquement actifs.<sup>109-110</sup>

La plupart des procédures portant cyclisation intramoléculaire de 2-aminoépoxychalcone invoquent l'utilisation de réactifs corrosifs ou toxiques, de catalyseur spéciaux ou solvant, un temps de réaction long, et/ou une consommation de grandes quantités de catalyseur,<sup>111</sup> donnant un faible rendement dans la plupart des cas. Toutes ces méthodes prennent peu ou pas du tout compte de l'environnement.

Toute une variété de catalyseurs tel que : AuCl<sub>3</sub>, AgOTf, TFA, PTSA, MeSO<sub>3</sub>H et TfOH et autres AgOTf/AuCl<sub>3</sub> ont été utilisés par C. Praven et coll.<sup>112</sup> dans l'objectif de préparer des dérivés de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4(1H)-quinolone, à partir du *trans* 2-aminoépoxychalcone. Cette étude a montré que parmi les différents catalyseurs testés, TfOH est le plus performant et avec un rendement optimal (90%) en utilisant 3.0 équivalent. L'ouverture du cycle oxirane suite à une attaque nucléophile du groupe amino a bien lieu, mais

<sup>107</sup>A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A. Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 474.

<sup>108</sup>(a) W.-P. Chen, A. L. Egar, M.B. Hursthouse, K.M.A. Malik, J.E. Mathews, S.M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8495; (b) M.D. Bilokin, D.A. Yushchenko, O.V. Pivovarenko, V.G. Pivovarenko, *Ukr. Bioorg. Acta*, **2008**, 6, 13.

<sup>109</sup>Y. Yamamoto, I.D. Gridnev, N. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075

<sup>110</sup>M. Soral, J. Hlaváč, P. Funk, P. Džubák, M. Hajdúch, *ACS Comb. Sci.*, **2011**, 13, 39-44. ;

<sup>111</sup>C. Betti, D. Landini, A. Maia, *Synlett.* **2006**, 1335-1338

<sup>112</sup>C. Praveen, K. Parthasarathy, P. T. Perumal, *Synlett*, **2010**, 11, 1635-1640

le résultat final est l'obtention, non pas de la 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-one attendue mais la 3-aryl-4(1H)-quinolone correspondante (isoazaflavone). La réaction est représentée dans ce qui suit :

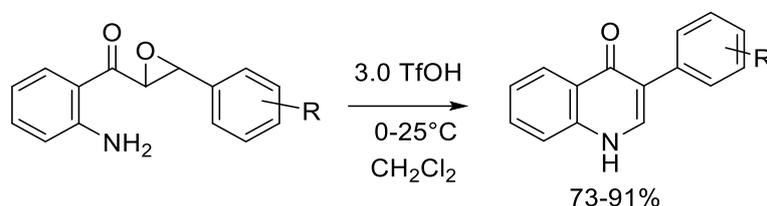


Schéma 1.31

Le mécanisme proposé de cette réaction<sup>111</sup> invoque le passage par la 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4(1H)-quinolone et la présence de l'acide de Brönsted (TfOH) provoque la réaction de déshydratation qui est suivie par un réarrangement. Ce mécanisme est décrit dans le schéma ci-dessous :

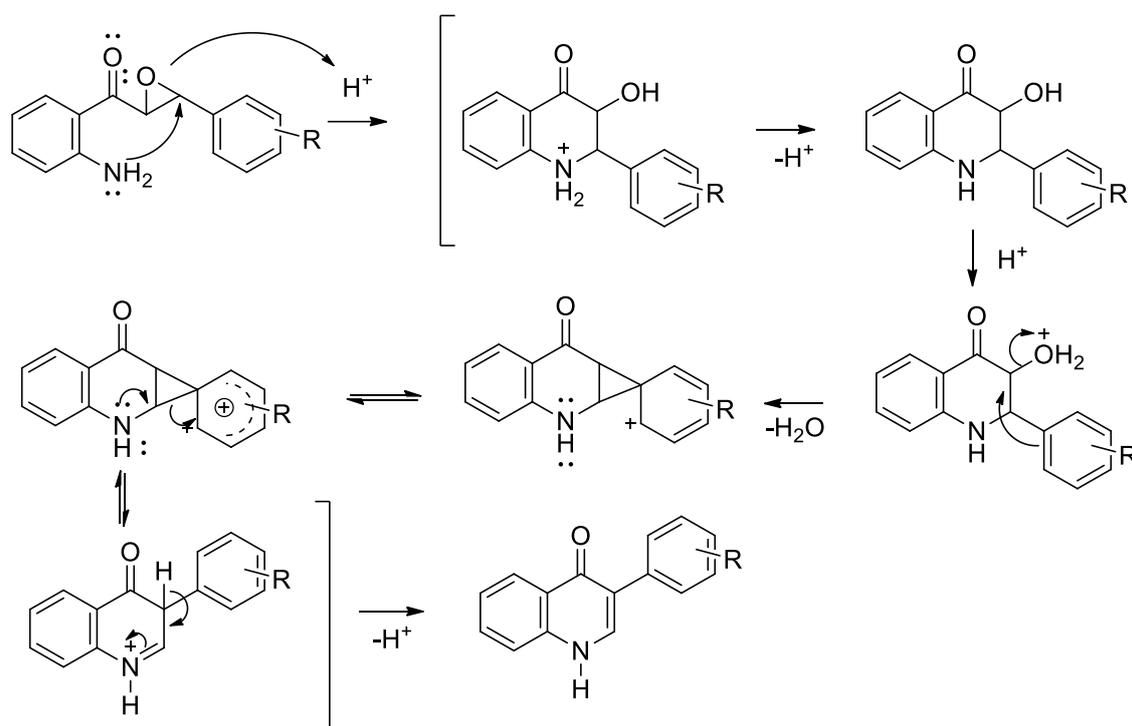
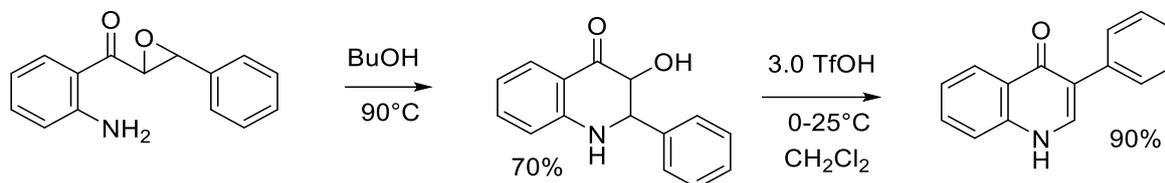


Schéma 1.32

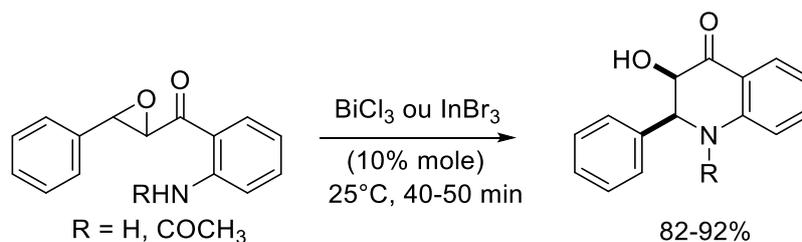
Le mécanisme de la formation de l'isoaza-flavone via un intermédiaire 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4(1H)-quinolone a été confirmé<sup>111</sup>, l'addition de TfOH (acide de Brönsted)

provoque la déshydratation qui est suivie du réarrangement en isoazaflavone, comme le montre la séquence réactionnelle suivante :



**Schéma 1.33**

Il est également à noter que des acides de Lewis tels que  $\text{BiCl}_3$  ou  $\text{InBr}_3$  se sont révélés des catalyseurs très efficaces dans la réaction de cyclisation de 2-aminoépoxychalcones en 3-hydroxy-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1*H*)-one correspondants avec exclusivement une configuration 2,3-*cis*. La réaction se déroule dans des conditions douces, un temps relativement court avec de très bons rendements, elle est représentée dans le schéma suivant<sup>113</sup> :



**Schéma 1.34**

Peu de dérivés du type 3-hydroxy-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones, préparés à partir des 2-aminochalcones correspondantes sont rapportés par la littérature.

La réaction la plus courante et la plus utilisée est aucun doute la réaction d'oxydation de type FAO (*Algar-Flynn-Oyamada*). L'addition de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en présence de  $\text{NaOH}$  en milieu méthanolique donne la 2-aminoépoxychalcone, qui portée au reflux de l'acide acétique conduit au 3-hydroxy-2-phényl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one de configuration 2,3-*cis* (Schéma 1.35).<sup>114</sup>

<sup>113</sup> N. Ahmed, H. Kumar, B.V. Batu, *Synthetic Commun.* **2013**, 43, 567-581.

<sup>114</sup> J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1757-1761.

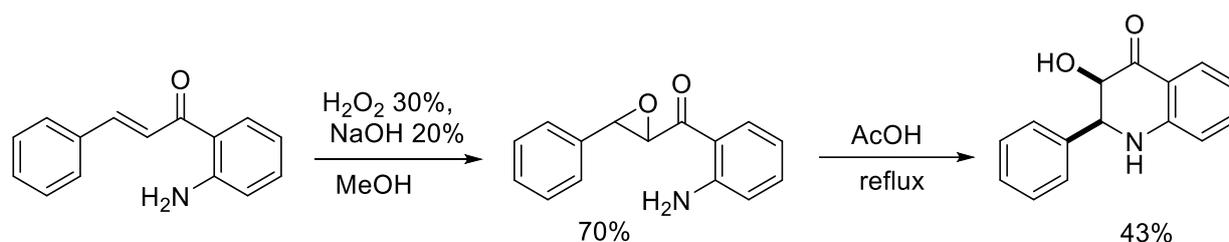


Schéma 1.35

Le mécanisme de la réaction AFO a été largement étudié, et il a été démontré que ce mécanisme transite nécessairement et obligatoirement par un intermédiaire époxyde pour les hydrochalcones.<sup>115,116</sup>

Dans le cas de 2-hydroxychalcones, l'ouverture du cycle conduit à la formation d'un mélange flavanol/aurone, comme observé antécédemment dans une étude conduite dans notre laboratoire sur la réaction d'isomérisation de 2-hydroxychalcone quinoléiques. Le ratio flavanol/aurone dépend de la nature des substituants sur les cycles aromatiques, comme le montre l'exemple illustré dans le schéma suivant.<sup>107</sup>

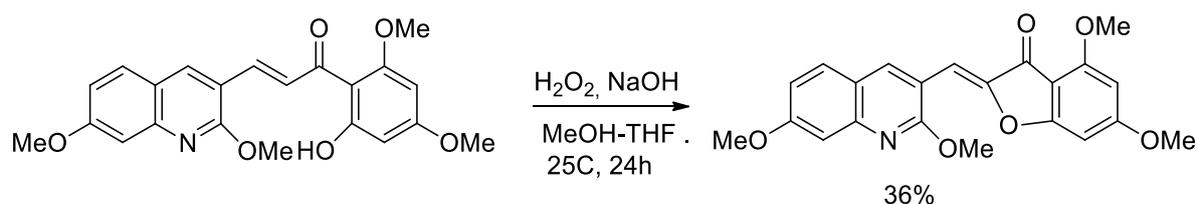


Schéma 1.36

A l'inverse de l'application de la réaction FAO aux 2-hydroxychalcones conduisant aux dérivés de 2-aryl-3-hydroxychromone correspondants, on notera que dans la plupart des cas, l'isolation de la 2-hydroxyépoxychalcone intermédiaire n'est pas possible, malgré que le passage par l'intermédiaire époxyde a été démontré, cependant l'époxyde de la 2-aminochalcone est décelable et facile à isoler.

Dans ce contexte, *J.B. Schlenoff et Coll.*,<sup>117</sup> en se basant sur leurs travaux axés sur les aza-analogues de 3-hydroxyflavanone, ont confirmé que l'époxyde représente un intermédiaire incontournable dans le mécanisme de cyclisation intramoléculaire. Ces derniers ont pu isoler et identifier l'intermédiaire époxyde dans le cas de la cyclisation de 2-aminochalcones.

<sup>115</sup> T.A. Geisman, D.K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686.

<sup>116</sup>(a) B. Brady, W. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 1435;(b) T.R. Gonnley, W.I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 369; (c) M. Bennett, A.J. Burke, W.I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.

<sup>117</sup> F. Gao, K. F. Johnson, J. B. Schlenoff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1996**, 269.

On notera également que le chauffage à reflux en milieu hydro-alcoolique (méthanol/eau) de “2-aminoépoxychalcones”, conduit aux aza-analogues de flavanol (schema 1.37)<sup>107</sup>.

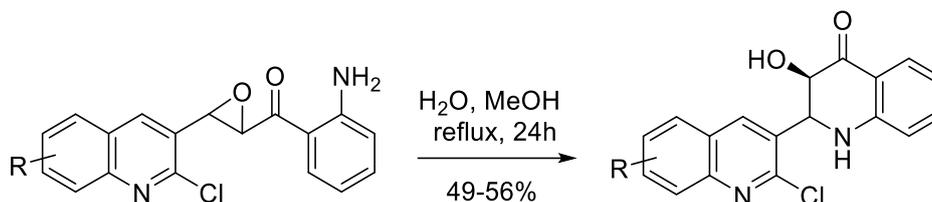


Schéma 1.37

On terminera cet aperçu bibliographique par les travaux de *S. Julia* et *S. Colonna* sur la réaction d'époxydation de 1,3-diarylcétones  $\alpha,\beta$ -insaturées en version asymétrique.

L'époxydation stéréosélective des chalcones catalysée par les poly-aminoacides a été découverte par *S. Julia* et *S. Colonna* dans les années 80.<sup>118</sup> Cette oxydation, peut être décrite comme un système à trois phases comprenant du peroxyde d'hydrogène, une solution aqueuse 4M de NaOH, un solvant organique et un polymère insoluble (enzyme synthétique: la poly-L-leucine (PLL) ou la poly-D-leucine (PDL)). Des chalcones sont oxydées en époxydes de géométrie contrôlée avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (schéma 1.38). Cette version asymétrique de l'époxydation a été largement utilisée par la suite.<sup>119</sup>

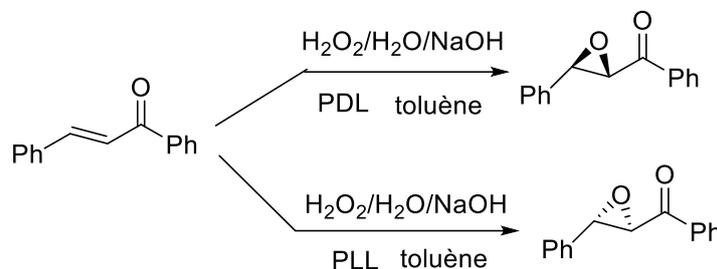


Schéma 1.38

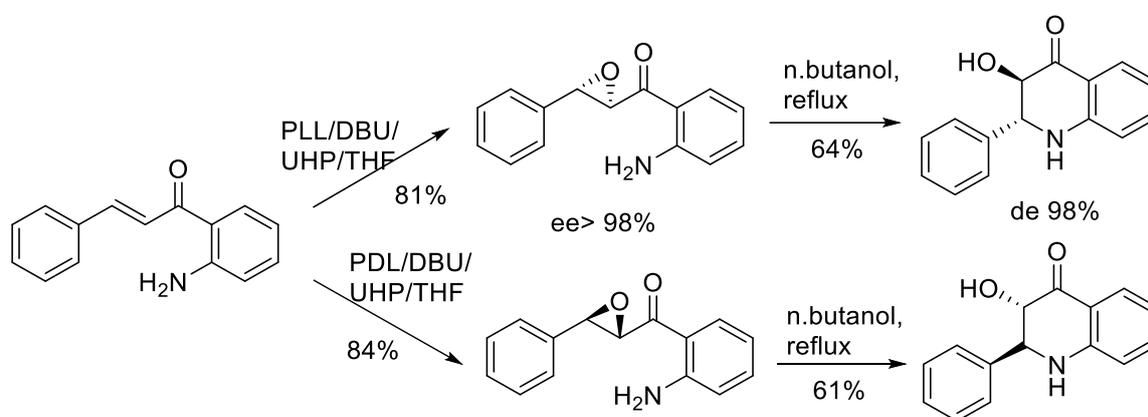
Il a été démontré, par la suite, que le système original à trois phases utilisé par *S. Julia* et *S. Colonna* pouvait être remplacé par un système bi-phasique non aqueux comprenant le PLL, l'UHP et le DBU ou le DABCO.<sup>120</sup> Cette méthode consiste à utiliser la poly-(L)-leucine (PLL)

<sup>118</sup> (a) *S. Julia*, *J. Masana*, *J.C. Vega*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931; (b) *S. Colonna*, *H. Molinar*, *S. Banfi*, *S. Julia*, *J. Masana*, *A. Alvarz*, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1635-1642; (c) *S. Banfi*, *S. Colonna*, *H. Molinari*, *S. Julia*, *G. Guixer*, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5207-5211.

<sup>119</sup> (a) *J.R. Flisak*, *K.J. Gombatz*, *M.M. Holms*, *A.A. Jarmas*, *I. Lantos*, *W.L. Mendelson*, *V.J. Novack*, *J.J. Remich*, *L. Snyder*, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6247-6254; (b) *H. van Rensburg*, *P.S. van Heerden*, *B.C.B. Bezuidenhout*, *D. Ferreira*, *Chem. Commun.* **1996**, 2747-2748.

<sup>120</sup> *P.A. Bentley*, *S. Bergeron*, *M.W. Cappi*, *D.E. Hibbs*, *M.B. Hursthouse*, *T.C. Nugent*, *R. Pulido*, *S.M. Roberts*, *L.E. Wu*, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.

ou la poly(D)-leucine (PDL) dans des conditions bi-phasique pour préparer l'époxyde énantiomériquement pure ( $ee > 98\%$ ) avec de très bons rendements. Le chauffage de cet époxyde au reflux du butanol donne les 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones avec de bons rendements et une diastéréosélectivité de 98% (schéma 1.40).



**Schéma 1.39**

Le passage par un intermédiaire époxyde étant inéluctable, nous avons orienté nos efforts vers la réaction d'époxydation. Plusieurs méthodes d'époxydation de la double liaison sont rapportées dans la littérature. La réaction d'époxydation est une réaction stéréospécifique qui induit une *syn* (*cis*) addition sur la double liaison. Divers types de réaction (*Prilezhaev*, *Darzens*, *Corey*, *Scharples*,...) utilisant des réactifs différents (peracides de type  $RC(O)OOH$ ,  $S(O)Me_2$ ,  $Me_2SO_2$ ,  $H_2O_2/NaOH$ ,...) donnent accès aux époxydes (ou oxiranes), mais la réaction la plus intéressante du point de vue économique, de mise en œuvre relativement aisée et qui donne des rendements satisfaisants, est l'utilisation comme oxydant du couple  $H_2O_2/NaOH$ .

### III.2.2 Résultats et discussion

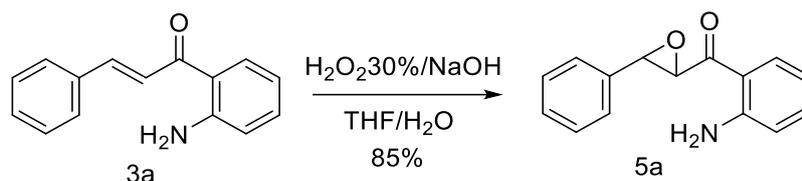
Suite aux résultats probants obtenus dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones, nous avons utilisé la même approche pour les 2-aminoépoxychalcones laquelle consiste en l'utilisation de milieu liquide ionique dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de type *aza-Michaël* de 2-aminoépoxychalcones.

Deux étapes distinctes sont nécessaires pour accéder aux 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1*H*)-ones à partir de 2'-aminochalcones. La première est la préparation des intermédiaires-clé, les époxydes des 2'-aminochalcones. Une étude détaillée du comportement de ces composés en milieu liquide ionique constituera la seconde étape qui

englobera la mise au point des conditions opératoires optimum ainsi que la détermination du liquide ionique le plus adéquat avec en perspective la généralisation de la méthode.

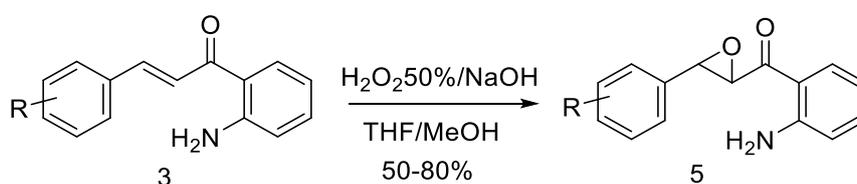
### III.2.2.1 Préparation le précurseur: les 2'-aminoépoxychalcones

Les 2-aminochalcones 3 précédemment préparées, ont été soumises à l'action à du couple  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  comme système d'oxydation. La réaction conduite dans un milieu THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , conduit à l'époxyde correspondant avec de bons rendements et une grande stéréosélectivité.<sup>121</sup> seule l'époxyde trans est obtenue avec un rendement de 85% (Schéma 1.41).



**Schéma 1.40**

La généralisation de la méthode aux autres dérivés de la 2-aminochalcone sélectionnés, dans les mêmes conditions ( $\text{H}_2\text{O}_2$  30%/NaOH 16% en milieu THF/ $\text{H}_2\text{O}$  1/1, température ambiante) s'est révélée inappropriée conduisant à une chute drastique du rendement (85→15-30%). Pour pallier à cet obstacle, nous avons dû adapter les conditions opératoires. Une augmentation de la concentration de  $\text{H}_2\text{O}_2$  de 30 à 50% dans un mélange de solvant THF/MeOH (1/1) à la place de THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , conduit aux dérivés attendus avec des rendements satisfaisants (50-80%). Les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et C-13). La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous et l'ensemble des résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant :



**Schéma 1.41**

<sup>121</sup> W.P. Chen, A.L. Egar, M.B. Hursthouse, K.M. Abdul Malik, J.E. Mathews, M. Stanley, I. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8495.

**Tableau 1.9** : 2'-Aminochalcones époxydes préparées.

Entrée	2'-aminochalcone	R	2'-Epoxyaminochalcone	Rendement %*
1	<b>3a</b>	H	<b>5a</b>	80
2	<b>3b</b>	4-Me	<b>5b</b>	50
3	<b>3c</b>	4-Cl	<b>5c</b>	63
4	<b>3d</b>	4-Br	<b>5d</b>	54
5	<b>3e</b>	4-OMe	<b>5e</b>	70
6	<b>3f</b>	3-Br	<b>5f</b>	60
7	<b>3g</b>	3,4-dichloro	<b>5g</b>	73
8	<b>3h</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	66

\* Rendement en produit pur

Les composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles et sont en bon accord avec les structures proposées.

L'analyse des spectres RMN du proton des produits préparés montre en particulier la présence de deux signaux d'intégration 1H reliés par une constante de couplage  $J = 1.9$  Hz, confirmant la stéréochimie *trans* de l'époxyde.

### III.2.2.2 Préparation des 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-ones

Dans cet objectif, quelques liquides ioniques ont été préparés et leur efficacité testée dans la réaction de conversion d'époxy-2-aminochalcones en aza-flavanonols correspondants. La réaction de conversion de la 2-aminochalcone époxyde en aza-flavanol correspondant a été testée vis-à-vis de quatre liquides ioniques : [bpy][BF<sub>4</sub>], [bmim][BF<sub>4</sub>], [bmim][PF<sub>6</sub>] et [bmim][OTf]. Dans un essai préliminaire, nous avons pris comme composé modèle la (2-aminophényl)(3-phényloxiran-2-yl) méthanone **5a** et [bPy][BF<sub>4</sub>] (tétrafluoroborate de n.butylpyridinium) comme liquide ionique, avec le même ratio liquide ionique/substrat que celui utilisé dans la réaction d'isomérisation des 2-aminochalcones en aza-flavanone (10/1). La conversion totale de la 2-aminoépoxychalcone en 3-hydroxy-2-phenyl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone est complète après un chauffage du mélange réactionnel à 150°C durant 3,5 heures (CCM).

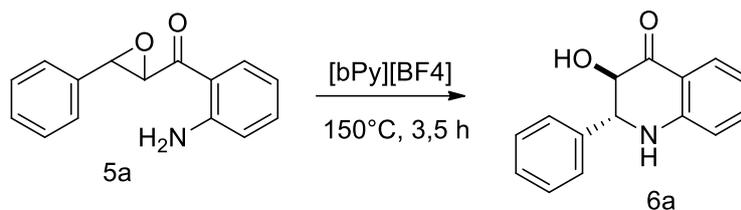


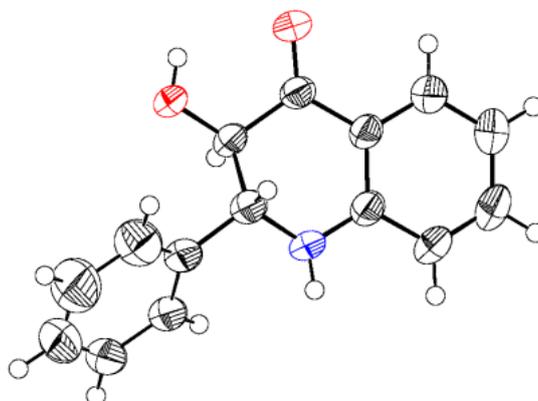
Schéma 1.42

La structure du composé **6a** a été élucidée par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN  $^1\text{H}$  et C-13 et confirmée par la spectrométrie de masse (EI-MS) et l'analyse élémentaire. La stéréochimie relative des deux protons vicinaux portés par les carbones C-2 et C-3 a été établie par comparaison avec la RMN du proton de composés similaires.<sup>122</sup>

On observe sur le spectre du composé **6a** un signal d'intégration 2H sous forme d'un système ABq à 4.40 et 4.36 ppm attribué aux deux protons vicinaux (H-2 et H-3) du motif quinolone avec une constante de couplage  $J = 13.1$  Hz. En RMN du C-13, les signaux des carbones C-2 et C-3 apparaissent à 74.5 et 63.7 ppm, respectivement. La comparaison de ces données avec celles rapportées dans la littérature, montre bien que le phényle en position 2 et l'hydroxyle en 3 sont en position relative 2,3-*trans*.<sup>123</sup>

### III.2.2.3 Etude cristallographique du composé **6a** :

Pour confirmer la structure et la stéréochimie relative 2,3-*trans* du composé **6a**, il a été procédé à une analyse par diffraction des RX. Les monocristaux du composé **6a** ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange EtOH/ $\text{CHCl}_3$ , et un cristal adéquat a été choisi L'ORTEP-plot du composé **6a** est représenté dans la figure 1.10, et les données cristallographiques du composé sont récapitulé dans le tableau 1.10.

Figure 1.10 : Représentation ORTEP du composé **6a**

<sup>122</sup>J.B. Harborne, *The Flavonoids: Advances in Research*, 1<sup>st</sup> ed. Ed.; Chapman & Hall: London, **1996**

<sup>123</sup>P.K. Agrawal, *Carbon  $^{13}\text{NMR}$  of Flavonoids*, 1<sup>st</sup> ed. Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**

**Tableau 1.10** : Données cristallographiques du composé **6a**

$C_{15}H_{13}NO_2$	Mr = 239.26
Système : trigonal	Groupe d'espace: R-3
a = 27.633(3) Å	Reflexions mesurées 15688
b = 27.633(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
c = 8.3700(10) Å	$\beta = 90^\circ$
Z = 18	$\gamma = 120^\circ$
V = 5534.9(10) Å <sup>3</sup>	

Les données cristallographiques (excluant les facteurs de structure) du composé **6a** ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Centre sous la référence CCDC 978520.

L'analyse de la structure cristalline confirme bien que le phényle en position 2 et l'hydroxyle en 3 du motif quinolone sont bien de configuration relative *trans*. Ce résultat est en opposition à celui rapporté par *N. Ahmed*<sup>113</sup> d'une part et *J.A. Donnelly*<sup>114</sup> d'autre part, qui décrivent une configuration 2,3-*cis* pour des 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones. Ceci, nous amène à suggérer que l'ouverture du cycle époxyde en milieu liquide ionique obéit à un mécanisme de type *SN*<sub>2</sub> avec inversion de configuration du carbone C-2 pour la formation de la liaison 2,3-*trans*, et non à un mécanisme de type *SN*<sub>1</sub> invoqué lors de l'utilisation de conditions acides (TfOH ou acide de *Lewis*).

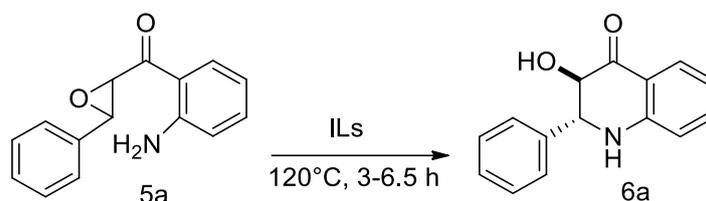
#### III.2.2.4 Optimisation des conditions réactionnelles :

Nous avons ensuite procédé à la détermination des conditions optimales (température et temps de réaction, ratio liquide ionique/substrat) pour une conversion complète du substrat dans le même liquide, et nous avons remarqué que la réaction était complète au bout de 3h à 120°C, avec un rendement en produit pur de 62%, en utilisant un ratio 1/5 (100 mg de substrat pour 500 mg de liquide ionique). Une fois la température du milieu et le ratio IL/substrat déterminée, nous avons soumis le même composé à l'action des trois autres liquides ioniques, avec un suivi par CCM régulier (tous les 15' à partir de 3h de chauffage).

Les résultats obtenus montrent que la réaction de cyclisation intramoléculaire en milieu liquide ionique se déroule correctement avec des rendements en produit cyclisé satisfaisants. On notera que la configuration 2,3-*cis* est bien obtenue lors de la réaction de cyclisation du

composé **6a** en milieu acide acétique après 10 minutes de chauffage à une température de 118°C (voir tableau 1.11).

Aucune évolution de la réaction n'est observée lors du chauffage du composé **6a** à 120°C pendant 6h dans un milieu sans solvant (Tableau 1.11). La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous et l'ensemble des résultats obtenus sont collectés dans le tableau suivant :



**Schéma 1.43**

**Tableau 1.11** : Conversion de 2-aminoépoxychalcone en aza-flavanol

Milieu	T(°C)	t (heure)	Rdt %*
[bPy][BF <sub>4</sub> ]	120	3	62
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	120	<b>3.5</b>	<b>76</b>
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	120	7	50
[bmim][OTf]	120	<b>6</b>	<b>77</b>
AcOH	118	1/6	43 <sup>a</sup>
Sans solvant	120	6	Pas de réaction

\*Rendement en produit pur

<sup>a</sup> Configuration 2,3-*cis*<sup>114</sup>

Les meilleurs résultats sont obtenus en milieu ionique [bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][OTf]. Le choix le plus intéressant est d'utiliser [bmim][OTf] comme liquide ionique du fait que la réaction est plus "propre" (le produit cyclisé est récupéré pratiquement pur (CCM) et ne nécessite pas de purification supplémentaire), la quantité de liquide ionique est légèrement moindre (452 mg, ~ 91%), et le liquide ionique est original (non décrit dans la littérature).

Pour la généralisation de la méthode, nous avons donc opté pour l'utilisation de [bmim][OTf], un temps de réaction de 6h et une température de 120°C. Divers substrats porteurs sur le noyau phényle de groupements donneurs ou attracteurs ont été testés. La réaction est reproduite dans le schéma ci-après et les résultats sont réunis dans le tableau 1.12.

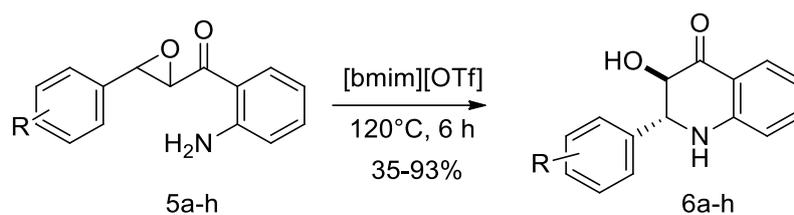


Schéma 1.44

Tableau 1.12: Préparation de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-one

Entrée	R	Aza-flavanol	Rdt%*
1	H	<b>6a</b>	77
2	4-Me	<b>6b</b>	93
3	4-Cl	<b>6c</b>	45
4	4-Br	<b>6d</b>	55
5	4-OMe	<b>6e</b>	35
6	3-Br	<b>6f</b>	55
7	3,4-dichloro	<b>6g</b>	60
8	3-NO <sub>2</sub>	<b>Mélange</b>	Nd

\*Rendement en produit pur  
nd : non déterminé

L'analyse des résultats montre que la réaction se déroule correctement quel que soit la position du substituant porté par le groupement phényle. La nature des substituants semble influencer de manière notable sur le rendement de la réaction. Les composés porteurs de groupements à effet inductif donneur (R=H, Me) (entrées 1 et 2, Tableau 1.12), donnent de meilleurs résultats, les rendements sont nettement moindres pour ceux contenant un groupement à effet inductif attracteur (entrées 3-7, Tableau 1.12).

Lors de l'utilisation de la 2-(3-nitrophényl)(3-(2-aminophényl)oxiran-2yl)méthanone (entrée 8, Tab.10), la conversion du substrat est totale (100%), mais on obtient plusieurs produits de rapport frontal (Rf) très proches, et tous nos efforts pour isoler les produits de la réaction se sont avérés vains.

Les structures de tous les produits synthétisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN <sup>1</sup>H et C-13, et spectrométrie de masse pour certains, et

sont conformes à celles attendues.

L'analyse des spectres RMN du proton des 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)one montre en particulier la présence de deux signaux d'intégration 1H attribués aux deux protons vicinaux (C2 et C3) sous forme d'un système AB quadruplet (ABq) dans l'intervalle [4.43-4.30] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 13 Hz.

### III.2.2.5 Autres voies de synthèse des aza-flavanonols explorées

Pour cloturer notre étude sur la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminoépoxychalcones, nous avons exploré deux autres méthodes : l'irradiation micro-onde et l'utilisation des ultra-sons.

#### a. L'irradiation micro-onde :

La 2-aminoépoxychalcone **5a** est placée dans un ballon et irradié pendant 10 secondes (P = 150W), de façon intermittente jusqu'à épuisement du produit de départ (la température ne doit pas dépasser 120° C). La CCM montre que la conversion est totale (pas de produit de départ). L'analyse du spectre en RMN du proton du produit brut montre que le produit obtenu n'est le produit attendu la 3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one mais un autre produit qui reste à identifier. Cette technique a été jugée non concluante par rapport à l'objectif fixé.

#### b. L'utilisation des ultra-sons :

La 2-aminoépoxychalcone **5a** est placée dans un ballon qui est plongé dans un bain à ultra-sons. Le composé est alors soumis à l'action des ultra-sons pendant 3.5 h, durée nécessaire pour une conversion totale du substrat (pas de produit de départ). La CCM montre la présence d'un produit majoritaire de même rapport frontal (Rf) que le produit attendu. L'analyse du spectre RMN du proton du produit brut confirme la présence du produit-cible recherché.

Cette nouvelle approche a été jugée concluante et pourrait faire l'objet d'investigations futures, une fois les moyens nécessaires mis en place.

## IV. Conclusions

Dans cette première partie, nous avons abordé l'utilisation des liquides ioniques en tant que solvant vert et/ou catalyseur dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones et de 2-aminoépoxychalcones.

Dans le premier chapitre réservé à la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanone en milieu liquide ionique, nous avons montré que la réaction se déroule correctement sans la présence de catalyseur supplémentaire. Trois liquides ioniques ont été

testés [bPy][BF<sub>4</sub>],[bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][PF<sub>6</sub>] sur le (*E*)-1-(2-aminophényl)-3-phényl-propen-2-en-1-one, et parmi ces derniers [bmim][BF<sub>4</sub>] est le plus performant exhibant un rendement de 83% en produit cyclisé. Une fois les conditions réactionnelles déterminées (ratio LI/substrat : 10/1, température :150°C, et temps de réaction : 3.5 h), nous avons procédé à une étude de recyclabilité (réutilisabilité) du liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>], et montré que ce dernier pouvait être recyclé trois fois avec une légère diminution de son activité catalytique (83 → 64%). La généralisation de la méthode à toute une série de 2-aminochalcones diversement substituées se déroule correctement, donne de bons rendements (70-92%) et la nature ainsi que la position des substituants portés par le noyau phényle (H, Me, Cl, Br, OMe ou NO<sub>2</sub>) n'a pratiquement aucun effet sur le rendement de la réaction d'isomérisation des 2-aminochalcones en 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones.

La même approche a été utilisée dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminoépoxychalcones. Quatre liquides ioniques ont été testés : [bPy][BF<sub>4</sub>],[bmim][BF<sub>4</sub>] [bmim][PF<sub>6</sub>] et [bmim][OTf]. Après détermination des conditions optimales pour une conversion totale de la (2-aminophényl)(3-phéphényloxiran-2-yl)méthanone comme modèle représentatif (T = 120°C, ratio ratio LI/substrat :5/1, temps : 3.5 h), les meilleurs résultats ont obtenus avec [bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][OTf] qui ont donné des rendements similaires (66-67%). La méthode a été généralisée à toute une de 2-aminoépoxychalcones en milieu liquide ionique [bmim][OTf], du fait que ce dernier est nouveau, que la réaction est plus "propre" (moins de "déchet") occasionnant une faible diminution en masse du liquide ionique (< 10%). Contrairement à la réaction d'isomérisation des 2-aminochalcones en aza-flavanone, la formation des 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoléin-4(1*H*)-ones (aza-flavanol) est sensible à la nature des substituants portés par le noyau phényle et que les meilleurs rendements sont obtenus avec des substituants donneurs (R = H : 77% et R= Me :93%; R= Cl, Br, OMe : 35-60%).

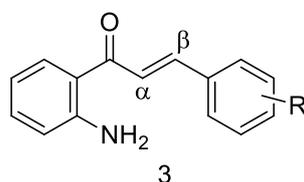
De nouvelles voies d'accès aux dérivés de 2-aryl-2,3-dhydroquinoléin-4(1*H*)-one (aza-flavanols) et autres aza-analogues de flavonol, les 2-aryl-3-hydroxy-4-quinolones, ont été explorées. Le chauffage de 2-aminochalcones greffées sur gel de silice uniquement pourrait constituer éventuellement un sujet à approfondir. L'utilisation des ultra-sons dans la réaction d'hétéro-cyclisation de 2-aminoépoxychalcone constitue à notre sens un résultat très positif et encourageant pour une éventuelle utilisation de cette technique et son application entre autres dans les réactions de cyclisation intramoléculaire.

## V. Partie expérimentale

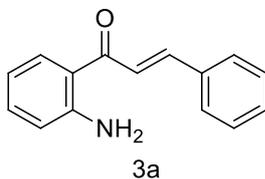
### V.1 Préparation des 2'-aminochalcones.

#### Mode opératoire type :

Dans un ballon à fond rond de capacité adéquate, on introduit 1.5 mmol. (60 mg) de NaOH 10%, 10 mL d'EtOH, 106 mg (1.0 mmol.) de benzaldéhyde et 1.0 mmol. (135 mg) de 2-aminoacétophénone. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à la température ambiante durant 24 h. On verse le mélange réactionnel dans un erlenmeyer contenant de l'eau glacé. Un solide se forme, il est alors filtré, lavé à l'eau, puis séché à l'air libre pour donner la chalcone **3a** pratiquement pure avec un rendement de 82 %.



#### (E)-1-(2-aminophényl)-3-phénylprop-2-en-1-one 3a



**C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO**

**Aspect** : solide jaune

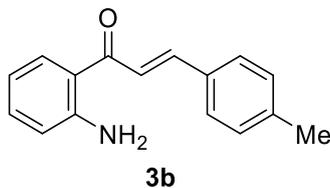
**MM** = 223.27 g/mol

**Rdt** = 63 %

**T<sub>f</sub>** = 71 °C

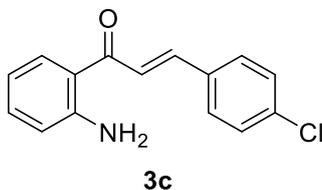
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz):** δ 7.90 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7.68-7.61 (m, 2H, Ar, 1H<sub>α</sub>), 7.52-7.41 (m, 2H, Ar), 7.32 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar), 6.75-6.71 (m, 2H, Ar), 6.38 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):** 191.7 (CO), 151.1 (C), 142.9 (C), 135.2 (C), 134.3 (CH), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (CH<sub>x2</sub>), 128.2 (CH<sub>x2</sub>), 123.1 (CH), 119.0 (C), 117.3 (CH), 115.9 (CH).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(4-méthylphényl)prop-2-en-1-one 3b****C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO****Aspect** : solide jaune**MM** = 237.3 g/mol**Rdt** = 93 %**T<sub>f</sub>** = 97 – 99 °C

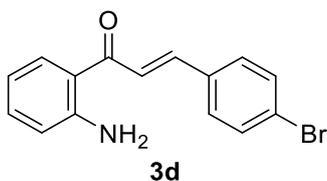
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz):** δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.76 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7.62-7.56 (m, 2H, Ar, H<sub>α</sub>), 7.31-7.25 (m, 3H, Ar), 6.80-6.65 (m, 2H, Ar), 6.37 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):** 191.8 (CO), 150.9 (C), 143.0 (C), 140.5 (C), 134.2 (CH), 135.2 (CH), 131.0 (CH), 129.6 (CH<sub>x2</sub>), 128.3 (CH<sub>x2</sub>), 122.1 (CH), 119.2 (C), 117.3 (CH), 115.8 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(4-chlorophényl)prop-2-en-1-one 3c****C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO****Aspect** : solide jaune**MM** = 257.7 g/mol**Rdt** = 80 %**T<sub>f</sub>** = 102 – 103 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz):** δ 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.60 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7.53-7.46 (m, 2H, Ar, H<sub>α</sub>), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 6.68-6.54 (m, 2H, Ar), 6.80-6.65 (m, 2H, Ar), 6.27 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>).

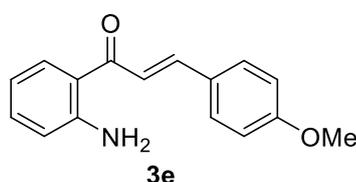
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):** 191.3 (CO), 151.0 (C), 141.4 (C), 135.9 (C), 134.4 (CH), 133.7 (CH), 130.9 (CH), 129.4 (CH<sub>x2</sub>), 129.1 (CH<sub>x2</sub>), 123.5 (CH), 118.8 (C), 117.3 (CH), 115.8 (CH).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(4-bromophényl)prop-2-en-1-one 3d****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO****Aspect** : solide jaune**MM** = 302.1 g/mol**Rdt** = 82 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  7.76 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H, Ar), 7.60 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.53-7.46 (m, 2H, Ar,  $\text{H}_\alpha$ ), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar), 6.68-6.54 (m, 2H, Ar), 6.80-6.65 (m, 2H, Ar), 6.27 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 191.7 (CO), 151.0 (C), 142.9 (C), 135.3 (C), 134.3 (CH), 135.2 (CH), 131.0 (CH), 128.9 ( $\text{CH}_2$ ), 128.2 ( $\text{CH}_2$ ), 123.1 (CH), 119.0 (C), 117.3 (CH), 115.9 (CH).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-en-1-one 3e**



**$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$**

**Aspect :** solide jaune

**MM =** 253.3 g/mol

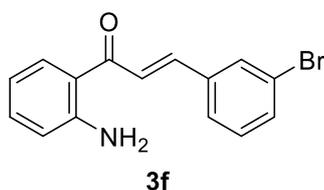
**Rdt =** 63 %

**Tf =** 89 – 90 °C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H, Ar), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.52 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 6.74-6.70 (m, 2H, Ar), 6.35 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 191.7 (CO), 161.1 (C), 150.9 (C), 142.8 (C), 134.1 (CH), 130.9 (CH), 129.9 ( $\text{CH}_2$ ), 128.0 ( $\text{CH}_2$ ), 120.7 (CH), 119.3 (C), 117.3 (CH), 115.8 (CH), 114.3 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(3-bromophényl)prop-2-en-1-one 3f**



**$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}$**

**Aspect :** solide jaune

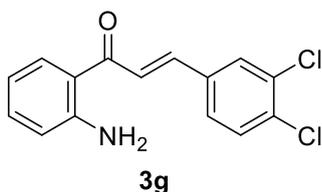
**MM =** 302.7 g/mol

**Rdt =** 64 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H, Ar), 7.73-7.62 (m, 3H, Ar), 7.49 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.47 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 6.75-6.72 (m, 3H, Ar), 6.47 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ),

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 191.2 (CO), 151.0 (C), 141.1 (CH), 137.4 (C), 134.5 (CH), 132.8 (C), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 127.0 (CH), 124.4 (CH), 123.0 (CH), 118.8 (C), 117.4 (CH), 116.0 (CH).

**(E) -1-(2-aminophényl)-3-(3,4-dichlorophényl)prop-2-en-1-one 3g**



**$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$**

**Aspect :** solide jaune

**MM =** 292.1 g/mol

**Rdt =** 86 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.73-7.62 (m, 3H, Ar), 7.49 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.47 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 6.75-6.72 (m, 2H, Ar), 6.47 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

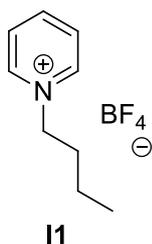
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 190.9 (CO), 151.0 (C), 140.0 (C), 135.4 (C), 134.6 (CH), 134.0 (C), 133.2 (C), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 124.7 (CH), 118.7 (C), 117.4 (CH), 116.0 (CH).

## V.2 Préparation des liquides ioniques

### Mode opératoire type :

A 1 eq. de 1-méthylimidazole (ou de pyridine) 10%, on ajoute 1.0 eq. de  $\text{NaBF}_4$  ( $\text{NaPF}_6$  ou  $\text{KOTf}$ ) puis on porte le mélange réactionnel à reflux durant 4 à 5 heures (suivi par CCM). Pour les liquides ioniques porteurs du contre ion  $\text{BF}_4^-$  ou  $\text{TfO}^-$ , on ajoute du  $\text{CH}_3\text{CN}$  et laisse sous agitation de 10-15 minutes, on filtre sur célite, puis élimine le solvant sous pression réduite. Les liquides ioniques porteurs de l'anion  $\text{PF}_6^-$ , le mélange réactionnel est lavé plusieurs fois à l'eau puis à l'éther diéthylique.

### Tétrafluoroborate de 1-butylpyridinium



**$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BF}_4\text{N}$**

**Aspect :** liquide visqueux

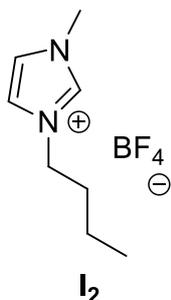
Jaune-Maron clair

**MM =** 223.02 g/mol

**Rdt =** 95 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  9.05 (dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, 2H, Ar), 8.58 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, Ar), 8.13 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar), 4.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.04- 1.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31- 1.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**Tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium**



**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>**

**Aspect :** liquide visqueux

Jaune

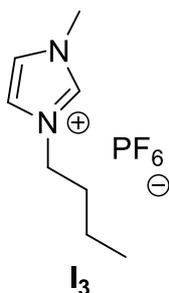
**MM** = 226.03 g/mol

**Rdt** = 96 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  9.00 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.70 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.63 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.80- 1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28-1.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 135.0 (CH), 122.6 (CH), 121.3 (CH), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_2$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium**



**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>P**

**Aspect :** liquide visqueux

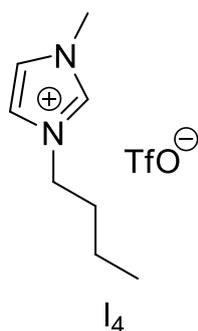
Jaune

**MM** = 284.1 g/mol

**Rdt** = 50 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.13 MHz):**  $\delta$  9.08 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.76 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.74 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.78- 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31-1.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):** 136.4 (CH), 123.5 (CH), 122.1 (CH), 54.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**Trifométhanesulfonate de 1-butyl-3-méthylimidazolium****C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S****Aspect** : liquide visqueux

Jaune

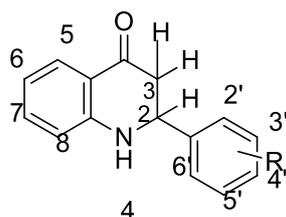
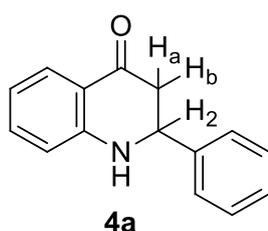
**MM** = 288.29 g/mol**Rdt** = 70 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz):** δ 8.89 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.84 (dd, *J* = 3.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.57 (dd, *J* = 3.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 1.95- 1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):** 136.8 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (C), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>).

**V.3 Préparation des 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones****Mode opératoire :**

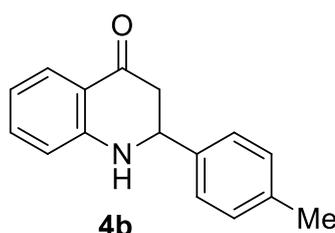
Dans un ballon à fond rond de 25 mL, muni d'un condenseur et d'un barreau magnétique, on introduit 100 mg de la 2-aminochalcone et 1.0 g de [bmim][BF<sub>4</sub>], puis on chauffe le mélange réactionnel à 150° C pendant 2.5 h. On laisse revenir à la température ambiante, puis on extrait le produit à l'éther diéthylique (7 x 10 mL), réunit les phases, sèche puis évapore le solvant.

**2-Phényl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 4a****C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO****Aspect** : solide Jaune**MM** = 223.28 g/mol**Rdt** = 83 %

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar), 7.51–7.34 (m, 5H, Ar), 6.82 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, Ar), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 4.78 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.57 (brs, 1H, N-H), 2.92–2.81 (m, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.3 (CO), 151.6 (C), 140.9 (C), 135.4 (CH), 128.9 (2×CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (2×C), 118.9 (C), 118.3 (CH), 115.9 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH).

**2-(4-Méthylphényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 4b**



**C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO**

**Aspect :** solide Jaune

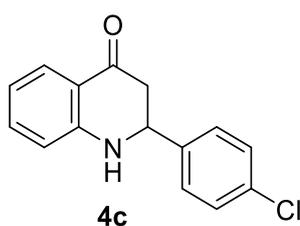
**MM** = 237.3 g/mol

**Rdt** = 92 %

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.88 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H, Ar), 7.39–7.21 (m, 5H, Ar), 6.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 4.71 (dd, *J* = 13.5, 4.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.65 (brs, 1H, NH), 2.93–2.69 (m, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.5 (C), 151.6 (C), 138.3 (C), 138.0 (C), 135.3 (CH), 129.6 (CH x 2), 127.6 (CH), 126.5 (CH x 2), 118.9 (C), 118.3 (CH), 115.9 (CH), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>).

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



**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO**

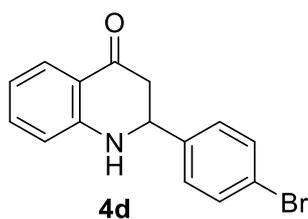
**Aspect :** solide Jaune

**MM** = 257.7 g/mol

**Rdt** = 78 %

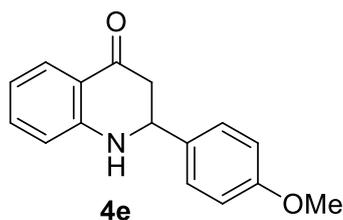
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 7.88 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.50–7.30 (m, 5H, Ar), 6.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 4.74 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.60 (brs, 1H, NH), 2.90–2.70 (m, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.3 (C), 151.6 (C), 140.9 (C), 135.4 (CH), 128.9 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 127.5 (CH), 126.6 (C), 118.9 (C), 118.3 (CH), 115.9 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH).

**2-(4-Bromophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one4d****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO****Aspect** : solide Jaune**MM** = 302.1 g/mol**Rdt** = 75 %

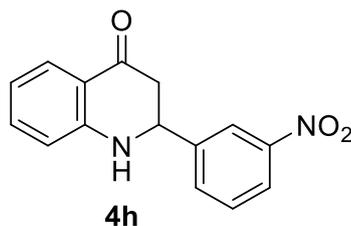
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, Ar), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.41-7.29 (m, 3H, Ar), 6.82 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 4.70 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.59 (brs, 1H, NH), 2.96–2.70 (m, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ192.9(C), 152.8(C), 140.0(C), 135.5(CH), 132.1(CH x 2), 128.3(CH x 2), 127.6(CH), 122.2(C), 118.9(C), 118.7(CH), 116.0(CH), 57.9(CH<sub>2</sub>), 46.3(CH).

**2-(4-Méthoxyphényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one4e****C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 253.3 g/mol**Rdt** = 72 %

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.39–7.28 (m, 3H, Ar), 6.93 (d, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H, Ar), 6.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.73 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 4.67 (dd, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.65 (brs, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.90–2.59 (m, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>).

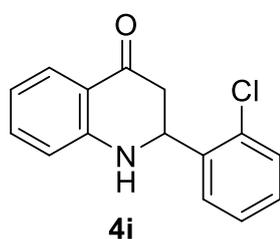
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ193.7(C), 159.5(C), 151.7(C), 135.4(CH), 133.0(C), 127.8(CHx 2), 127.5(CH), 118.8(C), 118.2(CH), 115.9(CH), 114.2(CHx 2), 57.8(CH<sub>2</sub>), 55.3(CH<sub>3</sub>), 46.5(CH).

**2-(3-Nitrophényl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one4h****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 268.27 g/mol**Rdt** = 89 %

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  8.41 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 1H, Ar), 8.26-8.21 (m, 1H, Ar), 7.90 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H, Ar), 7.91-7.83 (m, 1H, Ar), 7.62 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 7.42 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 1H, Ar), 6.87 (td,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 1H, Ar), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar), 4.93 (dd,  $J = 11.3, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.64 (brs, 1H, NH), 2.97–2.78 (m, 2H,  $\text{H}_a, \text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  192.1(C), 150.9(C), 143.2(C), 135.7(CH), 132.7(CH), 132.6(C), 130.1(CH), 127.6(CH), 123.5(CH), 121.7(CH), 119.3(C), 119.2(CH), 116.1(CH), 59.8( $\text{CH}_2$ ), 46.2(CH).

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



**$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}$**

**Aspect :** solide Jaune

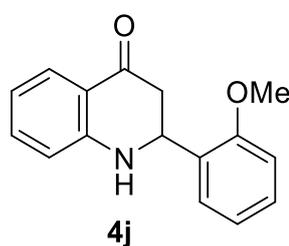
**MM =** 257.72 g/mol

**Rdt =** 83 %

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.85 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.68 (dd,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 1H, Ar), 7.41–7.23 (m, 4H, Ar), 6.81-6.74 (m, 2H, Ar), 5.25 (dd,  $J = 12.3, 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.83 (brs, 1H, NH), 2.98–2.51 (m, 2H,  $\text{H}_a, \text{H}_b$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  192.9(C), 151.7(C), 138.3(C), 135.4(CH), 132.6(C), 129.9(CH), 129.2(CH), 127.5(CH x2), 127.4(CH), 118.9(C), 118.4(CH), 116.1(CH), 54.1( $\text{CH}_2$ ), 44.0(CH).

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



**$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$**

**Aspect :** solide Jaune

**MM =** 253.3 g/mol

**Rdt =** 72 %

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H, Ar), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, Ar), 7.37–7.29 (m, 2H, Ar), 7.03 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, Ar), 6.93 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, Ar), 6.81–6.72 (m, 2H, Ar), 5.19 (dd,  $J = 11.4, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.74 (brs, 1H, NH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.00–2.77 (m, 2H,  $\text{H}_a, \text{H}_b$ ).

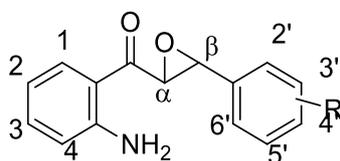
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  193.9(C), 156.6(C), 152.0(C), 135.2(CH),

129.0(CH), 128.9(C), 127.5(CH), 126.4(CH), 120.8(CH), 118.9(C), 118.0(CH), 116.1(CH), 110.5(CH), 55.3(CH<sub>2</sub>), 51.2(CH<sub>3</sub>), 44.0(CH).

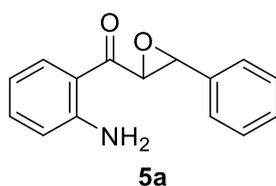
#### V.4 Préparation des 2'-aminochalcone époxydes

##### Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de capacité adéquat on introduit 1.0 mmole de la 2-aminochalcone dissous dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O et une solution de NaOH 16%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 1.5-2 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50%. Le mélange est ensuite abandonné sous agitation à la température ambiante durant 48 h. Le solide obtenu est filtré sur verre fritté n°4 (ou extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé avec un minimum de H<sub>2</sub>O, séché et le solvant évaporé).



##### *(2-Aminophényl)(3-phényloxiran-2-yl) méthanone*



**C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>**

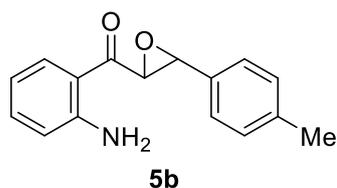
**Aspect** : solide Jaune

**MM** = 239.27 g/mol

**Rdt** = 80 %

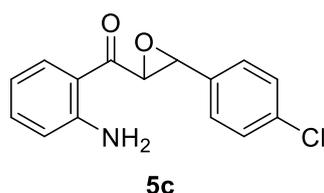
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H-1), 7.38-7.28 (m, 5H, Ar), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H-3), 6.63 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H, H-4), 6.55 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-2), 6.25 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 3.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>β</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61MHz):** δ 193.3 (CO), 150.7 (C), 135.8 (C), 135.2 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (2xCH), 125.8 (2xCH), 117.3 (CH), 116.7 (C), 116.1 (CH), 61.0 (CH), 59.1(CH).

**(2-Aminophényl)(3-p.tolyloxiran-2-yl) méthanone 5b****C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 253.3 g/mol**Rdt** = 53 %

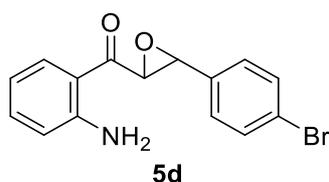
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.64 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-1), 7.26-7.18 (m, 3H, H-3, H-Ar), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.62 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H, H-4), 6.54 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H-2), 6.25 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 3.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>β</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61MHz):** δ 193.5 (CO), , 150.7 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 135.2 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (2xCH), 125.8 (2xCH), 117.3 (CH), 116.8 (C), 115.8 (CH), 61.0 (CH), 59.1 (CH), 21.28 (CH<sub>3</sub>).

**(2-Aminophényl)(3-p.chorophényloxiran-2-yl) méthanone 5c****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 273.7 g/mol**Rdt** = 63 %

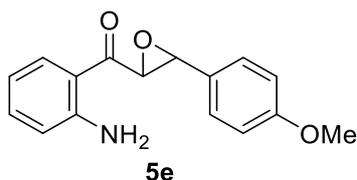
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.62 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H, Ar), 7.28-7.22 (m, 3H, H-3, Ar), 6.63 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H-4), 6.56 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-2), 6.26 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 3.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>β</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):** δ 192.0 (CO), 150.8 (C), 135.3 (CH), 134.8 (C), 134.3 (C), 130.3 (CH), 129.0 (2xCH), 127.1 (2xCH), 117.4 (CH), 116.7 (C), 116.1 (CH), 60.9 (CH), 58.4 (CH).

**(2-Aminophényl)(3-(4-bromophényloxiran-2-yl) méthanone 5d****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 318.1 g/mol**Rdt** = 54 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.62 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-1), 7.47 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1'), 7.25 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.4$ , 1H, H-3), 7.19-7.16 (m, 2H, H-2'), 6.64 (dd,  $J = 8.4, 0.7$  Hz, 1H, H-4), 6.57 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.0$  Hz, 1H, H-2), 6.27 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.94 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ).

**(2-Aminophényl)(3-(4-méthoxyphényloxy)iran-2-yl) méthanone**



**$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$**

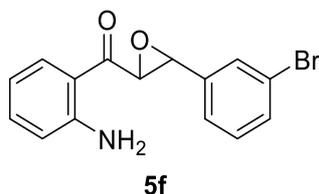
**Aspect :** solide Jaune

**MM =** 308.1 g/mol

**Rdt =** nd %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.81 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H, H-1), 7.43 (dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 2H, H-1'), 7.31 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 6.90 (dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 2H, H-2'), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-4), 6.76 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 0.8$ , 1H, H-2), 4.45 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ).

**(2-Aminophényl)(3-(3-bromophényloxy)iran-2-yl) méthanone 5f**



**$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$**

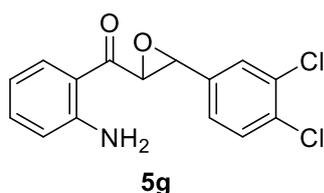
**Aspect :** solide Jaune

**MM =** 318.1 g/mol

**Rdt =** 60 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.65 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-1), 7.47-7.42 (m, 2H, Ar), 7.29-7.16 (m, 3H, H-3, Ar), 6.67 (d,  $J = 8.3, 0.7$  Hz, 1H, H-4), 6.60 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.0$  Hz, 1H, H-2), 6.27 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.95 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ).

**(2-Aminophényl)(3-(3,4-dichlorophényloxy)iran-2-yl) méthanone 5g**



**$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$**

**Aspect :** solide Jaune

**MM =** 308.1 g/mol

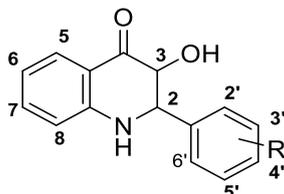
**Rdt =** 60 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-1), 7.44-7.38 (m, 2H, Ar), 7.27 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-4), 6.62 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, Ar), 6.28 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.95(d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ).

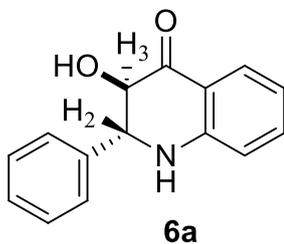
### V.5 Préparation des 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-ones

#### Mode opératoire :

Dans un ballon à fond rond de 25 mL, muni d'un condenseur et d'un barreau magnétique, on introduit 100 mg de la 2-aminochalcone époxyde et 0,5 g de [bmim][OTf], puis on chauffe le mélange réactionnel à 120° C pendant 6 h. On laisse revenir à la température ambiante, puis on extrait le produit au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  qui est purifié, si besoin est, par flash chromatographie avec comme éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



#### 3-Hydroxy-2-phényl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6a



$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Aspect : solide Jaune

MM = 239.27 g/mol

Rdt = 77 %

**IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3297.2 (OH), 1663.1 (CO).

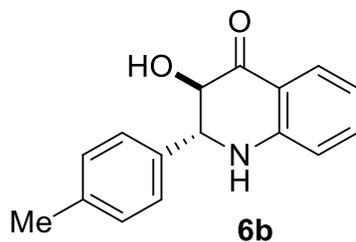
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-5), 7.47 (dd,  $J = 7.8, 0.8$ , 2H, H-2'), 7.38-7.27 (m, 4H, H-7, 2H-3', H-4'), 6.74 (td,  $J = 7.8, 7.1$  Hz, 1H, H-6), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-8), 4.46 (brs, 1H, NH), 4.40, 4.36 (ABq,  $J = 13.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_2, \text{H}_3$ ), 3.73 (brs, 1H, OH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.61 MHz):**  $\delta$  193.8 (CO), 150.4 (C), 137.3 (C), 135.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (2 $\times$ CH), 126.8 (CH), 126.7 (2 $\times$ CH), 117.6 (CH), 115.2 (C), 114.6 (CH), 74.5 (CH), 63.7 (CH).

**MS: m/z (EI) (intensité relative. %) =** 239 (11), 210 (30), 180 (8), 152 (5), 133 (8), 132 (100), 104 (11), 91 (14), 77 (19).

**Anal. Calculé** pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N: C, 75.29; H, 5.47; N, 5.93. **Trouvé:** C, 74.81; H, 5.43; N, 6.04.

**2-(4-Méthylphényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6b**



**C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>**

**Aspect :** solide Jaune

**MM** = 253.3 g/mol

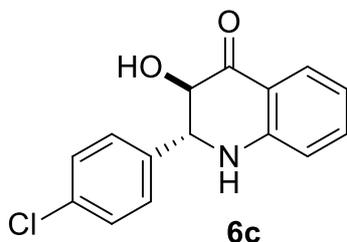
**Rdt** = 93 %

**IR (ATR)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:** 3357.72 (OH), 1664.34 (CO).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz):**  $\delta$  7.80 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.38 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-2'), 7.30 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H-3'), 6.74 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 0.9 Hz, 1H, H-6), 6.61 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-8), 4.41-4.39 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3.69 (brs, 1H, NH), 2.30 (s, 3H, Me), 1.53 (brs, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):**  $\delta$  194.9 (CO), 151.5 (C), 138.8 (C), 136.1 (CH), 135.3 (C), 129.5 (2xCH), 127.9 (CH), 127.6 (2xCH), 118.6 (CH), 116.3 (C), 115.7 (CH), 75.6 (CH), 64.5(CH), 21.2(CH<sub>3</sub>).

**2-(4-Chlorophényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6c**



**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>**

**Aspect :** solide Jaune

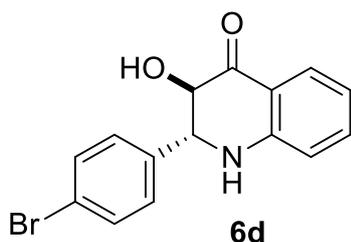
**MM** = 273.7 g/mol

**Rdt** = 45 %

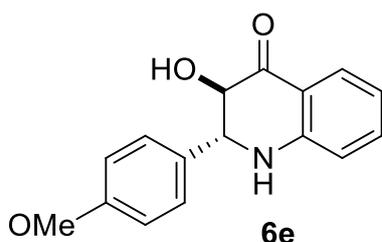
**IR (ATR)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:** 3333.26 (OH), 1665.33 (CO).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.81 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H-2'), 7.36-7.30 (m, 3H, 2H-3', H-7), 6.79 (td,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-6), 6.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-8), 4.43, 4.33 (ABq,  $J$  = 12.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3.72 (brs, 1H, NH), 1.52 (brs, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz):**  $\delta$  193.5 (CO), 150.3 (C), 135.8 (C), 135.2 (CH), 133.7 (C), 128.1 (2xCH), 128.0 (2xCH), 126.9 (CH), 117.9 (CH), 115.4 (C), 114.7 (CH), 74.5 (CH), 63.2 (CH).

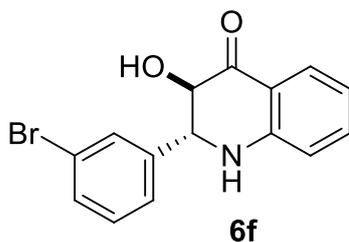
**2-(4-Bromophényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6d****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 318.1 g/mol**Rdt** = 55 %**IR (ATR)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>**: 3310.94 (OH), 1667.86 (CO).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz)**:  $\delta$  7.80 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.50 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 2H, H-2'), 7.38 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 2H, H-3'), 7.32 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 1H, H-7), 6.77 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H, H-6), 6.63 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-8), 4.40, 4.33 (ABq,  $J$  = 12.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3.75 (brs, 1H, NH), 1.47 (brs, 1H, OH).

**2-(4-Méthoxyphényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6e****C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 308.1 g/mol**Rdt** = 60 %

**RMN<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**:  $\delta$  7.79 (dd,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.47–7.36 (m, 2H, H-2'), 7.29 (td,  $J$  = 7.1, 1.6 Hz, 1H, H-7), 6.91–6.86 (m, 2H, H-3'), 6.74 (td,  $J$  = 7.0, 0.7 Hz, 1H, H-6), 6.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-8), 4.38, 4.34 (ABq,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3.68 (brs, 1H, NH), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (brs, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz)**:  $\delta$  193.9 (CO), 159.0 (C), 150.4 (C), 135.1 (CH), 129.3 (C), 127.9 (2xCH), 126.9 (CH), 117.6 (CH), 115.3 (C), 114.6 (CH), 113.8 (2xCH), 74.6 (CH), 63.2 (CH), 54.3 (CH<sub>3</sub>).

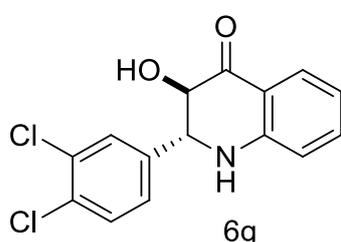
**2-(3-Bromophényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6f****C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>****Aspect** : solide Jaune**MM** = 318.1 g/mol**Rdt** = 50 %

**IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$**  :3334.14 (OH), 1665.17 (CO).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz)**:  $\delta$  7.81 (dd,  $J = 7.9, 1.4$ , 1H, H-5), 7.45 (d,  $J = 8.4$ , 2H, Ar), 7.36-7.29 (m, 3H, H-3, H-Ar), 6.78 (td,  $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H-6), 6.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-8), 4.42, 4.32 (ABq,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 3.69 (brs, NH), 1.53 (brs, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz)**: 193.3 (CO), 150.2 (C), 135.8 (C), 135.2 (CH), 133.7 (C), 128.1 (2xCH), 128.0 (2xCH), 126.9 (CH), 117.9 (CH), 115.4 (C), 114.7 (CH), 74.5 (CH), 63.3 (CH).

**2-(3,4-Dichlorophényl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one 6g**



**C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>**

**Aspect** : solide Jaune

**MM** = 308.1 g/mol

**Rdt** = 60 %

**IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$** : 3325.79 (OH), 1663.2 (CO), 1607.86, 1470.32, 1029.81, 984.91, 820.43, 755.48  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.13 MHz)**:  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.4$ , 1H, H-5), 7.63 (d,  $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (d, 8.2Hz, 1H, Ar), 7.36-7.30 (m, 2H, H-7, H-Ar), 6.79 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 0.9$  Hz, 1H, H-6), 6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-8), 4.39, 4.30 (ABq,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 3.74 (brs, 1H, NH), 1.58 (brs, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz)**:  $\delta$  193.1 (CO), 150.1 (C), 137.6 (C), 135.3 (CH), 132.0 (C), 131.9 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 118.2 (CH), 115.4 (C), 114.8 (CH), 75.6 (CH), 62.9 (CH).

## **PARTIE 2**

*Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité  
antibactérienne de nouveaux sels d'imidazolium  
hautement fonctionnalisés*

## I. Le noyau imidazole : généralités et synthèse.

L'imidazole ou 1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène est de forme planaire et il est représenté sous forme d'un cycle à cinq chaînons comportant deux atomes d'atomes d'azote.<sup>124</sup> Il est constitué de trois atomes de carbones (3C) et deux atomes d azotes (2N), ces derniers se trouvent en position 1 et 3 (figure 2.1).



Figure 2.1

L'imidazole, appelé également glyoxaline, est connu sous le nom de "iminazole" ou 1,3-diazole.<sup>125</sup> Ces dénominations sont rarement utilisées dans la littérature récente sachant que le terme imidazole a été choisi par A. Hantzsch,<sup>126</sup> et a reçu une reconnaissance officielle.<sup>127</sup>

L'imidazole est classé comme composé aromatique car il satisfait la règle des  $4 + 2\epsilon\pi$  de Hückel, les formes limites de l'imidazole représentées dans la figure 2.2.<sup>128</sup> L'hétérocycle est dit «  $\pi$ -excédentaire» vu qu'il a 6 électrons répartis sur 5 atomes. Il possède une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de 500°C.<sup>129</sup>

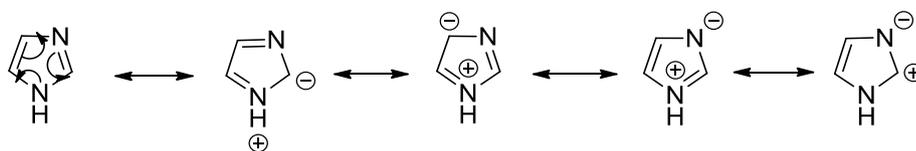


Figure 2.2

L'imidazole est un solide blanc à température ambiante. Ses dérivés cristallisés forment un système fibreux bien structuré. Sa forme chimique lui confère un caractère très polaire. Il est soluble dans l'eau et les solvants polaires vu sa capacité à établir des liaisons intermoléculaires et notamment les ponts hydrogène.<sup>130</sup> (Figure 2.3).

<sup>124</sup> Y. Özkay, I. Isikdag, I. Zerrin, G. Akalın, *Euro .J. of Medi. Chem.* **2010**, 45, 3320-3328.

<sup>125</sup> (a) L.B. Townsend, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 533. (b) S.W. Fox, *Chem. Rev.* **1943**, 32, 47.

<sup>126</sup> A.Hantzsch, *Ann.* **1888**, 249, 2.

<sup>127</sup> A.M. Patterson, L.T. Capell, *The Ring Index*, Reinhold Publishing, New York. **1940**, 42.

<sup>128</sup> K. Shalini, P.K. Sharma, N.Kumar, *Der Chemica Sinica.* **2010**, 1, 36-47.

<sup>129</sup> P. P. Schmidtchen, "Bioorganic Chemistry: Models and Applications"; Ed. Springer-Verlag, Berlin, **2000**.

<sup>130</sup> K.W. Bladh, R.A. Bideaux, E. Anthony-Morton, B.G. Nichols, "The Handbook of Mineralogy: Mineralogical Society of America"; Ed. Cambridge University Press, **2000**, 4.

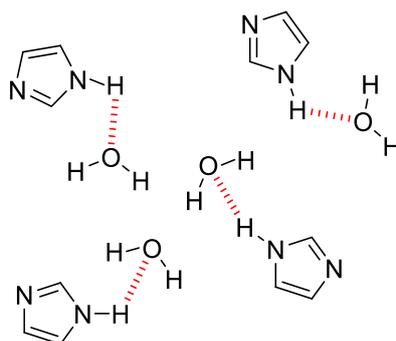


Figure 2.3

L'imidazole possède un caractère amphotère (figure 2.4), c'est-à-dire qu'il peut réagir comme un acide, ou comme une base selon le milieu. Toutefois, son pouvoir acide est plus fort que celui basique (pKa de l'acide conjugué = 7,00, pKa= 14,52).<sup>131</sup> Ces caractéristiques physico-chimiques influent directement sur la solubilité de ses dérivés et sur leur pharmacocinétique.

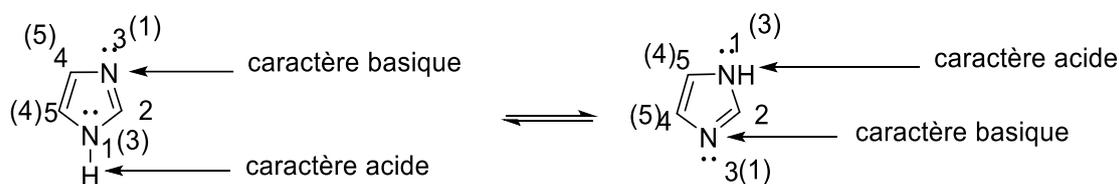


Figure 2.4

Le noyau imidazole est présent dans la structure chimique de plusieurs produits naturels bioactifs tel que, la purine, l'histamine, l'histidine et l'acide nucléique.<sup>128</sup>

La synthèse de l'imidazole et ses dérivés a été rapportée pour la première fois par *H. Debus* en 1858,<sup>132</sup> développée par *B.Radziszewski*, à partir de 1882,<sup>133</sup> et ensuite modifiée par *E. Weidenhagen* en 1935.<sup>134</sup> La synthèse de l'imidazole est généralement connue sous le nom de réaction de *Radziszewski*<sup>135</sup> mais il existe dans la littérature autres nominations telles : synthèse

<sup>131</sup> Schmidtchen, P. P. "Bioorganic Chemistry: Models and Applications"; Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000.

<sup>132</sup> H. Debus, *Ann.* **1858**, *107*, 204.

<sup>133</sup> (a) B. Radziszewski, *Ber.* **1882**, *15*, 1493; (b) B. Radziszewski, *Ber.* **1882**, *15*, 2706; (c) B. Radziszewski, *Ber.* **1883**, *16*, 487; (d) B. Radziszewski, *Ber.* **1883**, *16*, 747.

<sup>134</sup> E. Weidenhagen, *Ber.* **1935**, *68*, 1953; (b) E. Weidenhagen, *Ber.* **1937**, *70*, 570 .

<sup>135</sup>(a) H.J. Breslin, T.A. Miskowski, B.M. Rafferty, S.V. Coutinho, J.M. Palmer, N.H. Wallace, C.R. Schneider, E.S. Kimball, S.P.; Zhang, J. Li, R.W. Colburn, D.J. Stone, R.P. Martinez, W. He, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 5009.; (b) J.J. Baldwin, E.L. Engelhardt, R. Hirschmann, G.F. Lundell, G.S. Ponticello, C.T. Ludden, C.S. Sweet.; A.

de Weidenhagen (*Curtis et coll.*)<sup>136</sup> ou de Debus-Radziszewski (*D.O Tymoshenko*)<sup>137</sup> (schéma 2.1). Cette réaction a lieu entre un composé  $\alpha$ -dicarbonylé, un aldéhyde et de l'ammoniac en milieu alcoolique.<sup>133</sup>

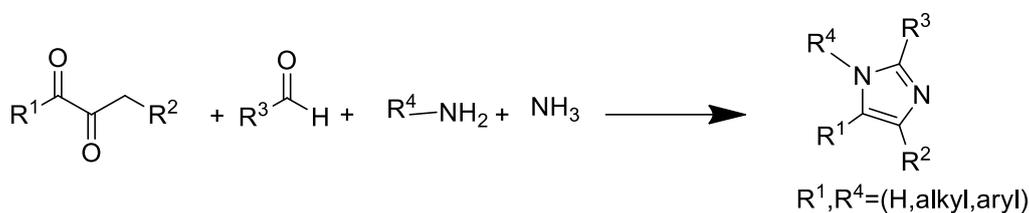


Schéma 2.1

Le mécanisme général proposé pour cette réaction est tout à fait plausible (schéma 2.2). L'ammoniac (ou l'amine primaire) réagit avec le composé  $\alpha$ -dicarbonylé pour former une  $\alpha$ -diimine, qui se condense ensuite avec l'aldéhyde. Il est également possible de former un sous-produit de type oxazole à partir de cette réaction à multi-composants.<sup>138</sup>

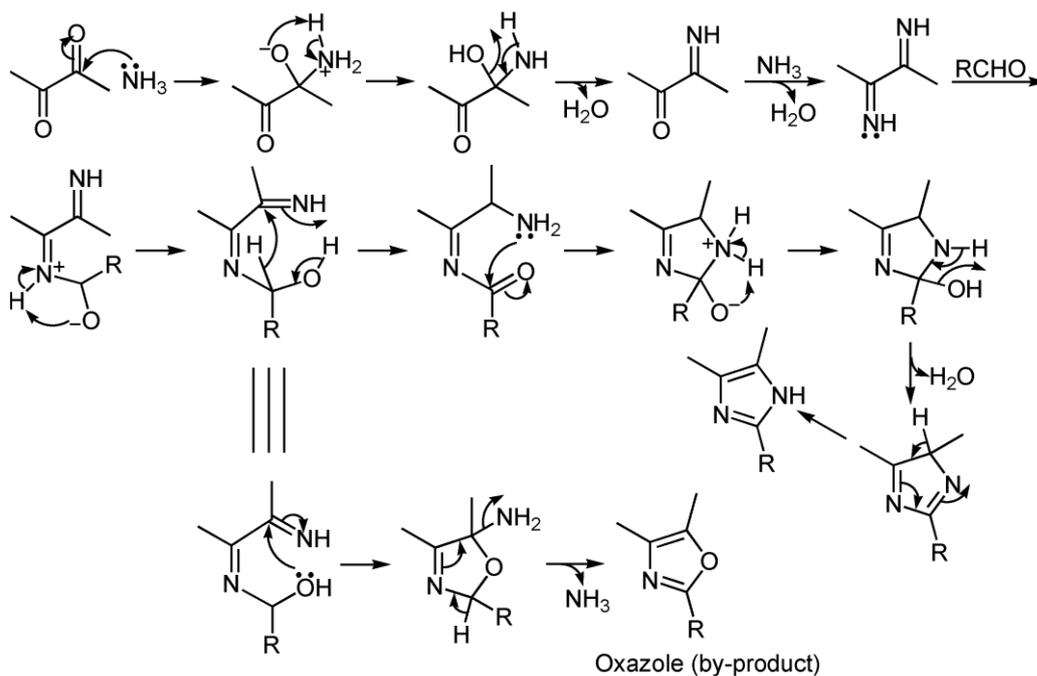


Schéma 2.2

Scriabine, N.N. Share, R. Hall, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 687; (c) D.S. James, P.E. Fanta, *J. Org. Chem.*, **1962**, 28, 390.

<sup>136</sup> (a) N.J. Curtis, R.S. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4038; (b) J.E. Oliver, P.E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1437.

<sup>137</sup> D.O. Tymoshenko, *Arkivoc.* **2005**, viii 1-3.

<sup>138</sup> Z.Wang, "Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents"; Ed. John Wiley & Sons, **2009**.

Cette réaction a été améliorée par *E. Weidenhagen* qui a utilisé l' $\alpha$ -acétoacétone, l'acétate cuivrique et l'ammoniac pour donner des dérivés de l'imidazole avec un rendement de 60%.<sup>134,139</sup>

La réaction de *Radziszewski* a été aussi modifiée par la suite, l'acétate d'ammonium ou de carbonate d'ammonium ont été utilisés comme source d'ammoniac pour donner des imidazoles avec des rendements nettement améliorés.<sup>140</sup> Ce protocole a été récemment réalisé sous irradiation par micro-ondes.<sup>141</sup>

Une variété de composés  $\alpha$ -dicarbonylés, y compris le glyoxal,<sup>142</sup> le pyruvaldéhyde,<sup>143</sup> les porphyrin-2,3-diones<sup>144</sup> ou le benzyle<sup>133a</sup> ont été également utilisés avec succès dans la synthèse des dérivés de l'imidazole. Il est intéressant de noter que le remplacement de l'ammoniac par une amine primaire entraîne la formation de dérivé d'imidazole substitué en position 1.<sup>145</sup>

## II. Intérêt des dérivés de l'imidazole : quelques exemples

Le noyau imidazole entre dans la constitution de plusieurs médicaments tels que des anti-protozoaires, anticancéreux, antiviral, inhibiteur d'activité enzymatiques, H<sub>2</sub>-Antagonisme,  $\alpha$ -Adrénérique agoniste et  $\beta$ -bloquant, anticonvulsif, antibactérien à large spectre et antifongiques,<sup>146</sup> anti-inflammatoire,<sup>147</sup> antagoniste de l'histamine-H<sub>3</sub>,<sup>148</sup>

<sup>139</sup> R. Weidenhagen, H. Rienacker, *Ber.* **1939**, 72, 57; (b) R. Weidenhagen, H. Wegner, *Ber.* **1938**, 71, 2124. (c) R. Weidenhagen, U. Weeden, *Ber.*, **1938**, 71, 2347; (c) R. Weidenhagen, H. Wegner, *Ber.* **1937**, 70, 2309; (d) R. Weidenhagen, *Ber.* **1936**, 69, 2263; (e) R. Weidenhagen, R. Herrmann, *Ber.* **1935**, 68, 2205; (f) R. Weidenhagen, R. Herrmann, *Angew. Chem.* **1935**, 48, 596.

<sup>140</sup> (a) E.A. Steck, A.R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 452; (b) D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling, *J. Org. Chem.*, **1937**, 2, 319.

<sup>141</sup> (a) S.E. Wolkenberg, D.D. Wisnoski, W.H. Leister, Y. Wang, Z.J. Zhao, C.W. Lindsley, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1453; (b) J.J. Baldwin, M.E. Christy, G.H. Denny, C.N. Habecker, M.B. Freedman, P.A. Lyle, G.S. Ponticello, S.L. Varga, D.M. Gross, C.S. Sweet, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1065.

<sup>142</sup> J.J. Baldwin, E.L. Engelhardt, R. Hirschmann, G.F. Lundell, G.S. Ponticello, C.T. Ludden, C.S. Sweet, A. Scriabine, N.N. Share, R. Hall, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 687.

<sup>143</sup> J.E. Oliver, P.E. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1437.

<sup>144</sup> M.J. Crossley, J.A. McDonald, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2429

<sup>145</sup> K. Hofmann, "Imidazole and Its Derivatives"; Part I, Interscience Publishers, New York, **1953**.

<sup>146</sup> (a) B. Lakshmanan, P.M. Mazumder, D. Sasmal, G. Swastika, *Acta Pharm.* **2011**, 64, 227-236; (b) L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, E.B. Udrenaite, V.K. Dauksas, *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 353-355.

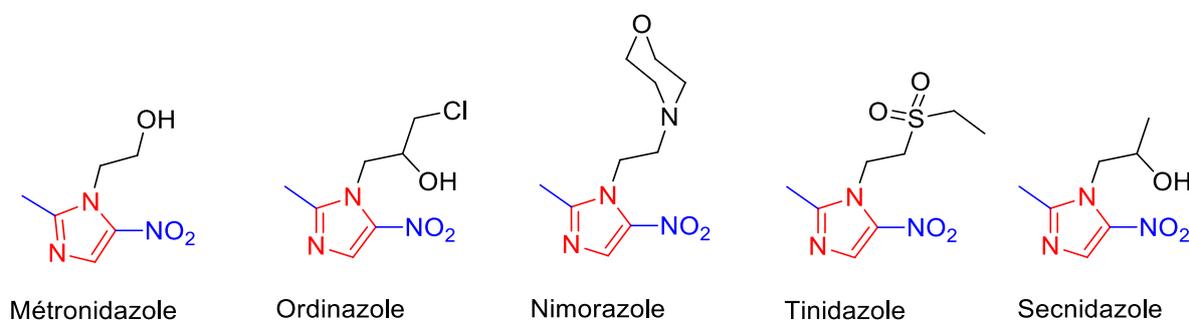
<sup>147</sup> L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, E.B. Udrenaite, V.K. Dauksas, *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 353-355.

<sup>148</sup> S. Grassmann, B. Sadek, X. Ligneau, S. Elz, C.R. Ganellin, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, H. Stark, W. Schunack, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, 15, 367-378.

antioxydant,<sup>149</sup> gastro-protecteur,<sup>150</sup> anti-tumoral et antiparasitaire.<sup>151</sup> Nous reporterons dans ce qui suit quelques exemples de composés comportant un noyau imidazole à activité biologique démontrée.

## II.1 Activité antibiotique :

L'un des exemples de molécules antibactériennes à base d'imidazole présentement commercialisé est le 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) éthanol qui a été mis sur le marché sous le nom Métronidazole ® (figure 2.5).<sup>152</sup> C'est un antibiotique peu coûteux qui appartient à la classe des nitroimidazoles. Il est utilisé pour le traitement de certains types d'infections dues à des bactéries anaérobies et à des protozoaires. Ce médicament est plus populaire que ses analogues : Ordinazole, Nimorazole, Tinidazole et Secnidazole (figure 2.5).<sup>153</sup>



**Figure 2.5 :** Quelques antibiotiques à base d imidazole

Récemment, des dérivés de 4,5-diaryl-1*H*-imidazole ont été identifiés en tant que classe à effet antibiotique (antimicrobien) contre des bactéries, des levures et même des champignons. Le 4,5-bis(3,5-dichlorophényl)-2-trifluorométhyl-1*H*-imidazole par exemple (figure 2.6), a prouvé son efficacité contre les bactéries à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécicilline.<sup>154</sup>

<sup>149</sup> B. Can-Eke, M.O. Puskullu, E. Buyukbingol, M.Iscan, *Chem-Biol. Interactions*. **1998**, 113, 65-77.

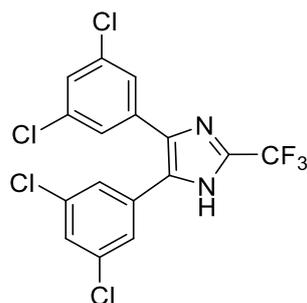
<sup>150</sup> R. Sevak, A. Paul, S. Goswami, D. Santini, *Pharmacol. Res*. **2002**, 46, 351-356

<sup>151</sup> (a) T.M. Williams, *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1998**, 8, 553-569; (b) W. Shen, S. Fakhourly, G. Donner, K. Henry, J. Lee, H. Zhang, J. Cohen, R. Warner, B. Saeed, S. Cherian, S. Tahir, P. Kovar, J. Bauch, S.C. Ng, K. Marsh, H. Sham, S. Rosenberg, *Biorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, 9, 703-708.

<sup>152</sup> M. Rabùlle, N.H. Spliid, *Chemosphere*. **2000**, 40, 715-722.

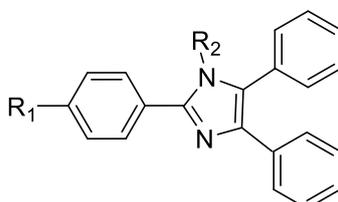
<sup>153</sup> (a) J.L. Cai, Y.H. Lu, L.L. Gan, Y.Y. Zhang, C.H. Zhou, *Chin. J. Antibiot*. **2009**, 34, 454-462; (b) X.L. Wang, K. Wan, C.H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem*, **2010**, 45, 4631-4639; (c) S.L. Zhang, J.J. Chang, G.L.V. Damu, B. Fang, X.D. Zhou, R.X. Geng, C.H. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, 23, 1008-1012.

<sup>154</sup> F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*. **2007**, 63, 4571-4624.



**Figure 2.6 :** 4,5-bis(3,5-dichlorophényl)-2-trifluorométhyl-1*H*-imidazole

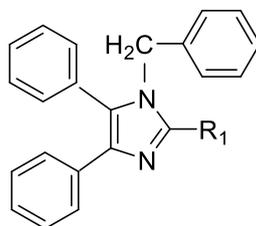
Abhishek et coll. ont synthétisé les dérivés de 2-substitué-4,5-diphényl-N-alkyle imidazole (figure 2.7) et ont évalué l'activité antibactérienne *in vitro* contre des souches bactériennes telles que *E. coli*, *B. subtilis* et *S. aureus*.<sup>155</sup>



**Figure 2.7 :** 2-substitué-4,5-diphényl-N-alkyle imidazole

## II.2 Activité analgésique.

Quelques dérivés du 1-benzyl-2-substitué-4,5-diphényl-1*H*-imidazole (figure 2.8) ont été synthétisés par une réaction de *N*-alkylation de composés d'imidazole précurseurs, en utilisant du chlorure de benzyle en présence d'hydrure de sodium. Ces composés ont montré une activité analgésique à une dose de 100 mg/kg chez les souris, quasiment équivalente à celle de la morphine dosée à 1 mg/kg. Aucune toxicité n'a été observée pour tous les composés synthétisés.<sup>156</sup>



**Figure 2.8 :** 1-benzyl-2-substitué-4,5-diphényl-1*H*-imidazole

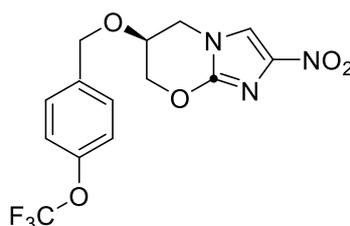
<sup>155</sup> A.K. Jain, V. Ravichandran, M. Sisodiyal, R.K. Agrawal, *Asian Pacific J. Trop. Med.* **2010**, 471-474.

<sup>156</sup> U. Ucucu, N.G. Karaburun, I. Isikdag, *Il Farmaco*. **2001**, 56, 285-290.

### II.3 Activité antituberculeuse.

La tuberculose dont la bactérie responsable est la *Mycobactérium tuberculosis*, reste une maladie très grave. Son contrôle semble impossible, cela est dû d'une part au développement de la multi résistance aux agents antituberculeux communément utilisés, et d'autre à la pénurie de nouvelles classes de médicaments antituberculeux.<sup>157</sup> Ces facteurs ont fait de la tuberculose, la deuxième principale cause de mortalité due aux maladies infectieuses après le VIH/Sida. Récemment l'organisation mondiale de la santé (OMS) a signalé que le chiffre global des décès par maladies infectieuses est de dix-sept millions, dont la tuberculose représente environ 20%.<sup>158</sup>

Dans ce contexte, quelques travaux ont été axés sur la préparation de dérivés de nitroimidazole. Le nitroimidazopyrane, par exemple (figure 2.9), est un agent qui a prouvé son efficacité antituberculeuse, et il est actuellement à un stade avancé des tests cliniques pour le traitement de la TB.<sup>159</sup>



**Figure 2.9** : Nitroimidazopyrane

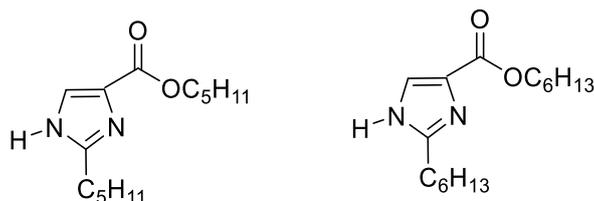
*P. Gupta, S. Hameed et R. Jain*,<sup>160</sup> ont synthétisés puis évalué l'activité antituberculeuse de dérivés de l'acide 1*H*-imidazole-4-carboxylique substitué et de l'acide 3-(2-alkyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propionique (figure 2.10), contre les souches de *M. tuberculosis* résistantes aux médicaments. Il a été trouvé que les composés ci-dessous ont montré une inhibition de 90% à une concentration inférieure à 6.25 µg/ml.

<sup>157</sup>(a) D.B. Young, *Nature*. **1998**, 393, 515-516; (b) L.A. Mitscher, W. Baker, *Med. Res. Rev.* **1998**, 98, 363-374; (c) E. Manoharam, .R. John, K.A. Joseph, K.S. Jacob, *Ind. J. Tub.* **2001**, 8, 77-80.

<sup>158</sup>S.H.E. Kaufmann, *Nature Rev. Immun.* **2001**, 1, 20-30.

<sup>159</sup>C.K. Stover, P. Warrenner, D.R. van Devante, T.M. Sherman-Arain, M.H. Langhorne, S.W. Anderson, *Nature*, **2000**, 405, 962-966.

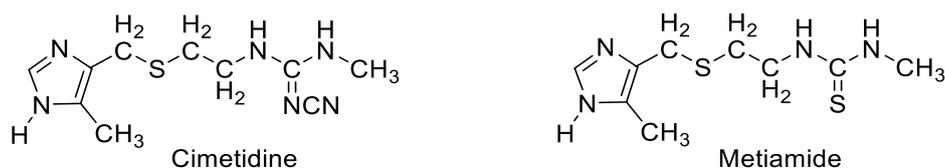
<sup>160</sup>P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 805-814



**Figure 2.10** : Dérivés de l'acide 2-alkyl-1*H*-imidazole-4-carboxylique

#### II.4 Activité antihistaminique.

La Cimétidine et la Métiamide (figure 2.11) sont des molécules comportant comme structure de base un noyau imidazole. Commercialisées sous les mêmes noms, elles sont considérées comme des antagonistes du récepteur de l'histamine H<sub>2</sub>, autrement dit des molécules antihistaminiques.<sup>161</sup> Ces antagonistes sont de puissants inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, par conséquent, ils réduisent la douleur et la consommation d'antiacides chez les patients présentant des ulcères duodénaux actifs. La Métiamide a été le premier antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> actifs par voie orale, sauf que plus tard il a été découvert qu'il peut induire une dépression de la moelle osseuse chez l'être humain, réaction indésirable que l'on pense être due à la fraction thiourée présente dans la molécule de Métiamide plutôt qu'au blocage des récepteurs H<sub>2</sub> eux-mêmes. Dans la Cimétidine, la fraction thiourée a été remplacée par un groupe cyanoguanidine, aucune dépression de la moelle osseuse n'a été rapportée.<sup>162</sup>



**Figure 2.11** : Quelques dérivés antihistaminiques

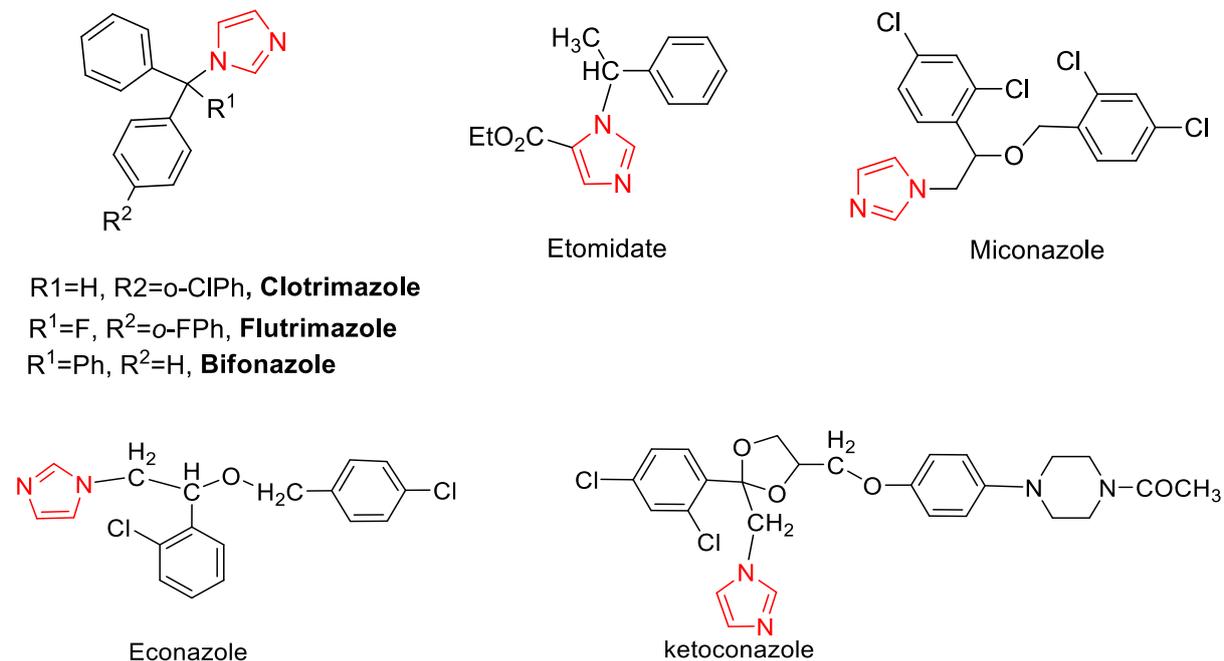
#### II.5 Activité antifongique.

Le Clotrimazole, l'Econazole, le Kétoconazole et le Miconazole (figure 2.12) sont largement utilisés comme médicaments antifongiques topiques, et dans le traitement des

<sup>161</sup>G.J. Durant, J.C. Emmett, C.R. Ganellin, P.D. Miles, H.D. Parsons, G.R. Prain, *J. Med.Chem.* **1977**, 20.

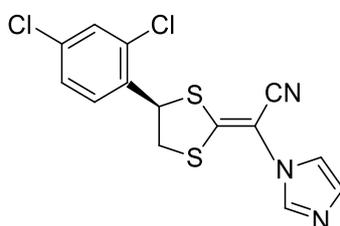
<sup>162</sup>G. Bodemar A. Walan, *the lancet*, **1976**

infections dermatologiques. Le Kétoconazole, le plus récent et le plus puissant de ces médicaments, est administré par voie orale.<sup>163</sup>



**Figure 2.12 :** Quelques dérivés antifongiques

L'imidazole exerce une fonction antifongique par inhibition de l'enzyme 14-*alpha* déméthylase dépendant de cytochrome P-450-3-1. D'origine parasitaire, cet enzyme intervient dans la synthèse de l'ergostérol, essentiel dans l'intégrité de la membrane de ces agents fongiques.<sup>164</sup> Le Luliconazole, de formule chimique de (*R*)-(*E*)-[4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-dithiolan-2-ylidène]-1-imidazolylacétonitrile (figure 2.13), est un composé antifongique optiquement actif utilisé cliniquement pour le traitement topique de la dermatophytose et de la candidose cutanée ainsi que la malassézirose.<sup>165</sup>



**Figure 2.13 :** Composé antifongique optiquement actif

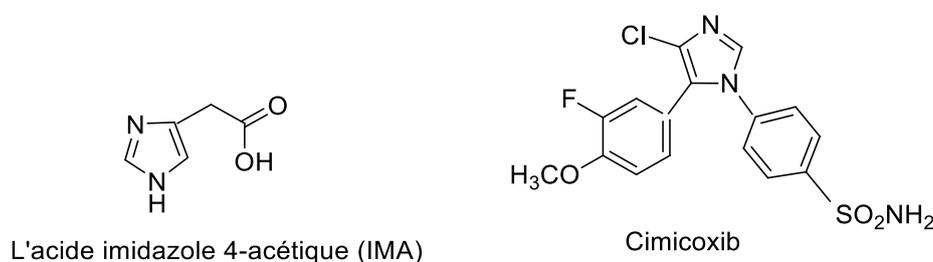
<sup>163</sup> S.R. El-Shabouri, K.M. Emara, P.Y. Khashaba, A.M.Mohamed, *Analytical Letters*.**1998**, 31, 1367-1385.

<sup>164</sup>D. Feldman, *Endocr. Rev.* **1986**, 7, 409-420.

<sup>165</sup>K. Uchida, Y. Nishiyama, H. Yamaguchi, In vitro antifungal activity of luliconazole (NND-502).A novel imidazole antifungal agent". Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. **2004**.

## II.6 Activité anti-inflammatoire et régulation de la pression artérielle

Quelques dérivés d'imidazole sont présents naturellement dans le corps humain et dans les systèmes les plus sensibles. Par exemple, l'acide imidazole 4-acétique (IMA) (figure 2.14) est un métabolite naturellement présent dans le cerveau, il joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle.<sup>166</sup> Le processus inflammatoire ou la réponse inflammatoire est une réaction qui fait intervenir différents produits chimiques et biologiques, y compris les enzymes pro-inflammatoires tels que la cyclooxygénase (COX). Cette dernière est une enzyme pro-inflammatoire-clé qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG). La *Cyclooxygénase* existe en deux formes isomères. La *cyclooxygénase-1* (COX-1) est une fonction de l'homéostasie de transformation enzymatique constitutive, tandis que la *cyclooxygénase-2* (COX-2) est inductible et connue comme une forme majeure présente dans les lésions inflammatoires. Le Cimicoxib (CX) (figure 2.14) est un inhibiteur hautement sélectif de la COX-2 qui présente des activités anti-inflammatoires et analgésiques. Après des essais cliniques qui ont confirmé son efficacité comme un agent anti-inflammatoire et analgésique humains, le CX a été lancé sur le marché vétérinaire,<sup>167</sup> la plupart des espèces animales étant plus sensibles que l'Homme aux effets secondaires gastro-intestinaux des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs).<sup>168</sup>



**Figure 2.14 :** dérivé anti-inflammatoires et régulateur de la tension artérielle

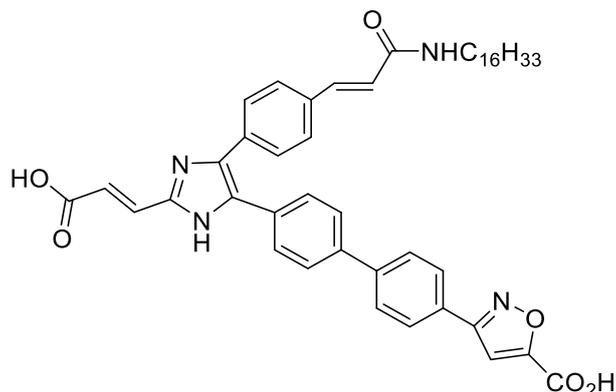
D.H. Slee et *coll.* ont montré que le composé représenté dans la figure 2.16, possède une bonne activité dans les tests d'adhésion cellulaire P- et E-Sélectine et une efficacité *in vivo*. Cette

<sup>166</sup> G.T unnicliff, *General Pharmacology: the vascular system*. **1998**, 31, 503–509.

<sup>167</sup>(a) I.U.Emmerich, *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere – Heimtiere*. **2012**,40,351–362; (b) M.Giorgi, *Clinical and experimental Pharmacology*. **2012**, 2.

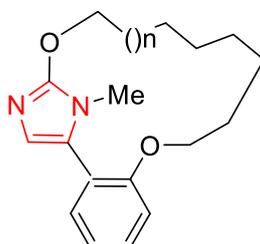
<sup>168</sup> M.S. Bergh, S.C. Budsberg. *J. Vet. Intern. Med.* **2005**, 633-643.

molécule est considérée comme le première antagoniste de la Sélectine non glucidique et elle peut être considérée comme médicament-candidat pour le traitement de l'inflammation.<sup>169</sup>



**Figure 2.15 :** Un antagoniste de la Sélectine non glucidique

Dans le même contexte, toute une série de nouveaux macrocycles basés sur le 5-arylimidazole (figure 2.18), ont été préparés et ont montré une activité de liaison significative vers le récepteur adénosine (h) A3A, le récepteur dopamine D1 (h), le canal Cl (GABA-gated), et le transporteur de la choline (h) CHT1. Ces récepteurs sont des acteurs importants dans le système nerveux central et par conséquent pourraient jouer un rôle majeur dans le traitement de divers troubles neurologiques et inflammatoires.<sup>170</sup>



**Figure 2.16 :** Un récepteur biologique ( SNC)

Toute une série de 1,5-diarylimidazoles (figure 2.18) ont été synthétisés par *H. Che* et *coll.* Certains de ces composés ont montré une puissance d'activité inhibitrice et une haute sélectivité envers l'enzyme humaine *cyclo-oxygénase-2*.<sup>171</sup>

<sup>169</sup> D.H. Slee, S.J. Romano, J. Yu, T.N. Nguyen, J.K. John, N.K. Raheja, F.U. Axe, T.K. Jones, W.C. Ripka, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2094-2107.

<sup>170</sup> P. Nshimyumukiza, E. van Den Berge, B. Delest, T. Mijatovic, R. Kiss, J. Marchand-Brynaert, R. Robiette, *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 4515-4520.

<sup>171</sup> H. Che, T. N. Tuyen, H.P. Kim, H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4035-4037.

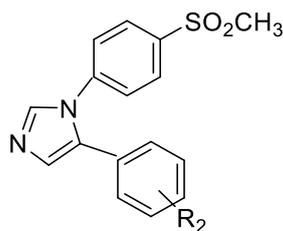


Figure 2.17 : Dérivé 1,5-diarylimidazole

### III. Réactivité du noyau imidazole

#### III.1 Réaction avec les acides et les bases

Du fait que l'imidazole est un composé amphotère et que son caractère acide est plus fort que celui basique, l'utilisation de bases fortes en solution aqueuse tel que NaOH/H<sub>2</sub>O, ou EtONa/EtOH ou NaH/DMF fournit des sels alcalins. (schéma 2.3).<sup>172</sup>

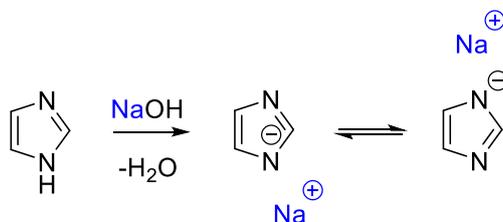


Schéma 2.3

Ces sels résultant peuvent réagir avec les agents électrophiles de type RCO<sup>+</sup> ou R<sup>+</sup> pour conduire à une *N*-acylation ou une *N*-alkylation.

L'imidazole peut également réagir avec les acides forts, par protonation de l'azote en position 3. L'ion imidazolium qui en résulte a une forme cristalline stable et une structure symétrique, facilement observable en RMN <sup>1</sup>H.<sup>173</sup>

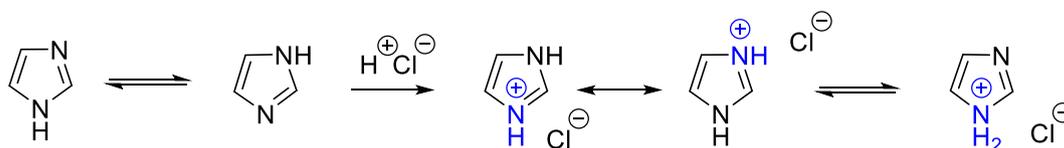


Schéma 2.4

<sup>172</sup> C.L. Hessay, "Advances in Molten Salt Chemistry: Room Temperature molten Salts Systems", Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1983, Vol. 5, pp.185-230.

<sup>173</sup> T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, "The Chemistry of Heterocycles, Structure, Reactions, Syntheses, and Applications"; 2<sup>nd</sup> ed.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p.165-170.

### III.2 La *N*-alkylation

Le noyau imidazole contient deux atomes d'azotes, l'alkylation peut conduire à un mélange de deux sels, le 1-alkylimidazolium et le 1,3-dialkylimidazolium<sup>174</sup>. L'ajout d'un équivalent d'halogénure d'alkyle produit le *N*-alkyl imidazole, la présence d'un autre équivalent suffit pour que le *N*-alkyl imidazole réagisse après une déprotonation, pour donner un sel d'imidazolium. L'irradiation micro-onde rend ce processus plus rapide (schéma).<sup>175</sup>

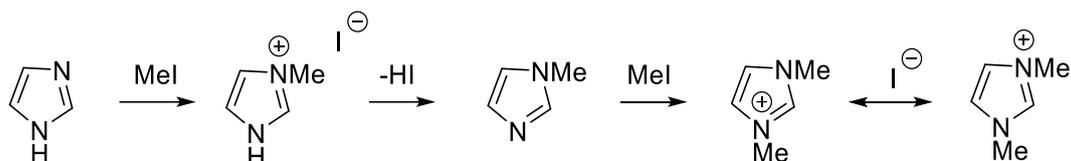


Schéma 2.5

Plusieurs méthodes ont été appliquées pour que la *N*-alkylation se fasse de façon univoque sans formation du produit secondaire, le 1,3-dialkyl imidazolium. L'utilisation d'une quantité contrôlée de l'agent alkylant, en présence d'une base forte ou encore l'utilisation d'un sel alcalin de l'imidazole anhydre, dans un solvant organique comme l'acétone, l'acétonitrile ou le diméthylsulfoxyde.<sup>176</sup>

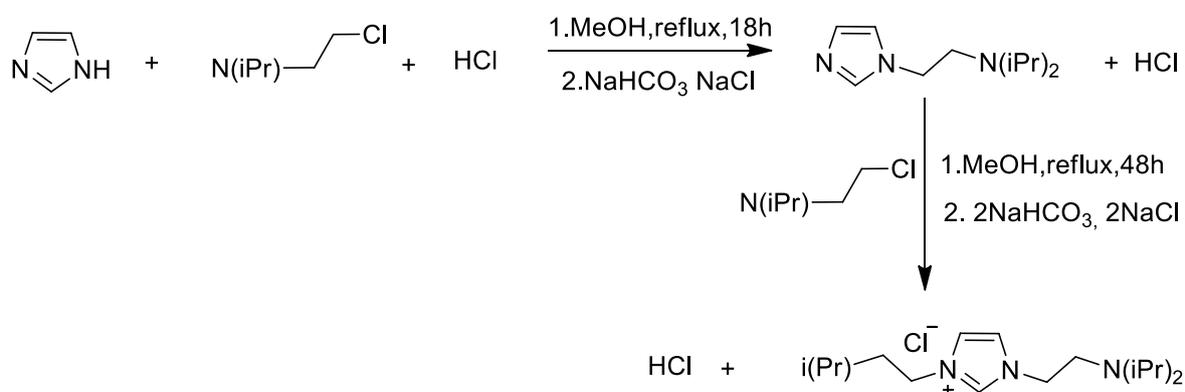


Schéma 2.6

L'un des exemples les plus intéressants qui introduit une certaine sélectivité est la *N*-méthylation de 4(5)-nitroimidazole en présence de diméthylsulfate. On peut orienter la réaction

<sup>174</sup> G. Pattenden, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 607.

<sup>175</sup> D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskt, *Heterocycles*, **1997**, 45, 715.

<sup>176</sup> C. Topf, C. Hirtenlehner, U. Monkowius *J. Organometal. Chem.* **2011**, 3274-3278.

vers le 1-méthyl-5-nitroimidazole ou le 1-méthyl-4-nitroimidazole en présence ou en absence de la base (schéma 2.7).<sup>177</sup>

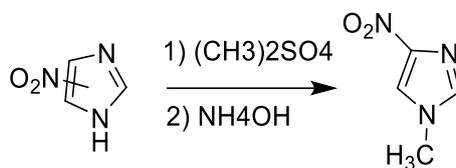


Schéma 2.7

### III.3 La N-acylation

L'acylation de l'imidazole mène au *N*-acylimidazole, après ajout de 2 équivalents de l'imidazole à un équivalent d'agent d'acylant. Un équivalent de l'imidazole donne le sel de *N*-acylimidazolium, l'autre équivalent produit l'acyle (schéma 2.8).

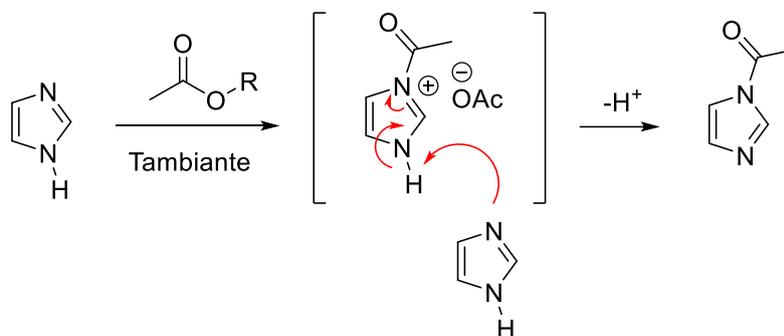


Schéma 2.8

L'acylation de *Friedel et Crafts* ne marche pas avec les imidazoles, car le catalyseur, en général un acide de *Lewis*, réagit avec les atomes d'azote basiques.<sup>178</sup> En utilisant la zéolite Na-Y à haute température (520°C), l'acylation du noyau imidazole aura lieu sur le squelette carboné.<sup>179</sup>

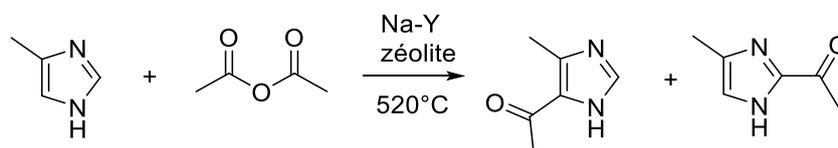


Schéma 2.9

<sup>177</sup>(a) C.E. Hazeldine, F.L. Pyman, J. Winchester, *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 1431; (b) W.G. Forsyth, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 573.

<sup>178</sup>(a) M. Caplow, W.P. Jencks, *Biochem.* **1962**, 1, 883; (b) G.S. Reddy, L. Mandell, J.H. Goldstein, *Chem. Soc.* **1963**, 1414.

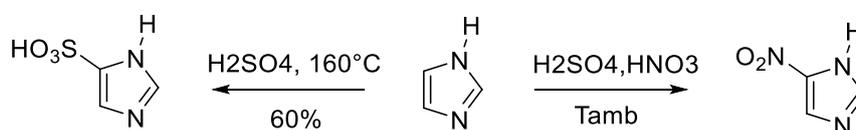
<sup>179</sup> R. Stroh, R. Seydel, W. Hahn, "Neuere Methoden der Preparativ Organischen Chemie"; Ed. Foerst, W. Eds.; Verlag-chemie, Weinheim **1960**, vol. 2, pp.231.

### III.4 Nitration et sulfonation

La réaction de nitration de l'imidazole ne date pas d'aujourd'hui, elle a été décrite depuis 1919 par *R. G. Fargher* et *F. L. Pyman*.<sup>180</sup>

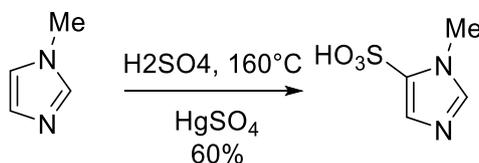
Le 4(5)-nitroimidazole peut être obtenu à température ambiante par la réaction de l'imidazole avec l'acide nitrique concentré à la présence de 1% d'oléum ou autrement, par la réaction de l'acide nitrique en présence de l'acide sulfurique à 160°C. Les deux méthodes donnent de bons rendements (90%).<sup>181</sup>

L'utilisation de l'oléum seul à 160°C conduit au composé sulfoné,<sup>182</sup> comme illustré dans le schéma suivant :



**Schéma 2.10**

*R. G. Fargher* et *F. L. Pyman* ont montré également que seules les deux positions 4 et 5 du noyau imidazole peuvent être substituées par un groupement nitro.<sup>180</sup> La position 2, même si dans le cas où les positions 4 et 5 sont occupées, ne subit de nitration dans des conditions similaires, par conséquent on peut conclure que le 4,5-disubstitué résiste à la nitration. De même, la sulfonation de l'imidazole n'affecte que les positions 4 et 5 en utilisant l'acide sulfurique à haute température. Par contre le 1-méthylimidazole peut être sulfoné en position 5 en présence de catalyseur comme le sulfate de mercure II (schéma 2.11).



**Schéma 2.11**

Les réactions de nitration et de sulfonation sont lentes, cela est dû à la formation d'un ion imidazolium, par conséquent la réactivité de l'hétérocycle change, il devient moins réactif

<sup>180</sup> R.G. Fargher, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1919**, 217-260.

<sup>181</sup> M.W. Austin, J.R. Blackborow, J.H. Ridd, B.V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1051.

<sup>182</sup> G.R. Barnes, Pyman, F. L. *Chem. Soc.* **1927**, 2711.

que dans son état initial. L'obtention du dérivé nitré nécessite un traitement par la soude en raison de la formation de l'ion imidazolium. Une seconde nitration peut avoir lieu en position 5(4). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

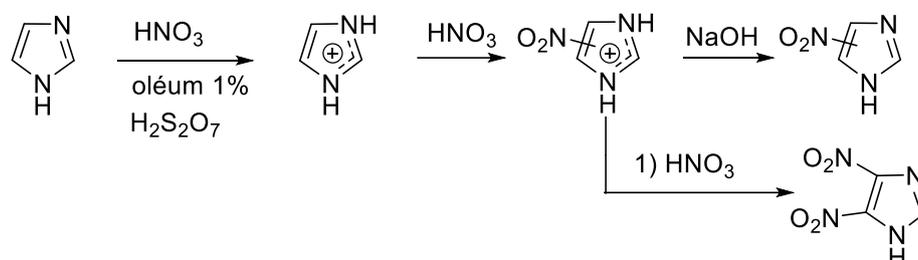


Schéma 2.12

La réaction de nitration donne en équilibre prototropique entre les 2 formes tautomères (figure 2.13), réaction qui a été largement étudiée par *B. Grimison et Coll.* et par *E. Laviron*.<sup>183</sup>

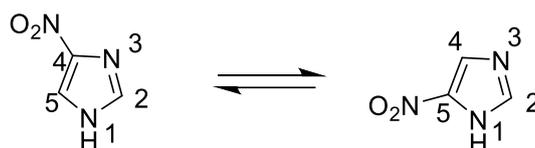


Figure 2.18 : formes tautomères du nitroimidazole

La nitration de 1-alkylimidazoles ou de dérivés d'imidazole 1,2-disubstitués fournit, dans des conditions similaires, un mélange de 4 et de 5-nitroimidazole.<sup>184</sup> Cela reste valable quelque soit la taille ou la nature des substituants portés par l'azote,<sup>185</sup> ou par le carbone en position 2.<sup>186</sup>

### III.5 La réaction de bromation.

Les imidazoles<sup>187</sup> et les 1-alkylimidazoles,<sup>188</sup> sont bromés avec une facilité remarquable dans toutes les positions libres de l'hétérocycle. Le 4(5)-bromoimidazole peut être obtenu par

<sup>183</sup> (a) B. Grimson, J. H. Ridd, B. V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352. (b) E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2840.

<sup>184</sup> K. Krowicki, J.W. Lown, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3493-3501.

<sup>185</sup> Y. Takeuchi, Y.J.C. Teh, K.L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3565-3570.

<sup>186</sup> (a) K. Butler, H.L. Howers, J.E. Lynch, D.K. Pirie, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 891-897; (b) A. Shafiee, N. Rastkary, A. Foroumadi, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 607-610.

<sup>187</sup> (a) I.E. Balaban, F.L. Pyman, *Chem. Soc.* **1922**, 947; (b) K.E. Stensio, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta Scand.* **1973**, 27, 2179.

<sup>188</sup> J.F. O'Connell, J. Parquette, W.E. Yelle, W. Wang, H. Rapoport, *Synthesis*, **1988**, 767.

réduction du tribromoimidazole,<sup>189</sup> ou par addition du 4,4-dibromocyclohexa-2,5-diène.<sup>190</sup> La substitution s'effectue, en milieu acide acétique et en présence d'acétate de sodium. Le dibrome réagit rapidement sur l'imidazole et ses dérivés 1-méthylés, sur tous les carbones du cycle. L'action d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du 4(5)-bromoimidazole. De même, l'action du brome dans le diméthylformamide (DMF) en présence de carbonate de potassium, donne un résultat analogue.

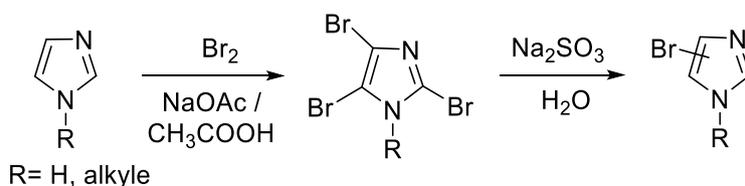


Schéma 2.13

### III.6 La chloration.

L'utilisation du dichlore pour la chloration directe de l'imidazole n'est pas décrite dans la littérature. Lors de la chloration avec l'acide hypochlorique (ClOH), un mélange de 2-chloroimidazole et d'imidazol-2-one est obtenu (voie(a)).<sup>191</sup> On obtient le même mélange avec le NO<sub>2</sub>Cl avec la formation d'un troisième adduit qui est le 2-nitroimidazole (voie(b)).<sup>192</sup> En revanche, l'action du NaNO<sub>2</sub> dans un mélange HCl/H<sub>2</sub>O sur le 2-aminoimidazole, dans les conditions adéquates, donne le 2-chloroimidazole (voie (c)). Le traitement d'imidazol-2-one avec POCl<sub>3</sub> ou PCl<sub>5</sub> (voie(d)), conduit également au 2-chloroimidazole.<sup>193</sup> L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma qui suit :

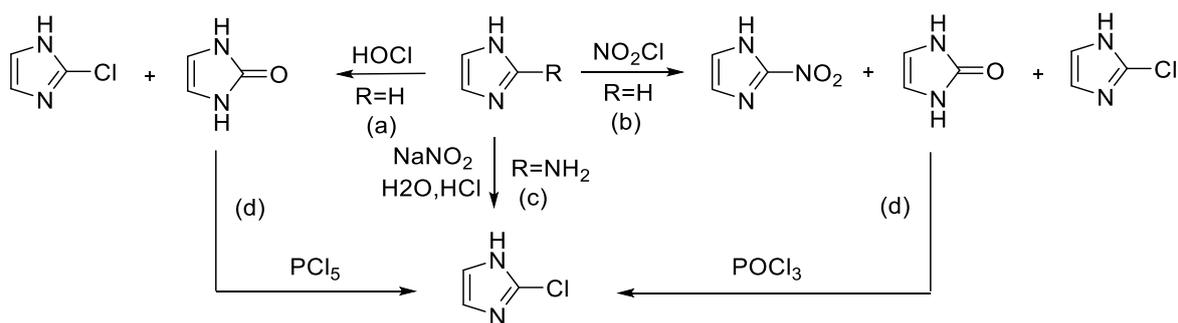


Schéma 2.14

<sup>189</sup> I.E. Balaban, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1924**, 1564.

<sup>190</sup> V. Caio, F. Ciminale, L. Lopez, F. Naso, P.E. Todesco, *Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1972**, 1, 2567.

<sup>191</sup> N.R. Jena, P.S. Kushwaha, P.S. Mishra, *J. Comput. Chem.* **2008**, 29, 98.

<sup>192</sup> R.K. Shukla, P.C. Mishra, *J. Phys. Chem. B.* **2008**, 112, 7925.

<sup>193</sup> (a) Y. Takeuchi, K.L. Kirk, L.A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4240; (b) J.L. Imbach, R. Jacquier, A. Romane, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 451.

### III.7 La réaction d'iodation.

Différents protocoles ont été utilisés pour la synthèse de 2-iodo-1-méthylimidazole. Ils sont similaires à ceux décrits pour la synthèse des 2-halogénoimidazoles.

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, *H. Pauly* et *Coll.* sont les premiers à obtenir des iodoimidazoles.<sup>194</sup> L'iodation de l'imidazole par l'iode moléculaire dans une solution aqueuse de NaOH conduit à la formation successive du 2-iodoimidazole, du 2,4(5)-diiodoimidazole, du 2,4,5-triiodoimidazole et du 1,2,4,5-tétraiodoimidazole (Schéma 2.15). Ces mêmes auteurs ont préparé le 2-iodoimidazole par la réduction du di.iodo et tri.iodoimidazole avec le Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

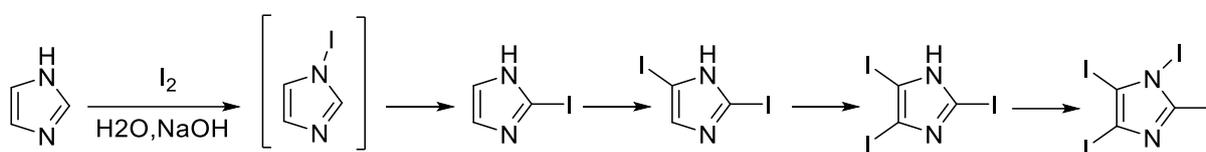


Schéma 2.15

L'iodation du 1-méthylimidazole avec un mélange de I<sub>2</sub> et de HIO<sub>3</sub> conduit à la formation de plusieurs produits iodés : le 4 et 5-iodo-1-méthylimidazole, le 4,5-diiodo-1-méthylimidazole et le 2,4,5-triiodo-1-méthylimidazole. Les isomères du 4(5)-iodo-1-méthylimidazole peuvent être également préparés par une réaction de méthylation du 4(5)-iodoimidazole (Schéma 2.21).<sup>195</sup>

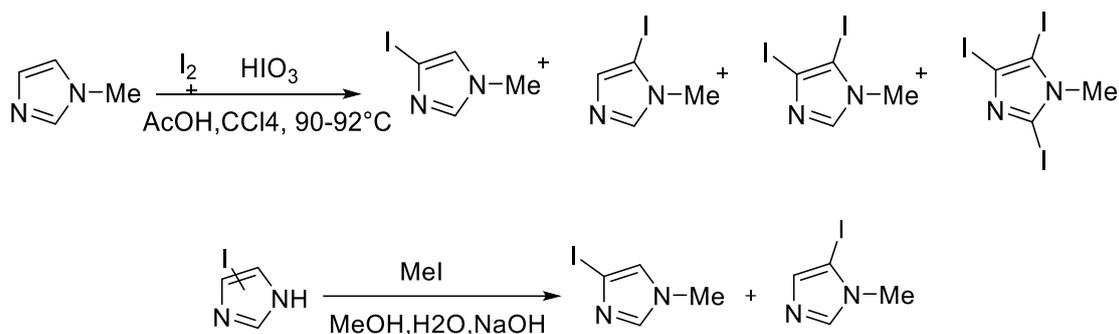
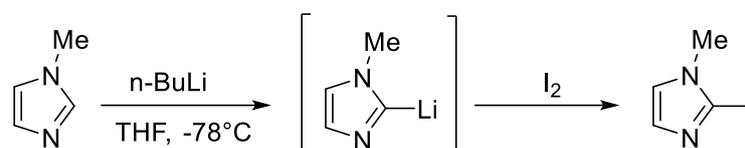


Schéma 2.16

<sup>194</sup> (a) H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.* **1908**, *41*, 3999; (b) H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.* **1910**.

<sup>195</sup> M.S. Shvartsberg, L.N. Bizhan, A.N. Sinyakov, N.R. Myasnikov, *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.* **1979**, 1563.

Une lithiation du 1-méthylimidazole suivie par un traitement de l'intermédiaire 2-lithio-1-méthylimidazole avec l'agent d'halogénéation « I<sub>2</sub> », donne le dérivé iodé en position 2 (Schéma 2.17).<sup>196</sup>



**Schéma 2.17**

Plusieurs études ont montré que la nature et la position de substituants sur le noyau imidazole influence considérablement l'activité pharmacologique.<sup>197</sup> Le rôle des dérivés de l'imidazole dans la découverte de nouveaux médicaments étant bien établi,<sup>198</sup> nous avons adopté une stratégie qui consiste à synthétiser des imidazoles poly-fonctionnalisés par des halogènes et autres, de procéder à leur transformation en sels d'imidazolium, et d'évaluer leurs activités biologiques, une essayant d'établir s'il y a lieu, une relation structure-activité.

#### IV. Résultats et discussion

La méthodologie suivie consiste à préparer quelques intermédiaires-clé, à partir de molécules simples (imidazole, 1-méthylimidazole). Ces matériaux nous permettront d'accéder à des dérivés d'imidazole et autres sels d'imidazolium nouveaux de structures diversifiées et associés à des hétérocycles ou un  $\alpha$ -aminonitrile. Le schéma synthétique général ci-dessous illustre la stratégie adoptée dans la préparation des dérivés 1-méthylimidazole.

<sup>196</sup> M.E. Borai, A.N. Moustafa, M. Anwar, F.I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.* **1981**, *55*, 1659.

<sup>197</sup> (a) D. Sharma, E. Narasimhan, F. Kuma, V. Judge, R. Narang, E. De Clersq, I. Balzarini, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2347-2353; (b) D. Demberelnyamba, K.S. Kim, S. Choi, S.Y. Park, H. Lee, C.J. Kim, I.D. Yoo, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853-857; (c) D.S. Weinstein, W. Liu, K. Ngu, C. Langevine, D.W. Combs, S. Zhuang, C. Chen, C.S. Madsen, T.W. Harper, J.A. Robl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5115-5120.

<sup>198</sup>(a) L.A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.M. Plancher, G. Hartmann, D.W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 314-318; (b) Y. Lu, T. Shi, Y. Wang, H. Yang, X. Yan, X. Luo, H. Jiang, W. Zhu, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854-2862.

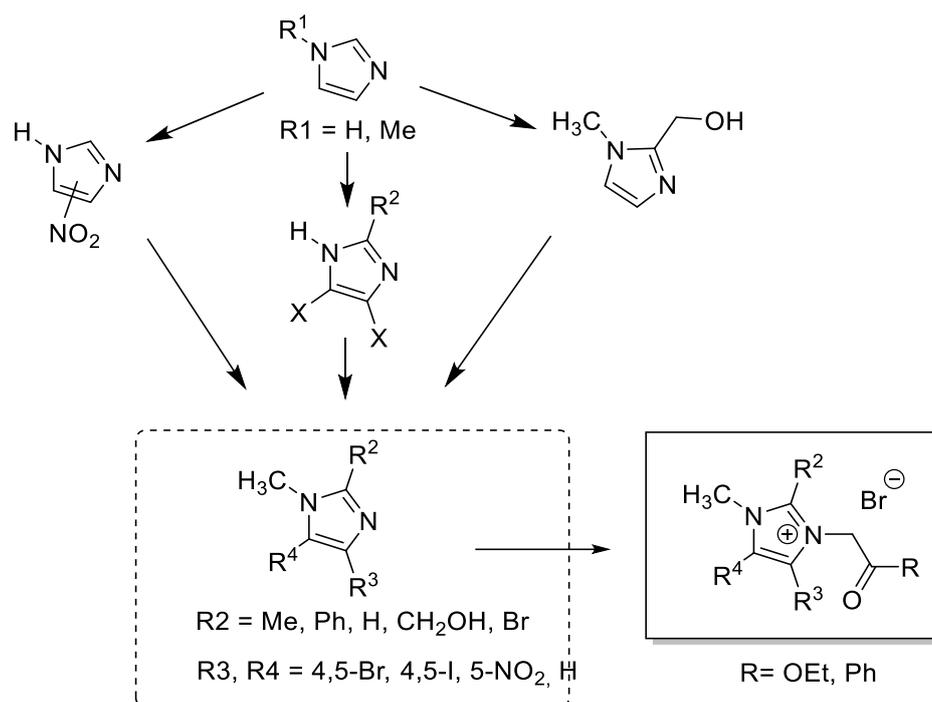


Schéma 2.18: Schéma synthétique général

## IV.1 Fonctionnalisation du noyau imidazole

### IV.1.1 Préparation du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (7).

L'addition du formaldéhyde en large excès au 1-méthylimidazole, constitue une voie d'accès simple et efficace pour l'introduction du groupement hydroxyméthyle en position 2. Le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol est obtenu, suivant la méthode décrite par *P. Vanelle*<sup>199</sup> en une seule étape, par chauffage du 1-méthylimidazole en présence du formaldéhyde aqueux dans le DMSO. Cette réaction conduit au dérivé désiré avec un rendement de 43%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

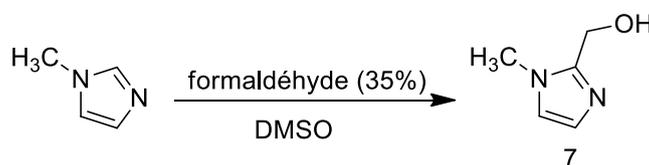


Schéma 2.19

<sup>199</sup> P. Vanelle, «Thèse de Doctorat», Université Aix Marseille III (France), 1987.

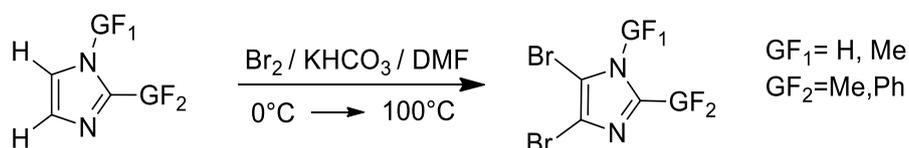
Les résultats spectroscopiques du 2-hydroxyméthyl-1-méthylimidazole sont en bon accord avec la structure proposée. L'étude spectrale de ce composé en RMN  $^1\text{H}$  montre un signal singulet d'intégration 3H à 3.66 ppm attribué aux trois protons du groupement méthyle porté par l'atome d'azote et un autre signal à 4.77 ppm d'intégration 2H sous forme d'un singulet assigné aux protons portés par le carbone porteur du groupement hydroxyle. Les deux protons aromatiques résonnent respectivement à 7.23 ppm et 7.24 ppm sous forme de doublets avec une constante de couplage  $J = 2.0$  Hz.

Le spectre du 2-hydroxyméthyl-1-méthylimidazole en résonance magnétique nucléaire du carbone-13 montre la présence de cinq signaux. Le premier signal qui apparaît à 33.8 ppm est attribué au carbone hybridé  $\text{sp}^3$  lié à l'atome d'azote, le carbone porteur de la fonction hydroxyle résonne à 53.3 ppm, les signaux des deux carbones aromatiques (CH) apparaissent à 117.9 ppm et 123.6 ppm, tandis que le carbone quaternaire hybridé  $\text{sp}$  du cycle aromatique donne un signal correspondant à un déplacement chimique de 145.3 ppm.

On notera sur le spectre infrarouge en particulier, l'existence d'une bande d'absorption vers  $1635.5\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison C=C. Les bandes présentes dans l'intervalle  $[3600-3200]\text{ cm}^{-1}$  peuvent être attribuées aux vibrations de déformation de la liaison O-H et la bande localisée à  $1361.7\text{ cm}^{-1}$  indique une vibration de déformation de celle-ci.

#### IV.1.2 Bromation de l'imidazole.

B. B. Singh et *Coll.*<sup>200</sup> ont élaboré une méthode de monobromation du nitroimidazole activé en utilisant une quantité stœchiométrique du complexe  $\text{Br}_2/\text{DMF}$  en présence du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Cette réaction a été élargie à une série d'imidazoles diversement substituées en position 1 et 2 par M. Bahnous et *Coll.* avec quelques modifications.<sup>201</sup>



**Schéma 2.20**

<sup>200</sup> (a) A. K. S. B. Rao, C. G. Rao, B. B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3240. (b) A. K. S. R. Bhujanga, C. R. Gundu, B. B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3240.

<sup>201</sup> M. Bahnous, «Thèse de Doctorat», Université Mentouri-Constantine (Algérie), **2008**.

Dans ce travail, trois substrats ont été utilisés comme matériaux de base pour cette réaction : le 2-phényl-1*H*-imidazole, le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanol et le 4,5-dibromo-2-méthyl-1*H*-imidazole. En effet, la réaction de bromation s'effectue correctement selon la méthode décrite par M. Bahnous et *Coll* par l'utilisation d'un mélange Br<sub>2</sub>/DMF en présence du KHCO<sub>3</sub>. Dans ce milieu, la bromation se fait en présence de bicarbonate de potassium qui est susceptible de neutraliser l'entité non réactive, le bromohydrate de l'imidazole, dès son apparition dans le milieu réactionnel. La bromation d'imidazole sur les deux positions 4 et 5 nécessite l'utilisation d'un équivalent de brome pour chacune des deux positions. Deux réactions de substitution électrophile sur aromatique interviennent dans le mécanisme général de cette transformation. Cette procédure donne un bon rendement.

#### IV.1.2.1 Bromation du 2-phényl-1*H*-imidazole

La bromation du 2-phényl-1*H*-imidazole est réalisée par un ajout goutte à goutte à 0°C, de deux équivalents de Br<sub>2</sub> sur le 2-phényl-1*H*-imidazole, placé dans un mélange DMF/KHCO<sub>3</sub>, le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 3 jours.<sup>199</sup> Cette réaction conduit au produit désiré avec un rendement de 61%. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

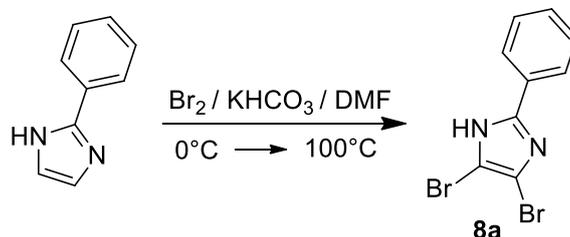


Schéma 2.21

Le produit obtenu est pratiquement pur et il est engagé dans l'étape suivante sans autre forme de purification (pas de dégradation selon la CCM).

L'analyse du spectre du composé **8a** en RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un signal sous forme d'un multiplet entre 7.78 et 7.74 ppm assigné à deux protons aromatiques, le signal d'intégration 3H qui apparaît sous forme d'un multiplet dans l'intervalle [7.40-7.14] ppm, est attribué aux trois protons aromatiques. Le proton porté par l'atome d'azote du noyau imidazole sort à 5.23 ppm.

#### IV.1.2.2 Bromation du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol

Selon la même procédure précédemment décrite, le (4,5-dibromo-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol **8b** est obtenu à partir du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol **7** avec un rendement relativement faible (30%). La réaction est représentée dans le schéma suivant :

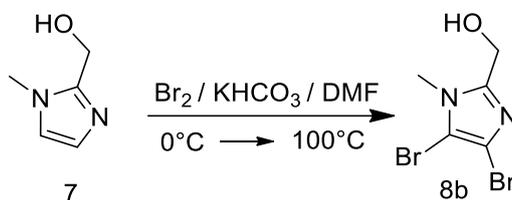


Schéma 2.22

#### IV.1.2.3 Bromation du 2-méthyl-1*H*-imidazole

Le 2-méthyl-1*H*-imidazole est bromé dans des conditions similaires à celles décrites dans les deux réactions précédentes. Le 4,5-dibromo-2-méthyl-1*H*-imidazole **8c** a été obtenu à partir du 2-méthyl-1*H*-imidazole avec un rendement de 36%. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

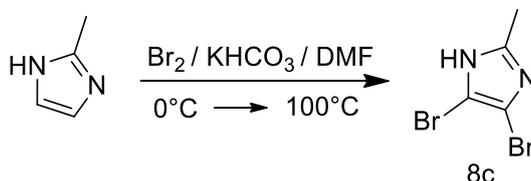


Schéma 2.23

Le suivi de l'évolution de la réaction par CCM montre l'apparition d'une seule et nouvelle tâche, la disparition du produit de départ est observée. Ce dernier est utilisé dans l'étape suivante sans aucune forme de purification.

#### IV.1.3 Iodation du 1-méthylimidazole

Le 4,5-diiodo-2-méthyl-1*H*-imidazole est obtenu par l'action de l'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) dissous dans une solution d'iodure de potassium KI, sur le 2-méthyl-1*H*-imidazole dissous dans une solution de NaOH.<sup>202</sup> Après traitement, le composé diiodé est obtenu avec un rendement de 60%. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

<sup>202</sup> B. Iddon, B.L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**,271

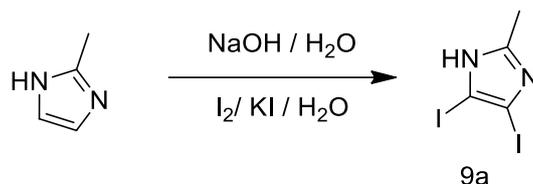


Schéma 2.24

L'analyse du spectre RMN du composé **11c** ainsi que celle par diffraction des RX du composé **12i**, qui utilisent le composé **9a** comme précurseur, confirment la structure proposée (ces deux composés comportent le motif 4,5-diiodoimidazole).

#### IV.1.4 Iodation du 1*H*-imidazole :

Dans les mêmes conditions décrites précédemment, l'iodation du 1*H*-imidazole conduit au 4,5-diiodo-1*H*-imidazole au bout de 4 jours. Après traitement, le composé diodé **9b** est obtenu avec un rendement très faible (4%). La réaction est présentée dans le schéma ci-dessous :

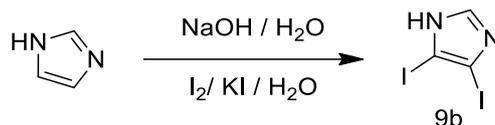


Schéma 2.25

Cette réaction a été reproduite dans les mêmes conditions et aucune amélioration notable du rendement n'a été observée (rendements pratiquement similaires).

Un deuxième protocole a été utilisé pour la synthèse du 4,5-diiodo-1*H*-imidazole. En effet, l'iodation d'imidazole a été réalisée par l'ajout contrôlé (voir partie expérimentale) d'une suspension d'iode (I<sub>2</sub>) dans l'hexane sur l'imidazole dissous dans une solution aqueuse de NaOH (0.24M) à 0°C. Lors de cet ajout, le milieu est maintenu à pH basique afin d'éviter la précipitation de l'iodohydrate d'imidazole, par l'addition d'une solution aqueuse NaOH (0.24M).<sup>203</sup> Le produit **9b** est obtenu après traitement avec un rendement de (<10%). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

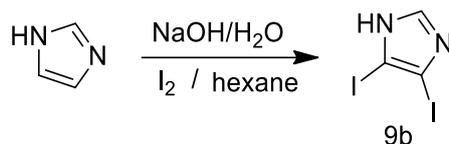


Schéma 2.26

<sup>203</sup>K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 205

La comparaison des spectres IR du composé **9b** présente certaines similitudes avec celui du composé **6c** (4,5-dibromo) et quelques différences avec **9a**. On en conclut que la structure du composé **9b** illustrée dans le schéma 2.27 est très probable. De même, la RMN  $^1\text{H}$  du composé **11d** (*N*-méthylé) et celle du composé quaternisé **12j**, ont confirmé notre hypothèse.

#### IV.1.5 Nitration de l'imidazole.

Le dérivé 4(5)-nitro-1*H*-imidazole **10** est aisément obtenu par l'ajout à 0 °C d'acide nitrique sur l'imidazole, suivie de l'ajout d'acide sulfurique suivant la procédure décrite.<sup>178</sup> Le chauffage du mélange réactionnel pendant 2 heures conduit à une conversion totale du produit initial avec un rendement en produit isolé et après purification de 85%. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

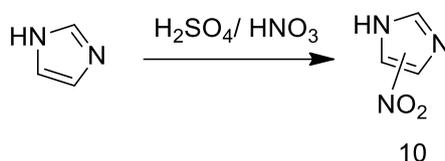


Schéma 2.27

#### IV.1.6 Réaction de *N*-méthylation.

La méthylation des composés **8a**, **8c**, **9a** et **9b** se fait en milieu basique en présence du diméthylsulfate.<sup>204</sup> La température du mélange réactionnel est maintenue entre 40-50 °C. Les rendements de la réaction de méthylation sont bons pour **8c**, **9a** et **9b**. La méthylation du 4,5-dibromo-2-phényl-1*H*-imidazole **8a** conduit au composé désiré avec un rendement de (39%).

Il est à signaler que la réaction de méthylation, dans les mêmes conditions que celles précédemment décrites, du dérivé **8d** n'a pas eu lieu (aucun précipité n'est obtenu). La réaction est représentée dans le schéma qui suit et les rendements obtenus sont récapitulés dans le tableau 2.1.

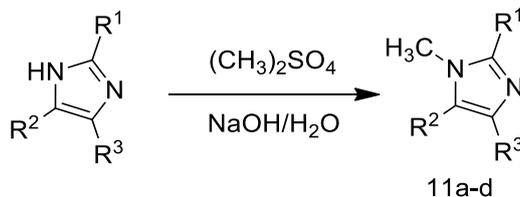


Schéma 2.28

<sup>204</sup> M. Hoffer, V. Toome, A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 457.

**Tableau 2.1** : Dérivés d'imidazole 4,5-dihalogénés préparés :

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdt%
<b>11a</b>	Ph	Br	Br	<b>39*</b>
<b>11b</b>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	<b>91*</b>
<b>11c</b>	CH <sub>3</sub>	I	I	<b>78</b>
<b>11d</b>	H	I	I	<b>86</b>

\*Rendement après recristallisation

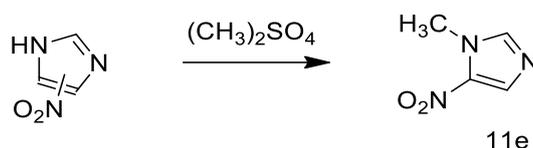
On retiendra de l'analyse des spectres RMN du proton du dérivé d'imidazole **11a** préparé, la présence de signaux attribués aux 5 protons du groupement phényle sous forme de deux multiplets dans les intervalles suivants : [7.61-7.55] et [7.52-7.29] ppm. On observe un signal singulet à 3.71 ppm d'intégration 3H attribué aux protons du groupement méthyle nouvellement introduit.

Sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **11b**, on observe en particulier, un signal singulet à 3.53 ppm attribué aux protons du groupement méthyle porté par l'azote et un autre signal singulet attribué aux protons du groupement CH<sub>3</sub> en position 2, à 3.39 ppm.

Le 4,5-diiodo-1-méthylimidazole **11d** donne sur le spectre RMN<sup>1</sup>H un signal singulet à 7.78 ppm d'intégration 1H, attribué au proton aromatique de noyau imidazole et un autre singulet à 3.46 ppm assigné aux trois protons du groupement méthyle.

#### IV.1.7 Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.

La méthylation du 4(5)-nitro-1H-imidazole a été obtenue par l'action du diméthylsulfate à 100 °C, suivie d'une alcalinisation par addition d'ammoniaque.<sup>201</sup> Le produit de départ est récupéré par filtration et le 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole **9e** est obtenu, après extraction du filtrat au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et traitement, sous forme de cristaux jaunes et avec un rendement de 72%.

**Schéma 2.29**

Les résultats spectroscopiques du composé **11e** confirment la structure attendue. L'analyse des spectres de résonance magnétique du proton indique la présence d'un signal singulet à 7.97 ppm d'intégration 1H, attribué au proton du noyau imidazole. Le deuxième

proton aromatique du noyau imidazole résonne à 7.56 ppm sous forme d'un singulet. Les protons du groupement méthyle résonnent à 4.00 ppm sous forme d'un singulet.

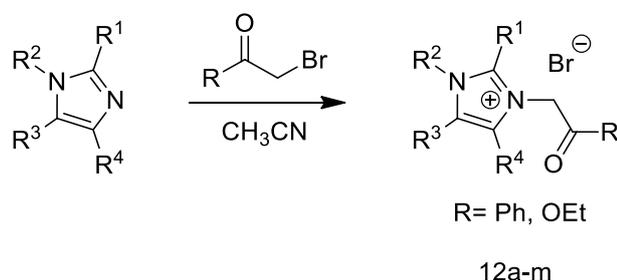
Dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole, on note la présence d'un signal à 148.2 ppm attribué à un carbone tertiaire hybridé  $\text{sp}^2$  du noyau imidazole. Le carbone porteur du groupement nitro sort à 141.6 ppm, tandis que le carbone du CH aromatique résonne à 133.0 ppm. Le carbone primaire hybridé  $\text{sp}^3$  du groupement méthyle donne un signal à 35.2 ppm.

## IV.2 La réaction de quaternisation

La paire d'électrons disponible de l'azote (doublet non liant), non engagée dans la délocalisation (aromaticité), confère au noyau imidazole un caractère basique et nucléophile, donc une réactivité effective. Nous avons utilisé cette propriété pour effectuer quelques réactions de quaternisation.

La préparation des sels d'imidazolium s'effectue en une seule étape. La quaternisation des dérivés d'imidazole, étant une réaction de substitution nucléophile, concernera deux types d'halogénures d'alkyle fonctionnalisés, le premier porteur d'un groupement ester (bromoacétate d'éthyle), le second d'une fonction cétone ( $\alpha$ -bromoacétophénone). La réaction de quaternisation est largement décrite dans la littérature,<sup>205</sup> et nous avons été amené à introduire quelques modifications dans notre étude.

L'influence du solvant, du temps de la réaction, de la température et de la quantité d'agent de quaternisation, sur le déroulement de la réaction ont été étudiés et les conditions optimales déterminées (suivi de la réaction par CCM). Les rendements des différentes réactions réalisées sont regroupés dans le tableau 2.2 et la réaction est décrite dans le schéma qui suit :



**Schéma 2.30**

<sup>205</sup> (a) N. Gathergood, P. Scammells, *J. Chem. Aust.* **2002**, 55, 559. (b) J. Pernak, P. Chwala, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 1035. (c) M. . Earle, C. . Gordon, N. . Plechkova, K. . Seddon, T. Welton, *Anal. Chem.* **2007**, 79, 758. (d) J. Pernak, K. Sobaszekiewicz, I. Mirska, *Green. Chem.* **2003**, 5, 52.

**Tableau 2.2** : Dérivés d'imidazole quaternarisé .

Dérivés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>12a</b>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>57</b>
<b>12b</b>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>27</b>
<b>12c</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>83</b>
<b>12d</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>21</b>
<b>12e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>60</b>
<b>12f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>78</b>
<b>12g</b>	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	<b>82</b>
<b>12h</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	I	OEt	<b>82</b>
<b>12i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	I	Ph	<b>52</b>
<b>12j</b>	H	CH <sub>3</sub>	I	I	OEt	<b>17</b>
<b>12k</b>	H	CH <sub>3</sub>	I	I	Ph	<b>66</b>
<b>12L</b>	H	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Ph	<b>76</b>
<b>12m</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Ph	<b>65</b>

\*Rendement en produit pur.

Quelques dérivés quaternarisés ont été analysés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, et les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13), sont en accord avec les structures proposées.

Par exemple, le composé **12e** présente en spectroscopie IR une bande caractéristique du groupement fonctionnel majeur carbonyle de l'ester  $\nu$  (C=O) à 1747.4 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse spectrale de ce composé en RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un signal d'intégration 2H attribué aux deux protons méthylénique (CH<sub>2</sub>) à 5.15 ppm sous forme d'un singulet. Pour le groupement ester, les deux protons du CH<sub>2</sub> du groupement éthyle résonnent à 4.20 ppm sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de 7.15 Hz, tandis que le CH<sub>3</sub> donne à 1.23 ppm un triplet avec la même constante de couplage. Les deux groupements CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> liés au cycle imidazolique en position 2 et à l'atome d'azote respectivement, donnent deux signaux singulets à 2.75 et 3.82 ppm.

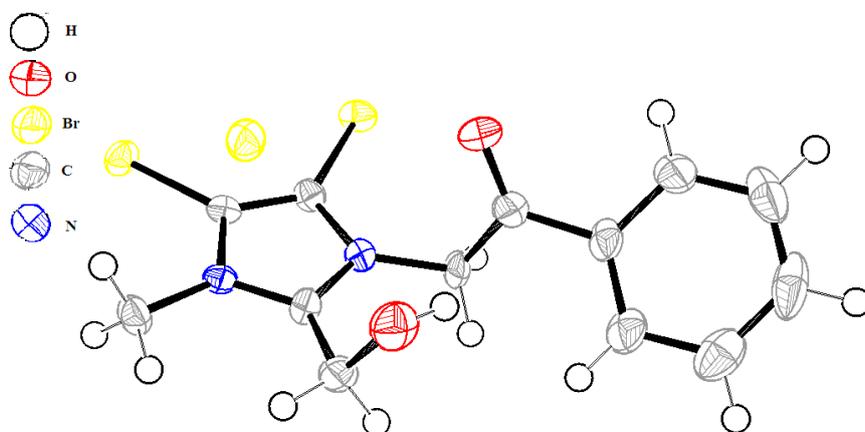
Le spectre du carbone 13 du bromure de 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium **12e**, montre la présence de 8 signaux que l'on a attribués comme suit : un signal à 165.0 ppm assigné au carbone de la fonction C=O; un signal à 148.5 ppm attribué au carbone lié aux deux azotes, les deux carbones hybridés sp<sup>2</sup> porteurs des deux atomes de brome résonnent à 110.2 et à 109.6 ppm, les carbones du groupement éthyle (CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub>)



**Tableau 2.3** : Données cristallographiques :

Composé	Formule brute	Système cristallin	Groupe d'espace	Paramètres de la maille
<b>12b</b>	$C_{13}H_{13}Br_3N_2O_2$	Orthorhombique	$Pc\ a\ b$	$a = 7.1740\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 11.9743\ \text{Å}; \beta = 90^\circ$ $c = 35.0273\ \text{Å}; \gamma = 90^\circ$
<b>12d</b>	$C_{18}H_{15}Br_3N_2O$	Monoclinique	$C2/c$	$a = 31.8115\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 7.9772\ \text{Å}; \beta = 101.93^\circ$ $c = 14.3825\ \text{Å}; \gamma = 90^\circ$
<b>12f</b>	$C_{13}H_{15}Br_3N_2O_2$	Monoclinique	$P2_1/c$	$a = 5.4562\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 18.0551\ \text{Å}; \beta = 91.83^\circ$ $c = 16.4893\ \text{Å}; \gamma = 90^\circ$
<b>12g</b>	$C_{12}H_{12}Br_2N_2OBr$	Monoclinique	$P2_1/a$	$a = 10.1113\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 13.8160\ \text{Å}; \beta = 114.40^\circ$ $c = 10.4189\ \text{Å}; \gamma = 90^\circ$
<b>12i</b>	$C_{13}H_{13}BrI_2N_2O$	Monoclinique	$P2_1/a$	$a = 10.8527\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 9.6643\ \text{Å}; \beta = 106.31^\circ$ $c = 16.4305; \gamma = 90^\circ$
<b>12L</b>	$C_{12}H_{14}BrN_3O_4$	Orthorhombique	$P2_12_12_1$	$a = 6.0194\ \text{Å}; \alpha = 90^\circ$ $b = 11.8657\ \text{Å}; \beta = 90^\circ$ $c = 19.396\ \text{Å}; \gamma = 90^\circ$

Les ORTEP des différents composés analysés sont représentés dans les figures suivantes :

**Figure 2.19** : Représentation ORTEP du composé **12b**.

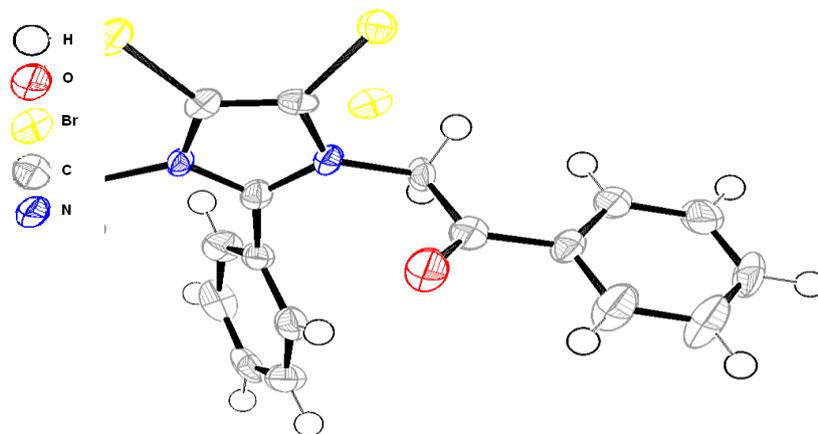


Figure 2.20 : Représentation ORTEP du composé 12d.

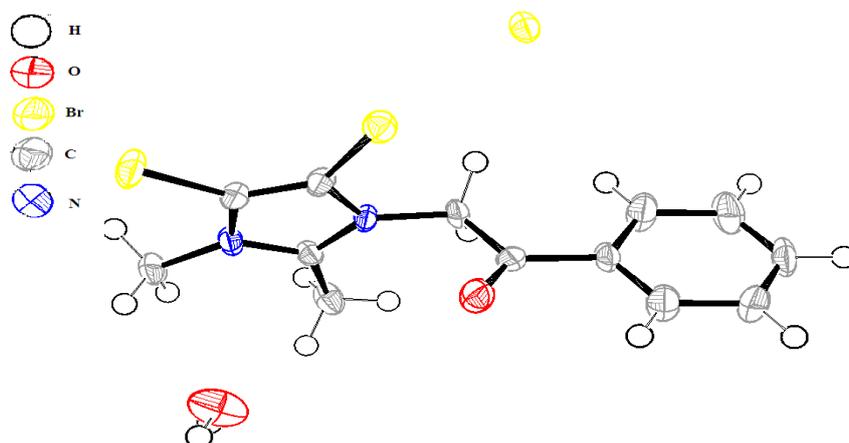


Figure 2.21 : Représentation ORTEP du composé 12f.

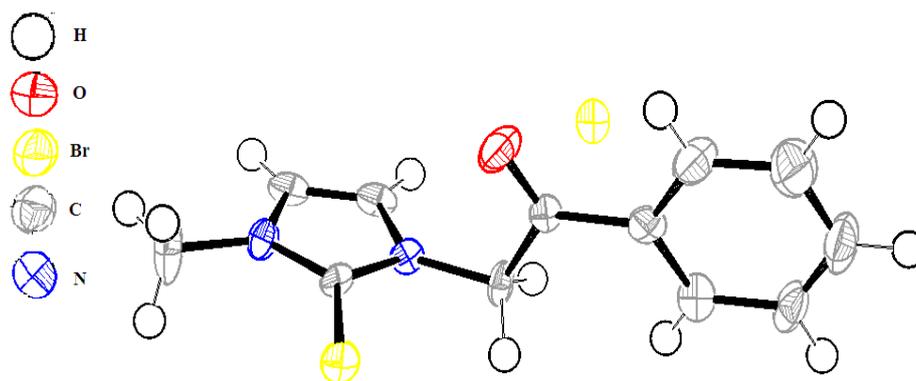
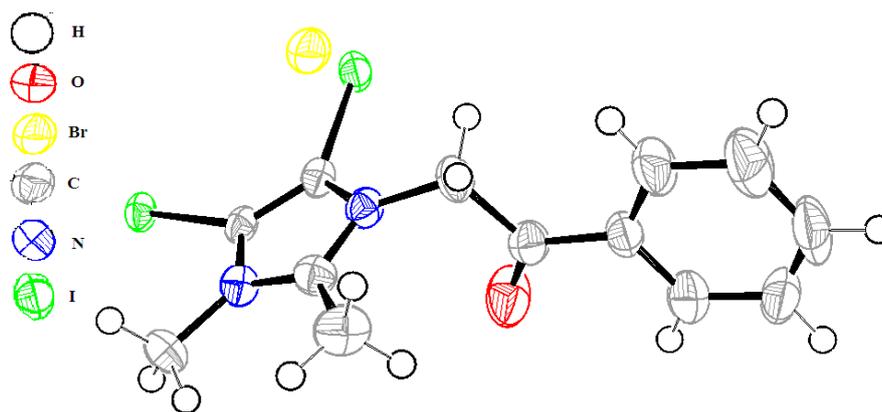
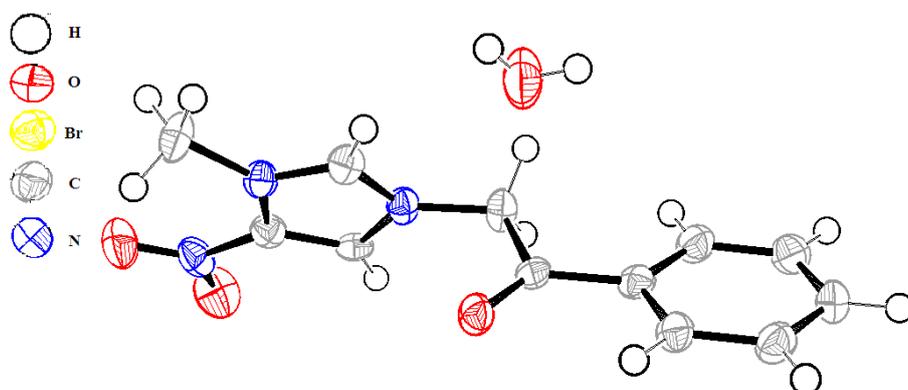


Figure 2.22 : Représentation ORTEP du composé 12g.



**Figure 2.23:** Représentation ORTEP du composé **12i**.



**Figure 2.24:** Représentation ORTEP du composé **12l**.

Si la réaction de quaternisation par addition de l' $\alpha$ -bromoacétophénone et du bromoacétate d'éthyle, sur les dérivés de l'imidazole différemment substitués, s'effectue correctement et conduit à la formation d'un seul produit, en revanche celle qui a trait à l'addition du bromoacétate d'éthyle sur les dérivés nitrés donne bien lieu au produit quaternarisé recherché, mais également à un second produit inattendu.

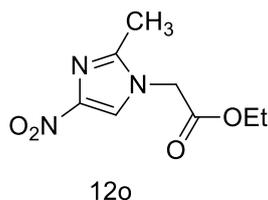
#### IV.2.2 Quaternisation du 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole et du 1,2-diméthyl-5-nitro-1*H*-imidazole

En effet, l'action de 1.8 éq. de bromoacétate d'éthyle sur le 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole **11e** au reflux de l'acétonitrile, donne un mélange de deux produits dont l'un des deux



lorsque le 1,2-diméthyl-5-nitro-1*H*-imidazole est mis en présence d'une quantité catalytique du MeI dans le nitrobenzène.<sup>206</sup> on observe également une réaction de diméthylation.

#### IV.2.3 Analyse cristallographique du 2-(2-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) acétate d'éthyle :



**Figure 2.33**

Le composé **12o** a été recristallisé par une évaporation lente d'une solution méthanolique. Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi les résultats sont récapitulés dans le tableau suivant.

**Tableau 2.4:** Données cristallographiques du composé

$C_8H_{11}N_3O_4$	Mr = 213.2 g/mol
Système : Orthorhombique	Z = 4
a = 4.4381 Å	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
b = 10.319 Å	
c = 20.970 Å	

##### ➤ Description de la structure:

L'analyse par diffraction des rayons X de la représentation structurale du composé obtenu, montre que l'unité asymétrique cristallographique contient un noyau imidazole substitué par un groupement  $CH_3$  en position 2, un groupement nitro en 4 et groupement acétate d'éthyle porté par l'atome d'azote (figure 2.26). L'analyse de la structure cristallographique montre que le cycle imidazole est quasiment plan, et possède des longueurs de liaisons qui varient entre 1.317 Å et 1.378 Å. Les deux liaisons N-O du groupement  $NO_2$  possèdent quasiment la même longueur ( $\approx 1.230$  Å). La figure 2.27 représente l'empilement de la structure.

<sup>206</sup> Sir R. Robinson, R. B. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5363.

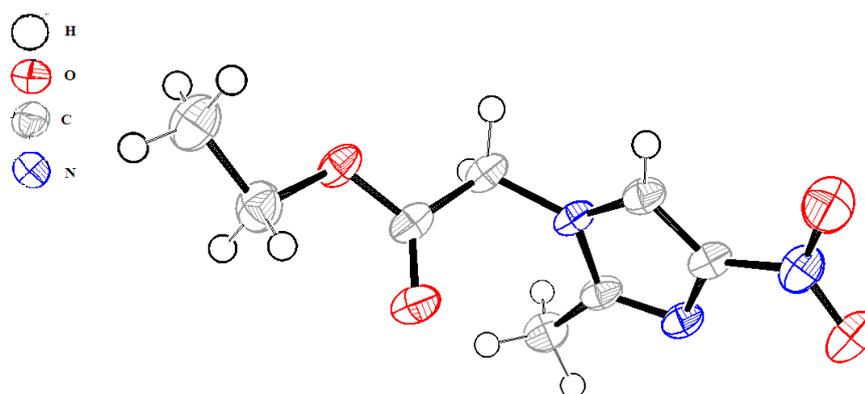


Figure 2.26 : Représentation ORTEP du composé 12o

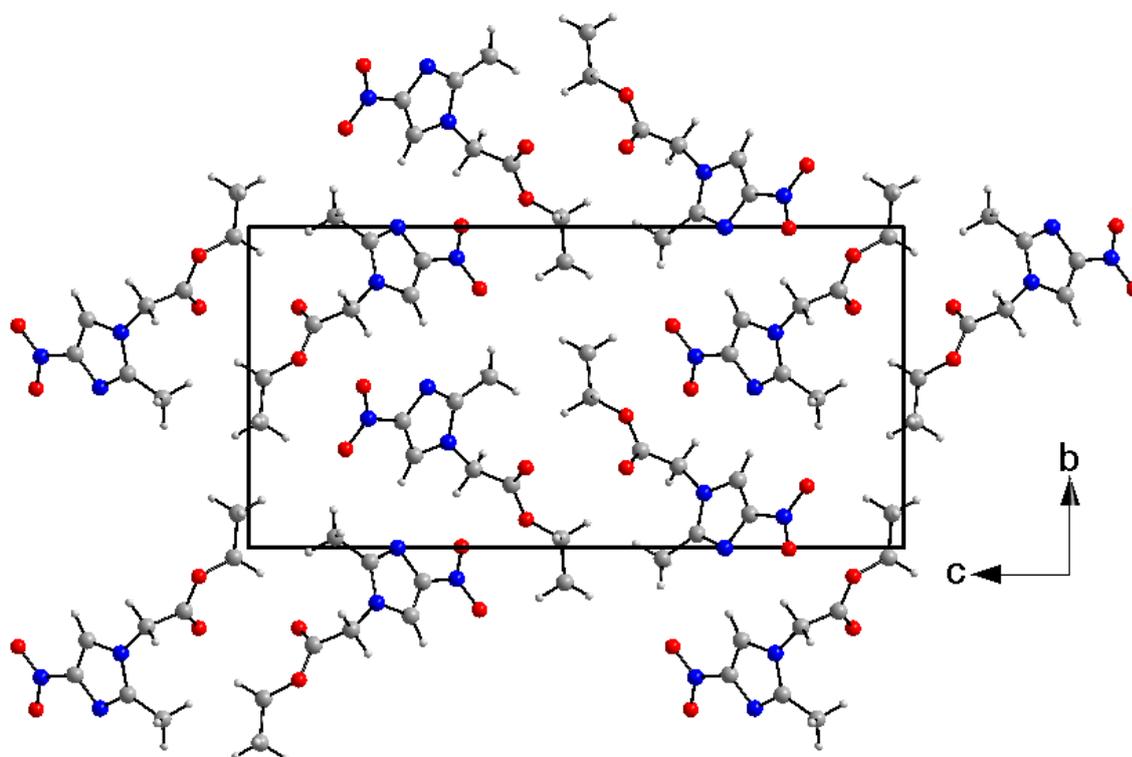


Figure 2.27 : Empilement de la structure cristalline du composé 12o

### IV.3 Evaluation de l'activité antimicrobienne.

La présence de bactéries pathogènes peut affecter de nombreuses substances et autres denrées alimentaires nécessaires à l'alimentation portant ainsi atteinte à l'intégrité physique de des êtres vivants. De ce fait, la lutte contre ces prédateurs constitue une nécessité impérieuse pour protéger notre santé et notre bien-être.

Ces dernières années certains agents pathogènes ont développé des phénomènes de résistance aux médicaments actuels induisant ainsi l'apparition de maladies 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.<sup>207</sup>

#### IV.3.1 Micro-organismes étudiés :

Nous avons choisi de travailler sur une large gamme de micro-organismes et avons sélectionné quatre souches de bactéries différentes afin de donner une vision large sur l'étendue du champ d'activité biologique de nos produits. Les souches utilisées sont les suivantes :

- a. ***Escherichia coli* ou *E. coli* ou colibacille** est une bactérie en forme de bâtonnet, à Gram négatif de la famille des entérobactéries. Elle est communément trouvée dans les intestins de mammifères y compris les humains. Elle a été découverte en 1885 par T. Escherich dans des selles de nourrissons. *E. coli* possède un génome à ADN double brin circulaire de 4,6 millions de paires de bases, qui est entièrement séquencé. Elle se réplique très rapidement à 37°C, toutes les 20 minutes, il en existe différentes formes dont certaines sont pathogènes provoquant des infections intestinales.
- b. ***Staphylococcus aureus*** sont des bactéries à Gram positif classiquement disposés en amas et appartenant à la famille des *Staphylococcus*. Actuellement, on distingue 44 espèces dont *S. aureus* est l'espèce la plus pathogène. Elle peut causer aussi bien des infections communautaires que nosocomiales. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie. Le réservoir naturel des staphylocoques est l'homme et les animaux à sang chaud. Éliminées dans le milieu extérieur, ces bactéries très résistantes sont fréquemment retrouvées dans l'environnement. Le site de colonisation préférentielle de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale et les territoires cutanés en particulier, les zones humides (aisselles, périnée) et les mains. La transmission intra ou interhumaine s'opère généralement par contact direct (manuportage). Plus rarement, elle peut être indirecte à partir d'une source environnementale (vêtements, draps, matériels médicaux).
- c. ***Salmonella thipymurium*** est une entérobactérie à Gram négatif du genre *Salmonella*. Ce bacille est responsable de gastro-entérites, de toxi-infections alimentaires et des

---

<sup>207</sup>(a) R.D. Santo, R.Costi, M.Forte, C.Galeffi, *Arkivok*, **2004**, 5, 181; (b) J. Velker, J.P. Roblin, A.Neels, H. Stoeckli-Evans, F.G. Klaerner, J.S.Gehrke, R.Neier, *Synlett*, **1999**, 925.

fièvres typhoïdes. Cette infection. Cette bactérie, qui peut se localiser chez les êtres humains et les animaux, a développé, au cours des dernières années, une résistance contre les antibiotiques et antimicrobiens les plus courants tels que : l'ampicilline, le chloramphénicol, la streptomycine, les sulfamides et autres tétracyclines.

- d. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif de la famille des *Pseudomonaceae*. Souvent rencontrés dans les sols, les végétaux et surtout dans les eaux douces et marines, cette bactérie pathogène est fréquemment détectée dans les infections nosocomiales. Elle est pathogène et capable de produire des pigments pouvant causer des infections de l'œil et des poumons, des brûlures... sa capacité à résister à de nombreux antibiotiques et antiseptiques explique sa présence de plus en plus fréquente en milieu hospitalier.

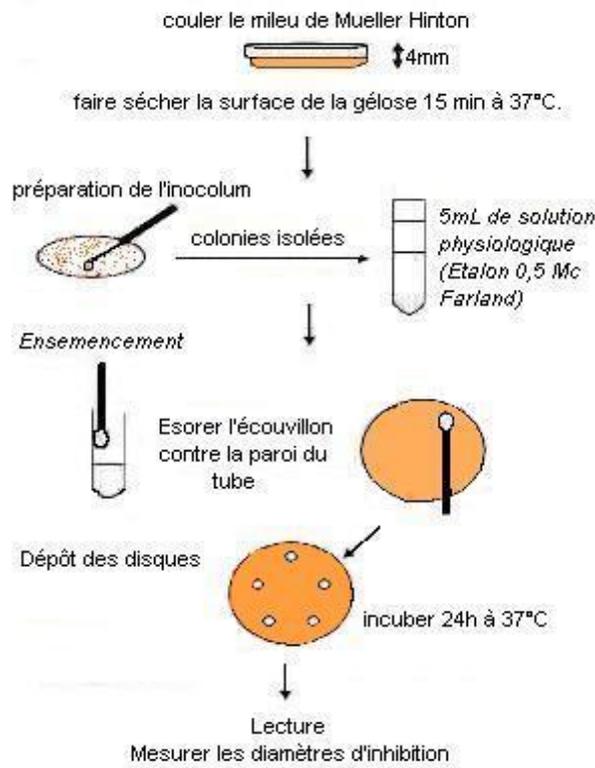
#### **IV.3.2 Méthodes d'évaluation de l'activité biologique.**

Diverses méthodologies sont utilisées pour mettre en évidence l'activité antibactérienne. L'insolubilité de certains composés dans l'eau et d'une manière générale dans les milieux aqueux largement utilisés en microbiologie, est une explication de la variété des techniques. Selon la souche utilisée, l'application choisie et les composés à tester, divers milieux de culture peuvent être mis en œuvre. Les différents protocoles sont classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, ce milieu peut être liquide, solide ou gazeux. Ils peuvent également être classés selon la nature du contact avec le germe: diffusion sur disque, solution alcoolique ou dispersion dans une émulsion.

Dans ce travail nous avons utilisé deux techniques pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des composés étudiés : la méthode de diffusion des disques et la détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI (MIC).

##### **IV.3.2.1 Méthode de diffusion des disques :**

C'est la technique la plus utilisée en bactériologie médicale sur milieu solide (antibiogramme ou encore méthode des disques). Elle présente l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement testée et évaluée par 50 ans d'utilisation. Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose une quantité déterminée du produit à tester (figure 2.28).



**Figure 2.28** : Méthode de diffusion des disques

### ➤ Préparation de l'inoculum.

Les suspensions de micro-organismes sont préparées à partir des bouillons d'enrichissement (TCBS) des différentes souches incubées pendant 24h à 37 °C. A l'aide d'une anse de platine, on suspend une colonie bactérienne dans un tube contenant de l'eau physiologique puis on ajuste la densité de la suspension à une turbidité équivalente à 0.5 McFarland ( $\sim 10^6$  cellules/mL).

### ➤ Préparation des disques.

Le papier Wattman N° 3 coupé en disques de diamètre 6 mm de contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer, a été utilisé comme support. Les disques, une fois préparés, sont placés dans une boîte de pétri en verre contenant 10 mL d'eau distillée et placés dans un autoclave pendant 20 minutes à 120° C.

### ➤ Ensemencement des boîtes.

On trempe un écouvillon stérile et sec dans la suspension bactérienne précédemment préparée puis il est essoré contre les parois. On ensemence la boîte de pétri contenant le MHA à partir du point le plus éloigné du centre (au niveau de la bordure) en faisant déplacer l'écouvillon sur toute la surface de la boîte, de la bordure gauche à droite tout le long de la

boite. On fait pivoter ensuite la boîte de 60° et on répète la même opération précédemment décrite encore 3 fois (figure 2.29). On laisse sécher les boîtes pendant quelques minutes à la température ambiante (le couvercle doit être emboîté).



**Figure 2.29 :** Ensemencement des boîtes de Petri

➤ **Dépôts des disques.**

Les disques en papier de diamètre 6 mm sont chargés avec 10  $\mu\text{L}$  de composés solubilisés dans le DMSO prélevé d'une solution contenant 20 mg/mL, ce qui donne une charge du disque de 200  $\mu\text{g}$ . Les disques chargés sont déposés sur la surface du MHA des boîtes préparées (figure 2.30). Après une nuit d'incubation à 37°C, les zones d'inhibition sont mesurées.



**Figure 2.30 :** depots des disques

➤ **Lecture des résultats.**

On mesure le diamètre de la zone d'inhibition qui entoure chaque disque à l'aide d'une règle graduée ou d'un pied à coulisse. Les résultats sont exprimés en millimètre et sont regroupés dans le tableau 2.5.



Figure 2.31 : Lecture des résultats

Tableau 2.5 : Mesure des zones d'inhibition des différents composés testés.

Composés	Zones d'inhibition en mm			
	<i>Escherichia Coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus Aureus</i> ATCC 25923	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Salmonella thipymurium</i>
12a	7	-	7	-
12b	7	7	9	-
12d	9	12	8	7
12 <sup>e</sup>	-	10	0	-
12f	9	7	9	7
12g	10	16	8	8
12h	-	0	9	-
12i	9	15	9	8
12j	-	-	9	-
12k	12	15	8	9
12L	-	-	9	-
12m	9	9	10	7
Spiramicyne*	9	22	-	9

\* charge du disque =100µg.

L'analyse des résultats du tableau ci-dessus, réservée à l'utilisation de la méthode des zones d'inhibition, montre que les dérivés testés ont un pouvoir relativement modéré. Les composés **12g**, **12i** et **12k** sont très actifs envers *S. aureus*, alors que le composé **12m** présente le spectre le plus large, les quatre souches à Gram positif et négatifs sont inhibées (la Spiramycine n'est pas active contre *Pseudomonas Aeruginosa*) avec des zones d'inhibition comparables à celles du standard utilisé.

#### IV.3.2.1 Détermination de la CMI.

Pour confirmer les résultats des tests antibactériens, nous avons déterminé leur concentration minimale inhibitrice (MIC ou CMI). La CMI est définie comme la concentration minimale à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée.

##### ➤ Préparation des solutions.

Quelques composés ont été étudiés par cette technique. Les composés testés sont solubilisés dans le DMSO avec des différentes concentrations.

##### ➤ Préparation des disques.

Un mélange de 9 mL de MHA et 1 mL de la dilution à tester, est coulé dans des boîtes de pétri, puis mis à sécher pendant 30 minutes. La suspension bactérienne est diluée jusqu'à obtention d'une turbidité correspondant à une concentration en bactéries de l'ordre de  $10^6$  cell/mL approximativement. On trompe le bout fermé d'une pipette pasteur stérile dans la suspension bactérienne et on le fait glisser gentiment sur la surface du MHA sous forme d'un trait. Les boîtes de pétri sont ensuite incubées à 37 °C pendant 12 à 18h. L'épaisseur de la gélose doit être strictement de 4 mm répartie uniformément.

##### ➤ Lecture des résultats.

Différentes concentrations seront utilisées (dilutions successives) jusqu'à apparition d'une poussée bactérienne. On notera la valeur de la concentration précédente la poussée : c'est la concentration minimale inhibitrice (CMI).

**Tableau 2.6** : Détermination de la CMI.

Composés	CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	<i>Escherichia Coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus Aureus</i> ATCC 25923	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Salmonella thipymurium</i>
<b>12a</b>	250	>250	50	>250
<b>12d</b>	50	> 250	50	150
<b>12g</b>	6.2	150	12.5	12.5
<b>12i</b>	6.2	150	12.5	25
<b>12j</b>	6.2	250	6.2	50
<b>12k</b>	50	250	50	250
<b>12L</b>	150	250	50	50
<b>12m</b>	50	> 250	> 250	50

Une lecture sommaire des résultats, montre que la majorité des produits testés possèdent une activité antibactérienne intéressante envers les différentes souches testées, et spécialement envers *Escherichia coli*, alors que les *Staphylococcus aureus* sont les moins sensibles.

L'analyse montre que les mesures les plus remarquables, sont observées avec les composés **12g**, **12i** et **12j** sur *Escherichia coli* ( $\text{CMI} \leq 6.2 \text{ mg/mL}$ ). Aussi, l'activité inhibitrice de ces composés sur les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella thipymurium* est a relevée, et à un degré moindre que celle du composé **12L**.

D'autre part, on remarquera que les dérivés iodés **12i**, **12j** et **12k** montrent une activité inhibitrice supérieure à celle des dérivés bromés **12a** et **12d** et aux composés porteurs d'un groupement nitro (composés **12L** et **12m**) sur les quatre souches bactériennes testées. En conséquence, on peut conclure que la présence d'atomes d'iode sur le noyau imidazole augmente l'activité inhibitrice.

## V. Conclusion :

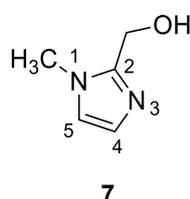
Un certain nombre de dérivés de sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés ont été préparés et leurs structures élucidés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) et par diffraction des RX pour certains d'entre eux. La plupart de ces composés ont été soumis à une évaluation de leur capacité inhibitrice envers quatre souches pathogènes : trois

à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella thipymurium* et *Pseudomonas aeruginosa*) et une à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) en utilisant deux méthodes : la mesure de la zone d'inhibition et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (MIC). L'analyse des résultats de la CMI montre les dérivés iodés possèdent une activité inhibitrice envers les souches à Gram négatif, supérieure à celle des dérivés bromés et aux composés porteurs d'un groupement nitro. Les *Staphylococcus aureus* (bactéries à Gram positif) sont nettement moins sensibles à l'action des substrats utilisés.

## VI. Partie expérimentale : Préparation des sels d'imidazolium.

### VI.1 Préparation du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol<sup>.208</sup>

**Protocole général :** Dans un ballon de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant et muni d'un barreau magnétique, on place 3.0 g (36.0 mmol.) de 1-méthylimidazole, 300 mmol. (11.25 mL) de formaldéhyde aqueux (35%) et 10 mL de DMSO. Le mélange est chauffé à 110°C pendant 48h. Après évaporation sous vide du DMSO, le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol précipite. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétone puis recristallisés dans le méthanol.



7

**C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O**

**Aspect :** Solide blanc.

**MM** = 112.13.

**Rdt** = 43%.

**T<sub>f</sub>** = 108-112 °C.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 1635.5, 1500.5, 1361.7, 1145.6, 1018.3, 960.5, 748.3 ;

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, D<sub>2</sub>O) :** δ 7.24 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.23 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, D<sub>2</sub>O) :** δ 145.3 (C), 123.6 (C<sub>4</sub>H), 117.9 (C<sub>5</sub>H), 53.3 (CH<sub>2</sub>-O), 33.8 (CH<sub>3</sub>-N).

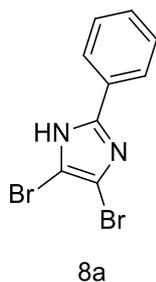
<sup>208</sup> P. Vanelle, J. Maldonado, M.P. Crozet, B. Savornin, F. Delmas, L. Gasquet, P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 55.

## VI.2 Bromation des dérivés de l'imidazole :<sup>199</sup>

**Protocole général :** Dans un ballon de 100 mL, on dissout 25 mmol. de dérivé d'imidazole dans 12.5 mL de DMF puis on ajoute 37.5 mmol. de  $\text{KHCO}_3$  finement divisé. Le mélange refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , est agité pendant 30 minutes. Par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, on ajoute goutte à goutte, 50 mmol. de dibrome ( $\text{Br}_2$ ) sur une durée d'une heure. Le mélange est ensuite chauffé à  $100^\circ\text{C}$  pendant 3 jours. A la fin de la réaction, le mélange est refroidi puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane ( $4 \times 12$  mL). La phase organique est séchée, filtrée puis le solvant est évaporé.

On obtient des produits pratiquement purs qui sont engagés dans les étapes suivantes sans aucune autre forme de purification (pas de produits secondaires, ni de dégradation selon CCM).

### 4,5-Dibromo-2-phényl-1H-imidazole 8a



**$\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$**

**Aspect:** Solide blanc crème.

**MM:** 301.97

**Rdt=** 61%.

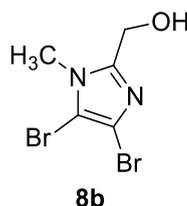
**Tf =**  $160^\circ\text{C}$ .

Suivant le protocole général, à partir de 3.6 g du 2-phényl-1H-imidazole et de 2.7 mL de brome, on obtient 4.58 g du 4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazole (8a).

**IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$ 2356.9, 1639.4, 1554.5, 1396.4, 694.3.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$ 7.78 -7.74 (m, 2H, Ar), 7.40-7.14 (m, 3H, Ar), 5.23 (NH, s<sub>L</sub>, 1H).

### 4,5-Dibromo-1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol 2b:



**$\text{C}_5\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$**

**Aspect:** Solide marron.

**MM=** 269.92

**Rdt=** 30%.

**Tf=**  $116-119^\circ\text{C}$ .

Suivant le protocole général, à partir de 2.8 g du 1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol, et 2.7 mL de brome, on obtient 2.0 g du 4,5-dibromo-1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol (8b).

**IR (KBr)cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  2356.9, 1635.5, 1535.2, 1415.7, 1296.1, 968.2, 748.3.

**3 4,5-Dibromo-2-méthyl-1H-imidazole 8c:**



**C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>**

**M<sub>m</sub>**= 239.90

**Aspect:** Solide blanc.

**Rdt**= 35.6%.

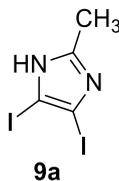
**T<sub>f</sub>**= 218-224°C .

A partir de 3 g du 2-méthyl-1H-imidazole, et 3.81 mL de brome, suivant le protocole général, on obtient 3.12 g de 4,5-dibromo-2-méthyl-1H-imidazole (**8c**).

**VI.3 Iodation des dérivés de l'imidazole<sup>209</sup>:**

**Méthode A :** Dans un ballon de capacité adéquate, on introduit 25 mmol. du dérivé d'imidazole dissout dans 176.5 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium (2M), on ajoute, goutte à goutte et à la température ambiante, 50 mmoles d'iode moléculaire I<sub>2</sub> dissout dans 88.2 mL d'une solution d'iodure de potassium à 20%. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit (4 jours dans le cas de l'imidazole) puis neutralisé avec de l'acide acétique. Le précipité blanc formé est filtré et lavé à l'eau et séché à l'air libre.

**4,5-Diiodo-2-méthylimidazole 9a.**



**C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>**

**Aspect:** solide blanc.

**MM**= 333.90

**Rdt**= 60%.

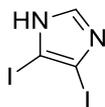
**T<sub>f</sub>** = 205-206 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 2,41 g du 2-méthyl-1H-imidazole et 13.23 g d'iode, on obtient 3.97 g de 4,5-diiodo-2-méthyl-1H-imidazole (**9a**).

<sup>209</sup>B. Iddon, B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**,271.

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$**  :  $\nu$  1546.8, 1388.7, 1188.1, 1018.3, 972.1, 864.1.

**4,5-Diiodo-1H-imidazole (9b):**



**9b**

**$\text{C}_3\text{H}_2\text{I}_2\text{N}_2$**

**Aspect du produit** : solide blanc.

**MM** : 319.87

**Rdt** = 25%.

**Tf** = 188 °C.

2.0 g 1H-imidazole et 13.23 g d'iode, fournissent, suivant le protocole général, 0.28 g du 4,5-diiodo-1H-imidazole **9b** sous forme d'un solide blanc avec un rendement <10%.

➤ **Iodation du 1H-imidazole dans l'hexane:** <sup>210</sup>

**Méthode B** : Dans un ballon de 500 mL équipé d'une ampoule à brome, on dissout 29 mmol. d'imidazole dans 50 mL de NaOH (0.24M). On ajoute, sous agitation, 100 mL d'hexane puis on refroidit le mélange réactionnel à 0° C dans un bain de glace. Une suspension de 1.24 g d'iode dans 100 mL d'hexane est additionnée goutte à goutte sur une durée de 20 minutes. On ajoute ensuite, sous agitation vigoureuse, 50 mL de NaOH (0.24M). Une fois la coloration rose du mélange disparue, On répète la même opération (addition de 1.24 g d'I<sub>2</sub>, puis 50 mL de NaOH...) 6 fois. A la fin de la réaction, le mélange est neutralisé avec du AcOH, et le solide formé est filtré puis séché à l'air libre. On obtient 2.35 g du composé **9b**.

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$**  :  $\nu$  1801.4, 1635.5, 1446.5, 1276.8, 1176.5, 952.8.

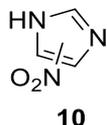
#### VI.4 Nitration de l'imidazole : <sup>201</sup>

**Protocole général** : Dans un ballon de 250 mL, muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 15 g (0.22 mol) du 1H-imidazole. Le ballon est plongé dans un bain de glace, puis 30 mL d'acide nitrique fumant sont ajoutés goutte à goutte. Par l'intermédiaire de l'ampoule à brome, 30 mL d'acide sulfurique sont ensuite ajoutés (durant l'ajout la température ne doit pas dépasser 5°C) puis Le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 heures. Après

<sup>210</sup> K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 205

refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur glace/eau. Le 4(5)-nitro-1*H*-imidazole **8** précipite sous forme d'un solide jaune, qui est filtré puis séché à l'air libre.

#### 4(5)-nitro-1*H*-imidazole **10**



**C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**

**Aspect:** solide jaune.

**MM=** 129.12

**Rdt=** 85%.

**T<sub>f</sub>** > 260 °C.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 1859.3, 1500.5, 1434.9, 1242.1, 1080.1, 864.1, 651.9.

#### VI.5 Réaction de méthylation : <sup>211</sup>

Dans un ballon monocol de 100 mL, faire dissoudre 10 mmol du dérivé d'imidazole dans 18 mL de NaOH aqueux (1.5 M). Ajouter goutte à goutte 15 mmol du diméthylsulfate en maintenant la température entre 40 et 50°C. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis séché.

#### 4,5-Dibromo-1-méthyl-2-phényl-1*H*-imidazole **11a**.



**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>**

**Aspect:** solide marron.

**MM=** 316.

**Rdt=** 39%.

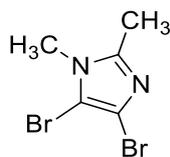
**T<sub>f</sub>** =70-72 °C.

A partir de 1.5 g du 4,5-dibromo-2-phényl-1*H*-imidazole et 1.5 mL de diméthylsulfate, on obtient, suivant le protocole général 0.61 g du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1*H*-imidazole (**11a**).

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 2356.9, 1635.5, 1461.9, 1234.4, 1091.6, 968.2, 698.2 ;

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.61-7.55 (m, 2H, Ar), 7.52-7.29 (m, 3H, Ar), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

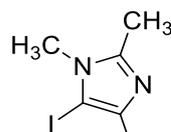
<sup>211</sup>M. Hoffer, V. Toome ans A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.* **1966.** 3, 457.

**4,5-Dibromo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole 11b.****11b****C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>****Aspect** : solide blanc.**Mm**= 253.93.**Rdt**= 91%.**Tf**= 82-86 °C.

4.17 g de 4,5-dibromo-2-méthyl-1*H*-imidazole et 2.5 mL de diméthylsulfate, donnent 3.95 g de 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole.

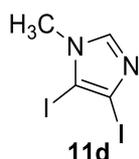
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**:  $\nu$  2935.5, 1620.1, 1508.2, 1222.8, 1087.8, 975.9, 655.8.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4,5-Diiodo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole 11c****11c****C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>****Aspect**: solide blanc.**MM** : 347.93**Rdt**= 78%.**Tf**= 146 °C.

A partir de 2 g (5.9 mmol) du 4,5-diiodo-2-méthyl-1*H*-imidazole et 0.85 mL (8.9 mmol) de diméthylsulfate, on obtient 1.6 g de 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** :  $\nu$  2356.9, 1635.5, 1388.7, 1195.8, 1072.3, 960.5.

**4,5-Diiodo-1-méthyl-1*H*-imidazole 11d.****11d****C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>****Aspect**: solide blanc.**Mm**= 333.9**Rdt**= 86%.**Tf**= 140 °C.

2.0 g (6.2 mmol) du 4,5-diiodo-1*H*-imidazole, et 0.89 mL (9.3 mmol) de diméthylsulfate, fournissent 1.78 g de 4,5-diiodo-1-méthyl-1*H*-imidazole.

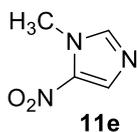
**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$**  :  $\nu$  1635.5, 1477.4, 1234.4, 1161.1, 1080.1.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d^6$ )** :  $\delta$  7.78 (s, 1H), 3.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **1-Méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole 11e.**

**Protocole utilisé** : Dans un ballon de 250 mL, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2.85 g du 4(5)-nitroimidazole et 3.1 g (1.0 eq) de diméthylsulfate puis on chauffe le mélange à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, on ajoute 10 mL d'eau et on alcalinise le milieu réactionnel par l'addition d'ammoniaque ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ). On filtre le 4(5)-nitroimidazole qui n'a pas réagi et le filtrat est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). La phase organique est alors évaporée sous vide, et le 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/diisopropyléther.

**1-Méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole 11e**



**$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$**

**Aspect**: cristaux jaunes.

**Mm** : 127.10

**Rdt** = 72%.

**Tf** = 50 °C.

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$**  :  $\nu$  2356.9, 1647.1, 1477.4, 1377.1, 1257.5, 1126.4, 648.

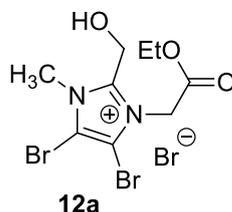
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  7.97 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.56 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  148.2 ( $\text{C}_2$ ), 141.6 ( $\text{C}_5$ ), 133.0 ( $\text{C}_4$ ), 35.2 ( $\text{N-CH}_3$ ).

**VI.6 Les réactions de quaternisation** : <sup>203</sup>

**Protocole général** : Dans un ballon monocol, on dissout 1.0 mmol. du dérivé d'imidazole dans un volume adéquat d'acétonitrile. On ajoute en une seule portion 1.5 éq. de  $\alpha$ -bromoacétophénone (1.8 éq. dans le cas du bromoacétate d'éthyle). On chauffe le mélange à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). A la fin de la réaction, le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est filtré puis lavé à l'acétonitrile.

**Bromure du 4,5-dibromo-2-hydroxyméthyl-1-méthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium 12a.**



**C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

**Aspect:** solide blanc.

**MM:** 436.93

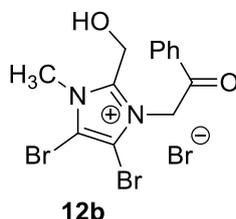
**Rdt=** 57%.

**T<sub>f</sub>** = 210 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.5 g du 4,5-dibromo-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol et 0.37 mL de bromoacétate d'éthyle, on obtient 0.46 g de Bromure du 4,5-dibromo-2-hydroxyméthyl-1-méthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :**  $\nu$  3317.3, 2974, 1751.2, 1523.7, 1373.2, 1230.5, 1029.9.

**Bromure du 4,5-dibromo-2-hydroxyméthyl-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium 12b.**



**C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

**Aspect:** solide blanc.

**MM=** 468.97

**Rdt=** 27%.

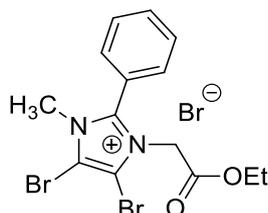
**T<sub>f</sub>** = 234 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.5 g du 4,5-dibromo-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol et 0.44 g de  $\alpha$ -bromoacétophénone, on obtient 0.22 g du bromure du 4,5-dibromo-2-hydroxyméthyl-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :**  $\nu$  3271, 2943.2, 1523.7, 1485.1, 1350.1, 1033.8, 756, 694.3.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :**  $\delta$  8.16-8.06 (m, 2H, Ar), 7.82-7.65 (m, 1H, Ar), 7.62-7.47 (m, 2H, Ar), 6.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

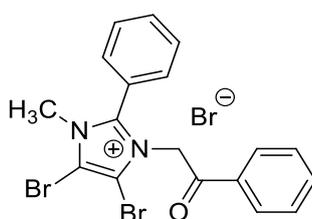
**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :**  $\delta$  190.5 (C=O), 149.1 (C), 135.2 (C), 133.6 (CH), 129.5 (2xCH), 129.0 (2xCH), 112.0 (CH), 111.9 (CH), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>3</sub>).

**Bromure du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl) imidazolium****12c.****12c****C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Aspect:** solide blanc.**MM :** 483.00**Rdt %** < 10.

A partir de 0.230 g (1.4mmol) de 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1*H*-imidazole et 0.24 mL (2.2 mmol) du bromoacétate d'éthyle, on obtient, 0.0064 g de bromure du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl) imidazolium.

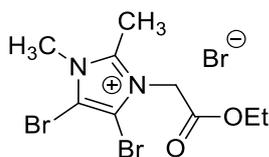
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>):** δ 7.84-7.67 (m, 5H, Ar), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (q, J= 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.11 (t, J= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>):** δ 166.0 (C=O), 147.6 (C), 133.7 (CH), 130.8 (2xCH), 130.1 (2xCH), 121.1 (C), 112.7 (C), 111.8 (C), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

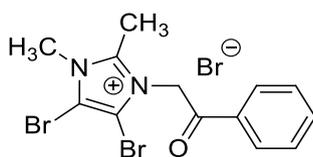
**Bromure du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium****12d.****12d****C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O****Aspect:** solide blanc.**MM:** 515.04**Rdt=** 21%.**T<sub>f</sub>=** 250°C.

Suivant le protocole général, 0.23 g de 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1*H*-imidazole et 0.35 g de α-bromoacétophénone, donnent 0.15 g de bromure du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :** ν 2931.6, 2353, 1693.4, 1488.9, 1230.5, 759.9.

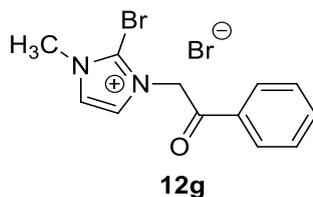
**Bromure du 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl) imidazolium 12e.****12e****C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Aspect:** solide jaune pâle.**MM:** 420.93**Rdt=** 60%.**T<sub>f</sub>** = 216 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.5 g de 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole et 0.26 mL de bromoacétate d'éthyle, on obtient 0.31g de bromure du 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl) imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :**  $\nu$  2977.9, 1747.4, 1515.9, 1226.6, 1026.1, 624.9.**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :**  $\delta$  5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (q, J= 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, J= 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :**  $\delta$  165.0 (C=O), 148.5 (C), 110.2 (C), 109.6 (C), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 47.7-49.4 (CH<sub>2</sub> masqué), 35.7 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>).**Bromure du 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium 12f.****12f****C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O****Aspect:** solide blanc.**MM:** 452.97**Rdt=** 78%.**T<sub>f</sub>** = 260 °C.

A partir de 0.5 g de 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole et 0.462 g de l' $\alpha$ -bromoacétophénone, on obtient 0.456 g de bromure du 4,5-dibromo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :**  $\nu$  3421.5, 2927.7, 1624, 1681.8, 1230.5, 601.7.

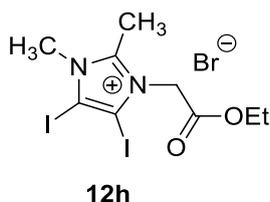
**Bromure du 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium 12g.****Aspect:** solide blanc jaunâtre.**Mm:** 360.05**Rdt=** 82 %.**Tf =** 250 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.861 g de 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazole et 1.46 g de α-bromoacétophénone, on obtient 1.569 g de bromure du 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 1685.7, 1635.5, 1512.1, 1230.5, 1080.1, 756.

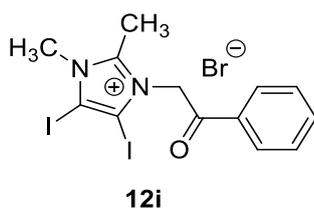
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 8.12 (s, 1H, Himid.) 8.08-8.07 (d, J=7.3 Hz, 2H, Ar), 7.96 (s, 1H, Himid), 7.79 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.65 (t, J=7.3 Hz, 2H, Ar), 6.18 (s, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 190.8 (C=O), 135.3 (C), 133.7 (CH), 129.6 (2xCH), 128.0 (2xCH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (C), 56.6 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>3</sub>).

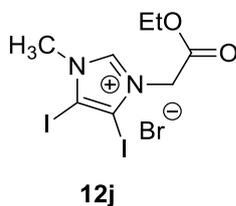
**Bromure du 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium 12h.****Aspect du produit:** solide blanc.**MM:** 514.93**Rdt=** 82%.**Tf=** 256 °C.

0.55 g du 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole et 0.22 mL de bromoacétate d'éthyle, conduisent à 0.46 g de bromure du 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr)cm<sup>-1</sup>:** ν 1732, 1635.5, 1512.1, 1442.7, 1276.8, 1022.2.

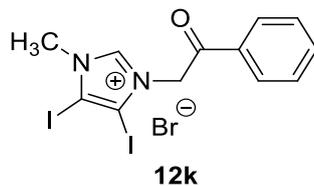
**Bromure du 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium 12i.****C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrI<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O****Aspect** : solide blanc.**MM**: 514.93**Rdt**= 52%.**T<sub>f</sub>** > 260 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.55 g de 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-1*H*-imidazole et 0.16 g de α-bromoacétophénone, on obtient 0.295 g du bromure du 4,5-diiodo-1,2-diméthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : ν 1689.5, 1635.5, 1442.7, 1342.4, 1222.8, 987.5, 756.**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ 8.17-8.14 (m, 2H, Ar), 7.83-7.77 (m, 1H, Ar), 7.68-7.62 (m, 2H, Ar), 6.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ 191.2 (C=O), 149.8 (C), 135.3 (C), 133.8 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (2xCH), 95.8 (C), 95.6 (C), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>).**Bromure du 4,5-diiodo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium 12j.****C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrI<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>****Aspect** : solide blanc.**MM**: 500.9**Rdt**= %.

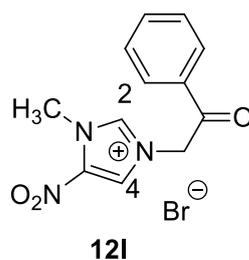
A partir de 0.6 g de 4,5-diiodo-1-méthyl-1*H*-imidazole et 0.36 mL de bromoacétate d'éthyle, on obtient 0.65 g du bromure du 4,5-diiodo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium, suivant le protocole général.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : ν 2974, 1735.8, 1558.4, 1222.8, 1022.2, 1099.3, 802.3.**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 9.50 (s, 1H), 5.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (q, J= 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.9 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, J= 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ 166.4 (C=O), 141.3 (C), 97.6 (2xC), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 38.9-40.9 (CH<sub>3</sub> masqué), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

**Bromure du 4,5-diiodo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium 12k.****C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrI<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O****Aspect** : solide blanc.**MM**: 532.95**Rdt**= 66%.**T<sub>f</sub>** > 260 °C.

0.35 g de 4,5-diiodo-1-méthyl-1*H*-imidazole et 0.25 g de α-bromoacétophénone, fournissent, suivant le protocole général, 0.35 g de bromure du 4,5-diiodo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : ν 1689.5, 1635.5, 1442.7, 1342.4, 1222.8, 987.5, 756.

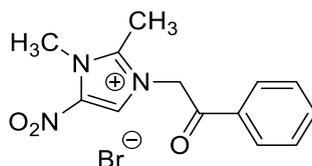
**Bromure du 1-méthyl-5-nitro-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium 12L.****C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>****Aspect** : solide blanc.**MM**: 326.15**Rdt**= 76%.**T<sub>f</sub>** =140 °C.

A partir de 0.6 g du 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole et de 0.830 mL de α-bromoacétophénone, on obtient 1.19 g de bromure du 1-méthyl-5-nitro-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>** : ν 3124.5, 3051.2, 1685.7, 1523.7, 1326.9, 979.8, 617.2.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 9.53 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 9.04 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 8.08 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.78 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.66 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, Ar), 6.23 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**: δ 190.2 (C=O), 140.2 (CH), 137.8 (C), 134.7 (C), 133.3 (CH), 129.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 125.6 (CH), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>3</sub>).

**Bromure de 1,2-diméthyl-5-nitro-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium 12m.****12m****C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>****Aspect** : solide blanc.**MM**: 340.18**Rdt**= 65%.**T<sub>f</sub>**=190 °C.

Suivant le protocole général, à partir de 0.141 g du 1,2-diméthyl-5-nitro-1*H*-imidazole et de 0.197 g de  $\alpha$ -bromoacétophénone, on obtient 0.884 g du bromure de 1,2-diméthyl-5-nitro-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl) imidazolium.

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**: $\nu$  3116.8, 1693.4, 1508.2, 1323.1, 1222.8, 1161.1, 771.5.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** :  $\delta$  8.99 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 8.09 (d, J= 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.79 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J= 7.6 Hz, 2H, Ar), 6.29 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta$  190.2 (C=O), 149.6 (C), 137.3 (C), 134.6 (C), 133.4 (CH), 129 (2xCH), 128.4 (2xCH), 125 (CH), 55.5 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>3</sub>), 10.6 (CH<sub>3</sub>).

# Conclusion générale

## Conclusion générale

Les travaux entrepris au cours de ce travail ont été répartis en deux parties distinctes. Le premier thème développé concerne la synthèse et l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones et autres 1,2-époxy-2-aminochalcones, tandis que le second a trait à la chimie de l'imidazole et particulièrement la préparation de composés poly-fonctionnalisés quaternarisés (sels d'imidazolium) et l'évaluation de leur activité antibactérienne.

Dans la première partie, nous avons abordé la chimie des liquides ioniques. Un certain nombre de liquides ioniques (RTILs) ont été préparés (trois : [bpy]BF<sub>4</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub> et [bmim]PF<sub>6</sub>) et leur comportement chimique étudié comme solvant « verts » et/ou catalyseurs recyclables dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones. Parmi ces derniers, [bmim][BF<sub>4</sub>] est le plus performant (ratio LI/substrat : 10/1, température : 150°C, temps de réaction : 2.5 h). Les 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones (10 composés) ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (70-92%) en milieu liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>], et ce dernier est recyclable trois fois avec une légère diminution de son activité catalytique (83→64%). Ce travail a ensuite été étendu à la réaction d'isomérisation de 1,2-époxy-2-aminochalcones en utilisant comme solvants « vert » : [bpy]BF<sub>4</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub> [bmim]PF<sub>6</sub> et un nouveau [bmim]OTf. Ce dernier s'est montré un catalyseur efficace dans la synthèse de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-ones (ratio LI/substrat : 5/1, température : 120°C, temps de réaction : 6 h). La méthode est été ensuite généralisée à toute une série de chalcones différemment substituées (7 composés) avec des rendements variables (35-93%).

Le second thème développé (partie 2) concerne la synthèse de sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés originaux et l'évaluation de leur activité antibactérienne. Toute une variété de dérivés imidazoliques diversement fonctionnalisés porteurs de fonctions halogènes (R= Br, I) ou nitro en position 4 et/ou 5, un groupement méthyle ou un hydrogène position 1, et en position 2 un groupement méthyle, hydroxyméthyle, phényle, ou un hydrogène, été préparée en utilisant des méthodes appropriées. Ces composés (12 dérivés) ont été soumis ensuite à une réaction de quaternisation en sels d'imidazolium par addition de bromoacétophénone ou de bromoacétate d'éthyle. L'évaluation antibactérienne de quelques dérivés quaternarisés porteurs de fonctionnalités diverses a été réalisée sur quatre souches standardisées *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) et *Salmonella thipymurium* (ATCC-07095) en utilisant la méthode de diffusion sur disque (mesure du diamètre d'inhibition) et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (MICs). La plupart des dérivés testés

## Conclusion générale

ont montré une activité antibactérienne modérée envers *S. aureus*, mais significative surtout envers *E. coli* et *P. aeruginosa*. L'analyse des résultats de la CMI montre les dérivés iodés possèdent une activité inhibitrice envers les souches à Gram négatif, supérieure à celle des dérivés bromés et aux composés porteurs d'un groupement nitro. Les dérivés iodés sont les agents antibactériens les plus prometteurs.

Chacune des deux parties a été accompagnée par une analyse appropriée et adéquate des résultats obtenus en RMN  $^1\text{H}$  et C-13, ainsi qu'une interprétation complète et détaillée. De même, la caractérisation de quelques composés a été réalisée en utilisant la diffraction des rayons X et autres analyse élémentaire.

# Résumés

## ملخص

من خلال هذه الرسالة تم مناقشة موضوعين متميزين الأول يتعلق بتحضير واستعمال السوائل الأيونية في تفاعل تحليق داخلي ل 2 -امينوشالكون 2 -امينو شالكون ايبوكسيد و ذلك لاصطناع مركبات هيدروكينولينية شبيهة الفلافونويدات بينما يتعلق الموضوع الثاني بتحضير مشتقات جديدة تحتوي على نواة الايميدازول أي و هي املاح الايميدازوليوم متعددة الاستبدال و تقييم نشاطها البيولوجي او بالاحرى تقييم قدرتها و نشاطها المضاد للبكتيريا

في الجزء الأول بعد تحضير السوائل الأيونية بوتيل ميثيل اميدازوليوم تريفلات , بوتيل ميثيل اميدازوليوم تيترا بورات , بوتيل ميثيل اميدازوليوم هيكزا فليورو فوسفات , بوتيل بيردنيوم تيترا فليورو بورات , استعملت الثلاث الأولى في تفاعل تحليق داخلي ل 2امينوشالكون دون استخدام أي نوع اخر من المحضرات النتائج كانت مرضية من مردود ووقت التفاعل و لكن الاكثر فعالية لوحظ انه بوتيل ميثيل اميدازوليوم تيترا بورات ( 10/1 نسبة السائل الايوني / المتفاعل الفترة 2,5 ساعة درجة الحرارة 150 c°) بعد اختيار السائل الايوني المناسب تم توسيع استعماله على بعض مشتقات 2 -امينوشالكون كما تم اثبات انه قابل للإعادة الهيكلة او الاستعمال (استعمل 3مرات لنفس الغرض ) مع انخفاض طفيف في المردود بانخفاض النشاط التحضيري للسائل الأيوني

بتباع نفس الخطوات تمت عملية اصطناع 2-افنيل -3- هيدروكسي 1,2,3,4 تيتروكينوليين 4-(H1) - اون في وسط ايوني عن طريق تفاعل حلقي داخلي 2 -امينو شالكون ايبوكسيد المردود كان مقبول باستعمال السوائل الايونية الاربعة السابقة ذكرها بينما الاكثر مردودية هو بوتيل ميثيل اميدازوليوم تريفلات ( 1 / 5 نسبة السائل الايوني/ المتفاعل الفترة 4 , 6 ساعة درجة الحرارة 120 c°) و بالتالي تم استعماله لتوسيع التفاعل على بعض مشتقات 2-هيدروكسي امينوشالكون

في الجزء الثاني تم تحضير سلسلة جديدة من مشتقات أملاح الايميدازوليو متعدد الاستبدال (12 مركب ) وتم تحديد بنيتها الكيميائية من خلال الطرق التقليدية المعتادة و المذكورة أعلاه كما تم تقييم قدرتها تثبيطها لأربعة سلالات بكتيرية مسببة للأمراض منها سلبية الغرام ( الأبريشية القولونية السالمونية) وقد تبين أن مشتقات اليود لها نشاط مثبط أحسن من نظيرتها مشتقات البروم و النيترو على البكتريا السالبة الغرام و ذلك باستخدام طريقتين قياس منطقة التثبيط أو تحديد التركيز الأدنى للتثبيط اما بالنسبة لبكتيريا موجبة الغرام فانه تبين أنها اقل حساسية بشكل ملحوظ لهذه المركبات

## كلمات المفتاحية

سوائل أيونية، مشابهاة الفلافونويدات، تفاعل حلقي داخل الجزيء، ايميدازول، املاح ايميدازول، نشاط البيولوجي

## Résumé

Deux thèmes distincts ont été abordés au cours de cette thèse. Le premier concerne la synthèse et l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcones et autres 1,2-époxy-2-aminochalcones, tandis que le second thème a trait à la préparation de sels d'imidazolium poly-fonctionnalisés quaternarisés et l'évaluation de leur activité antibactérienne.

Dans la première partie réservée à la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones et 2-aminochalcones époxydes en milieu liquide ionique, nous avons montré que la réaction se déroule correctement, est applicable à un large éventail de substrats, sans avoir recours à un catalyseur supplémentaire. Trois liquides ioniques ont été testés [bPy][BF<sub>4</sub>],[bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][PF<sub>6</sub>] sur les dérivés du (*E*)-1-(2-aminophényl)-3-phényl-propen-2-en-1-one, et parmi ces derniers [bmim][BF<sub>4</sub>] est le plus performant (ratio LI/substrat : 10/1, température : 150°C, temps de réaction : 2.5 h). Les 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (70-92%) en milieu liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>], et ce dernier est recyclable trois fois avec une légère diminution de son activité catalytique(83→64%). Nous avons également rapporté un protocole pratique et efficace pour la synthèse de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1*H*)-ones par une réaction de cyclisation intramoléculaire de 2-aminochalcone époxydes en milieu liquide ionique à 120° C (ratio LI/substrat : 5/1, température : 120°C, temps de réaction : 6 h). Parmi les quatre liquides ioniques explorés, [bmim][OTf] a donné les meilleurs résultats en termes de rendement en produit cyclisé (35-93%). les structures des composés préparés ont été élucidés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et C-13), et autres analyse élémentaire et diffraction des RX pour certains d'entre eux.

Dans la deuxième partie, toute une série de dérivés de sels d'imidazolium hautement fonctionnalisés ont été préparés (12 composés) et leurs structures élucidés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et C-13) et par diffraction des RX pour certains d'entre eux. La plupart de ces composés ont été soumis à une évaluation de leur capacité inhibitrice envers quatre souches pathogènes : trois à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella thipymurium* et *Pseudomonas aeruginosa*) et une à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) en utilisant deux méthodes : la mesure de la zone d'inhibition et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (MIC). L'analyse des résultats de la CMI montre les dérivés iodés possèdent une activité inhibitrice envers les souches à Gram négatif, supérieure à celle des dérivés bromés et aux composés porteurs d'un groupement nitro. Les *Staphylococcus aureus* (bactéries à Gram positif) sont nettement moins sensibles à l'action des substrats utilisés.

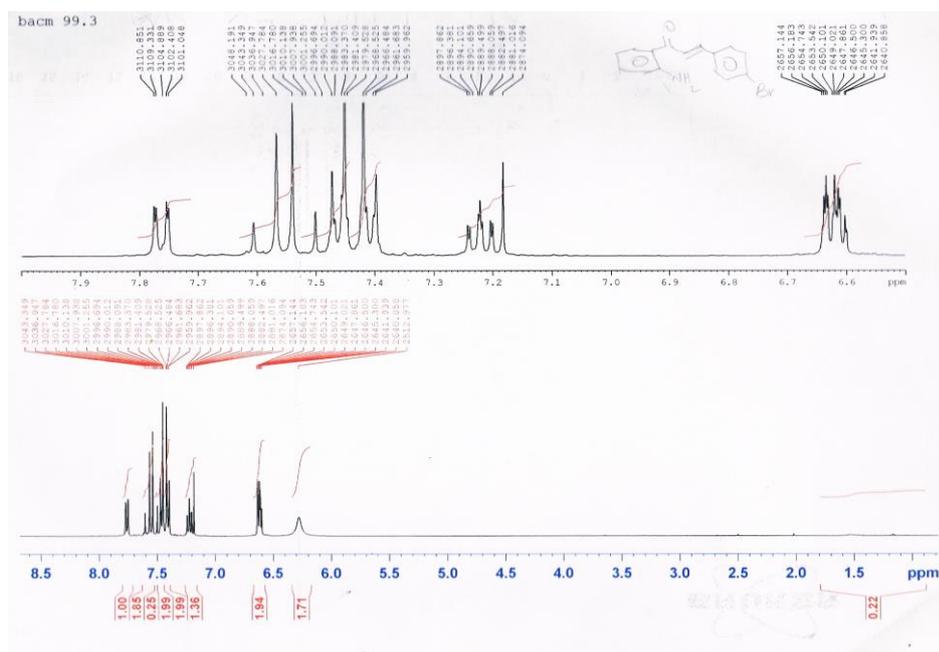
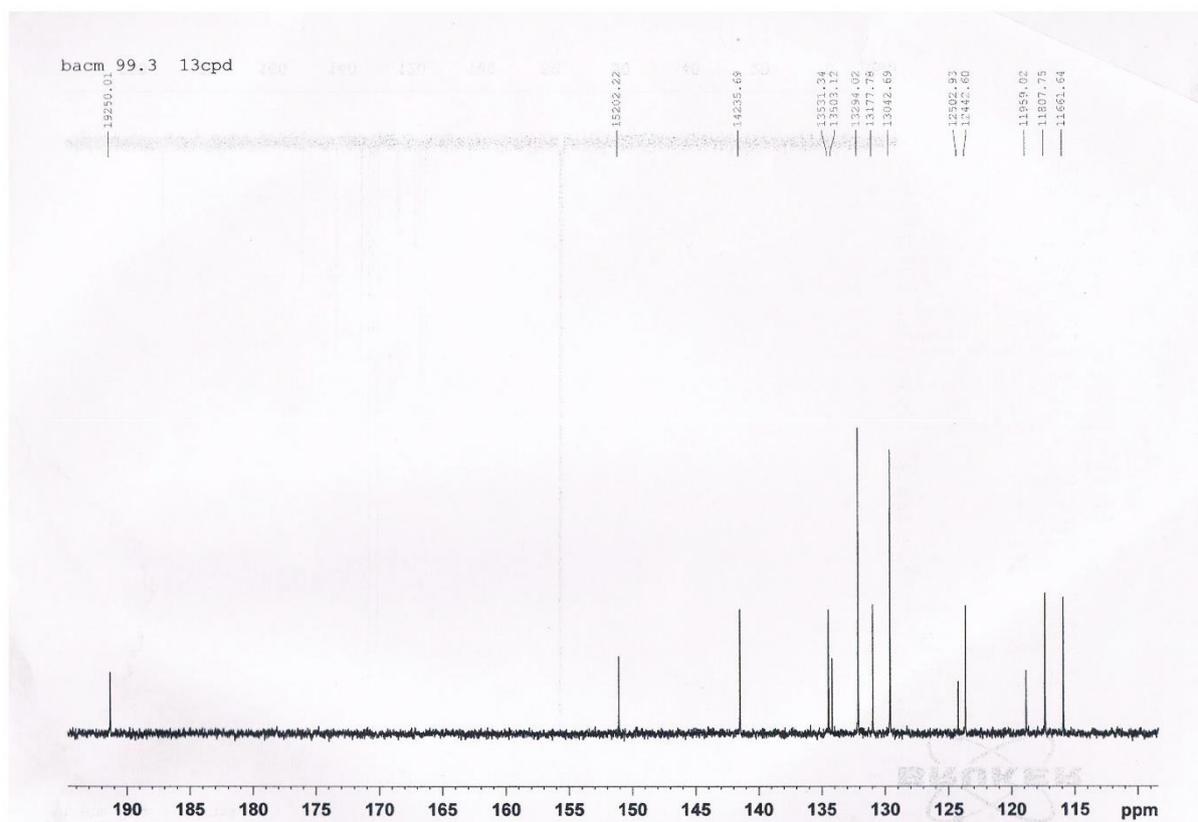
**Mots clés** : Liquides ioniques, Aza-analogues de flavonoïdes, Cyclisation intramoléculaire, Imidazole, Fonctionnalisation, Sels d'imidazolium, Activité biologique.

**Abstract**

Two distinct themes were discussed during this thesis. The first concerns the synthesis and the use of ionic liquids in the intramolecular hetero-cyclization reaction of 2-aminochalcones and 1,2-epoxy-2-aminochalcones, while the second relates to the preparation and evaluation of antibacterial activity of quaternized poly-functionalized imidazolium salts. In the first part dedicated (reserved) to the isomerization reaction of 2-aminochalcones and 2-aminochalcones epoxides in ionic liquid environment, we have shown that the reaction proceeds correctly, and it is applicable to a wide range of substrates, without the use of an additional catalyst. The derivatives of (E) -1- (2-aminophenyl) -3-phenyl-propen-2- en-1-one were tested in Three ionic liquids [bPy] [BF<sub>4</sub>], [bmim] [BF<sub>4</sub>] and [bmim] [PF<sub>6</sub>], among these [bmim] [BF<sub>4</sub>] is the most efficient (ratio LI / substrate: 10/1, temperature: 150 ° C, reaction time: 2.5 h). The 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4 (1H) -ones have been obtained with satisfactory yields (70-92%) in ionic liquid [bmim] [BF<sub>4</sub>], the (this) latter is recyclable three times with a slight decrease in its catalytic activity (83 → 64%). We also reported a practical and effective protocol for the synthesis of 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4 (1H) -ones by an intramolecular cyclization reaction of epoxyde 2-aminochalcone in ionic liquid at 120 ° C (LI ratio / substrate: 5/1, temperature: 120 ° C, reaction time: 6 h) of the four ionic liquids investigated, [bmim] [OTf] gave the best results in terms of cyclized product yield (35-93%). The structures of the compounds prepared were elucidated by the usual spectroscopic methods (IR, 1H NMR and C-13), and other elemental analysis and X-ray diffraction for some of them. In the second part, a whole series of highly functionalized imidazolium salt derivatives were prepared (12 compounds) and their structures elucidated by the usual spectroscopic methods (IR, 1H NMR and C-13) and by X-ray diffraction for some of them. Most of these compounds were evaluated for their inhibitory capacity against four pathogenic strains: three Gram-negative (*Escherichia coli*, *Salmonella thipymurium* and *Pseudomonas aeruginosa*) and one Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) using two methods: the inhibition zone and the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC). The MIC results shows that iodine derivatives have inhibitory activity against Gram-negative strains, superior to brominated derivatives and compounds bearing a nitro group. *Staphylococcus aureus* (Gram-positive bacteria) are significantly less sensitive to the action of the substrates used.

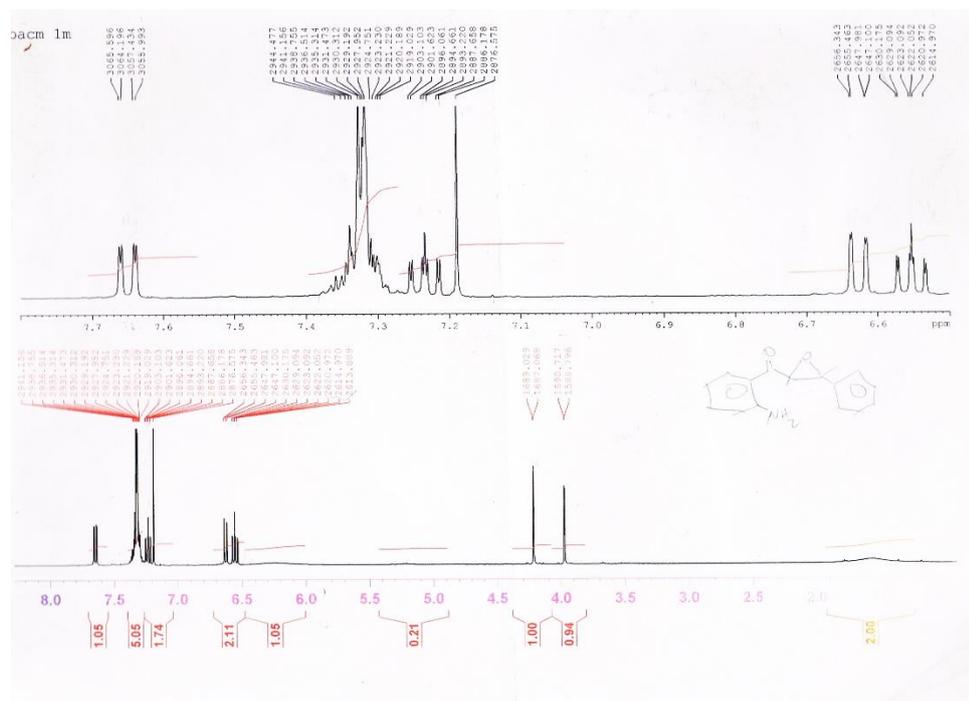
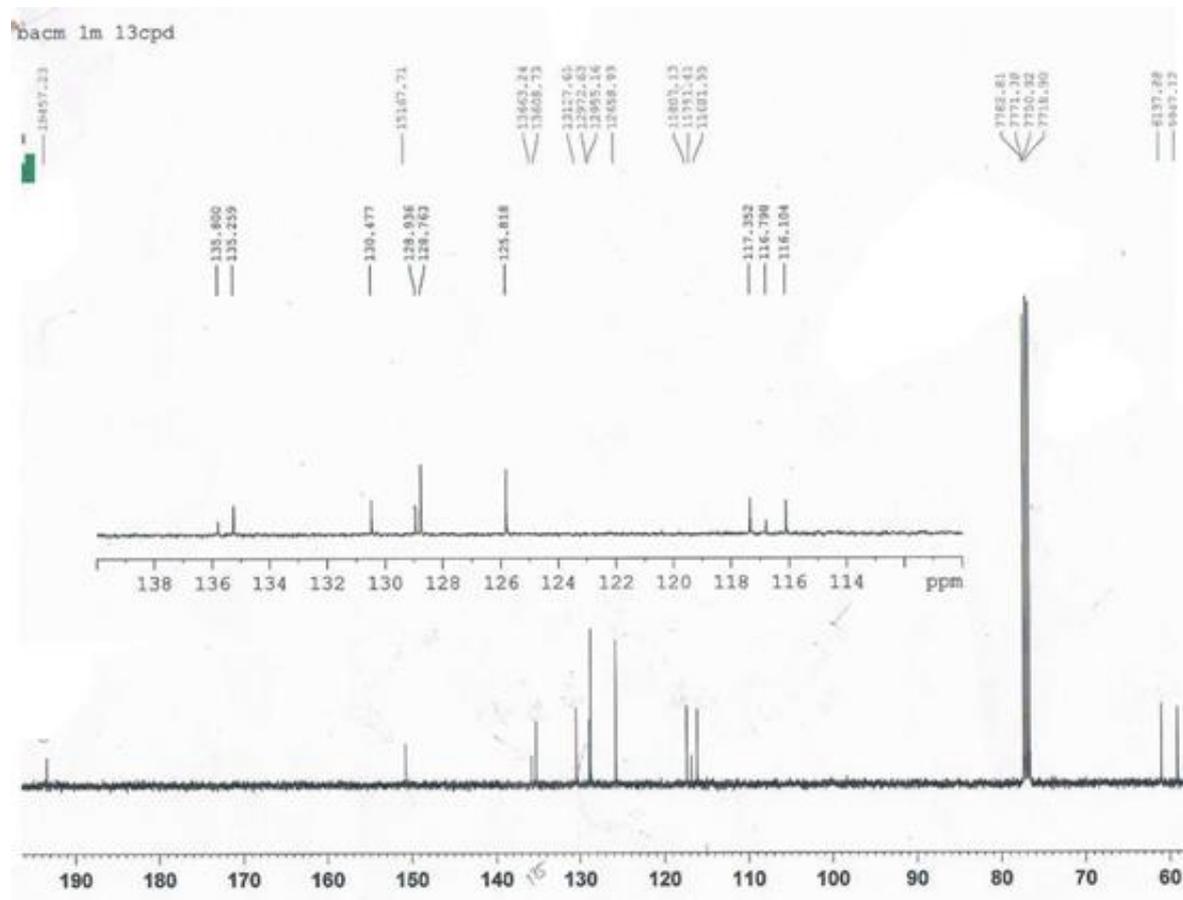
**Keywords:** ionic liquid , intramolecular hetero-cyclization, Imidazole, imidazolium salt, antibacterial activity.

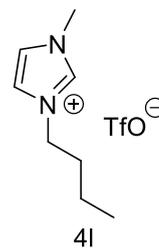
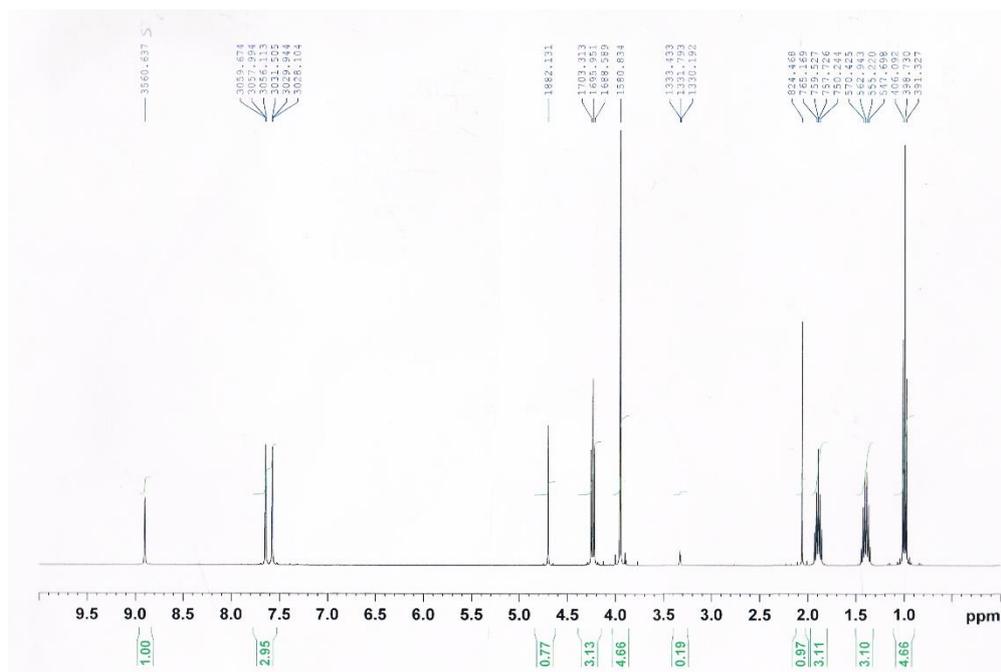
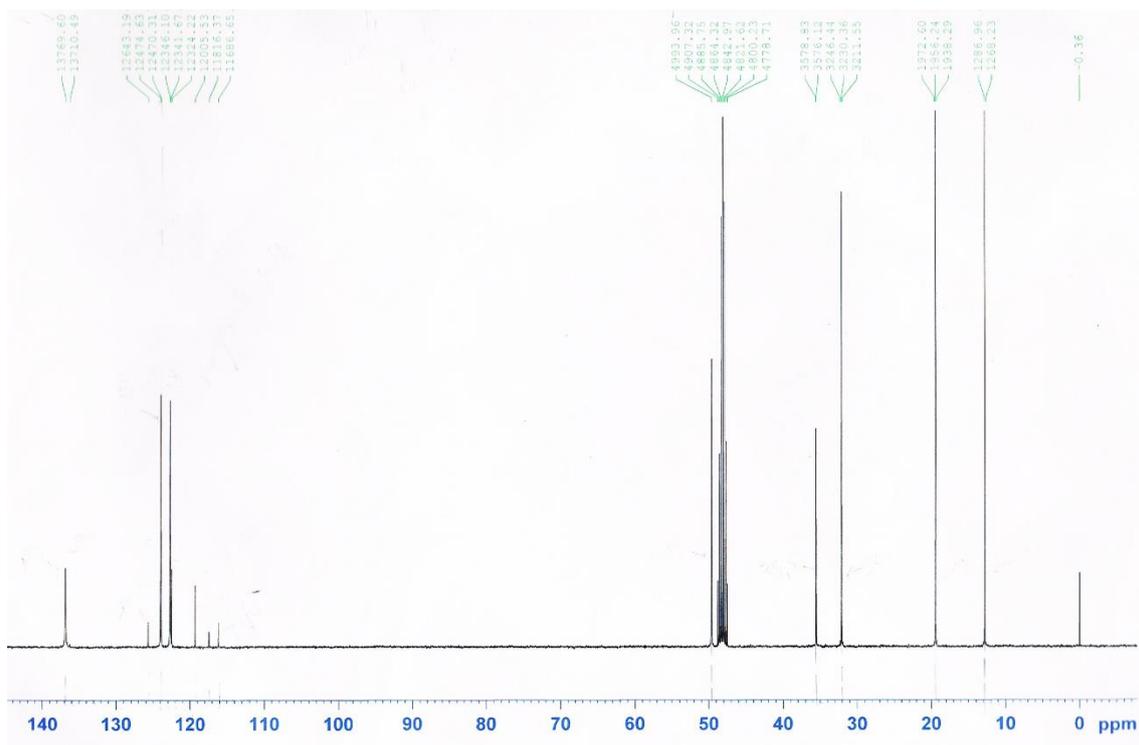
# **Annexes**

Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé 3dSpectre RMN C<sup>13</sup> du composé 3d

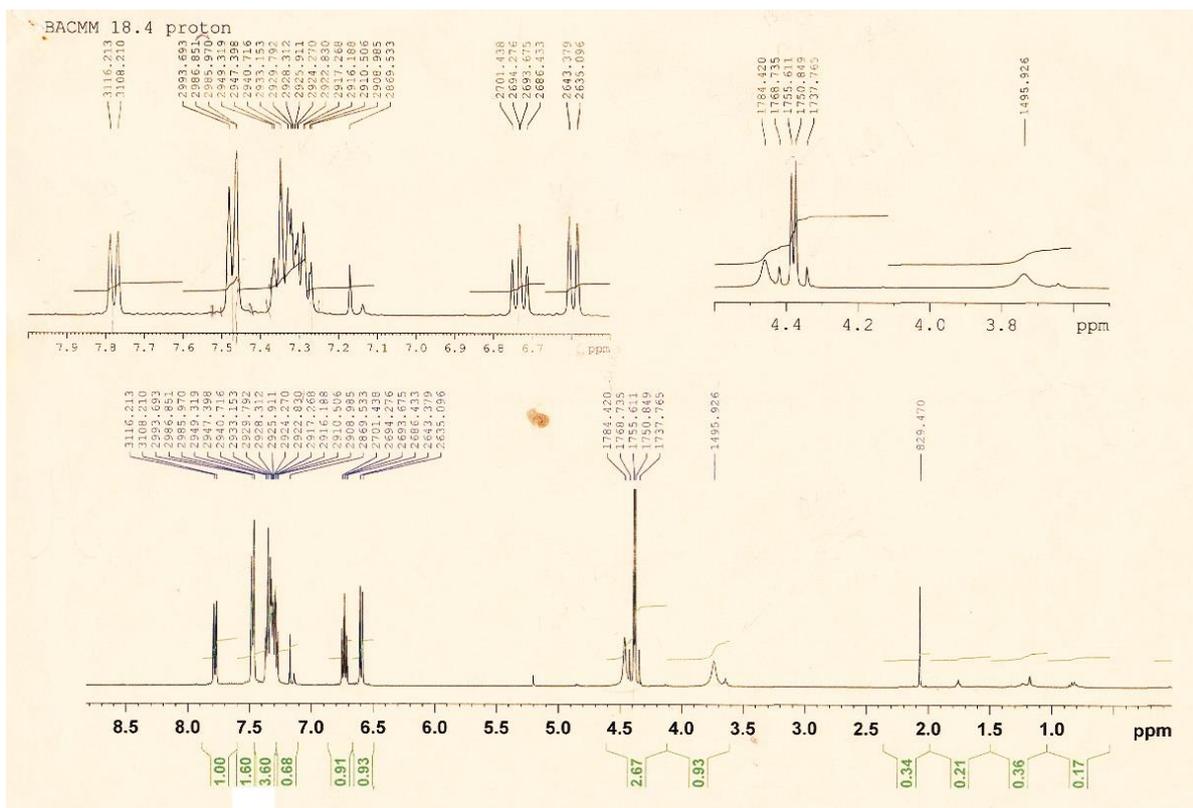
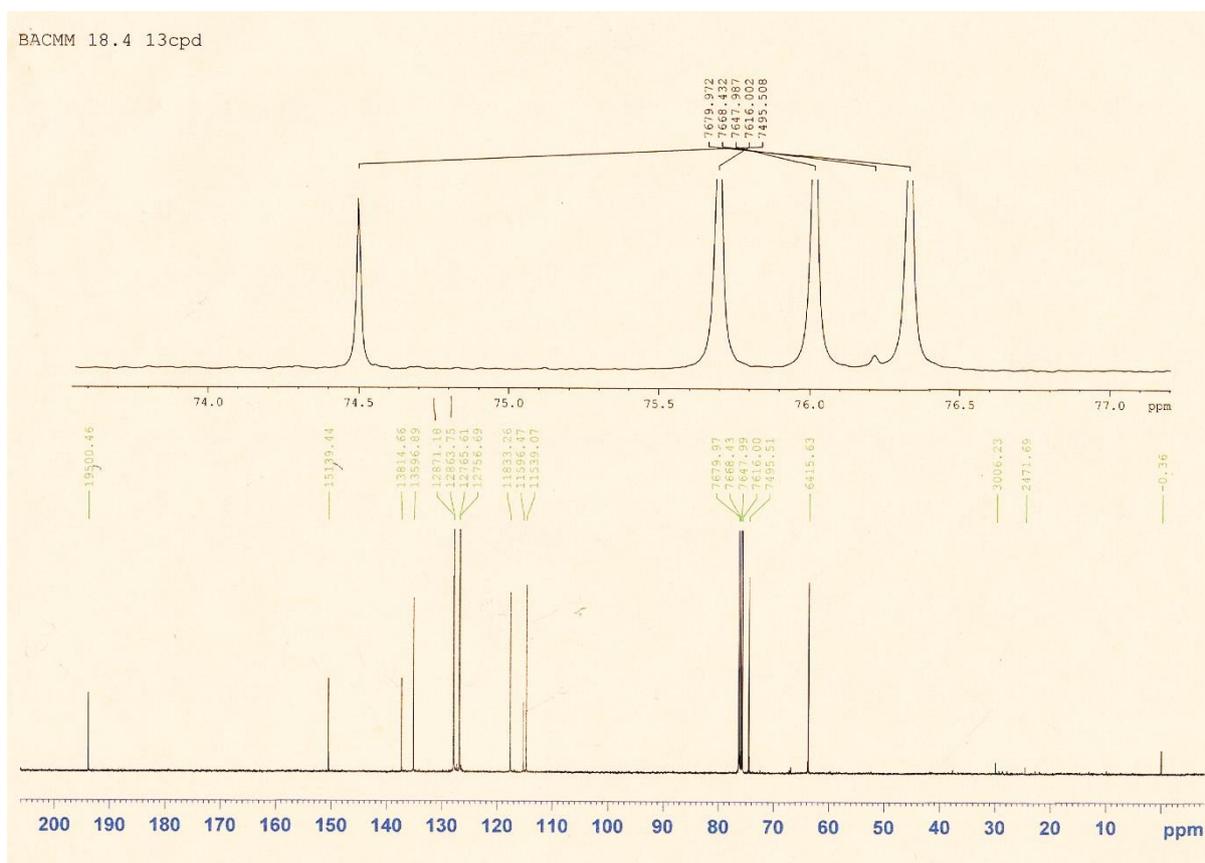


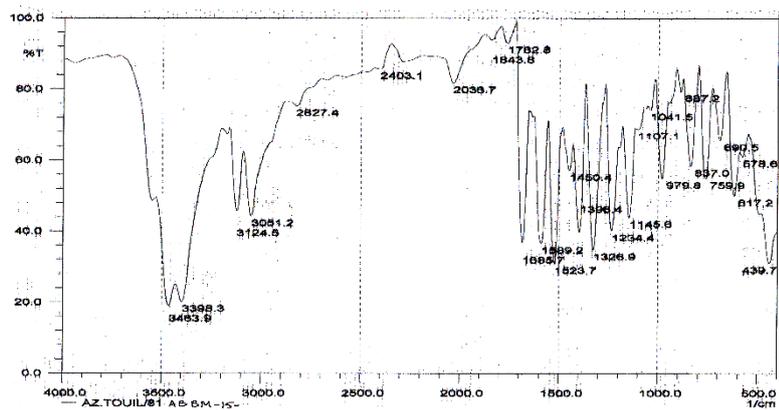
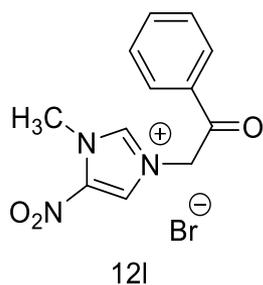


Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé 5aSpectre RMN C<sup>13</sup> du composé 5a

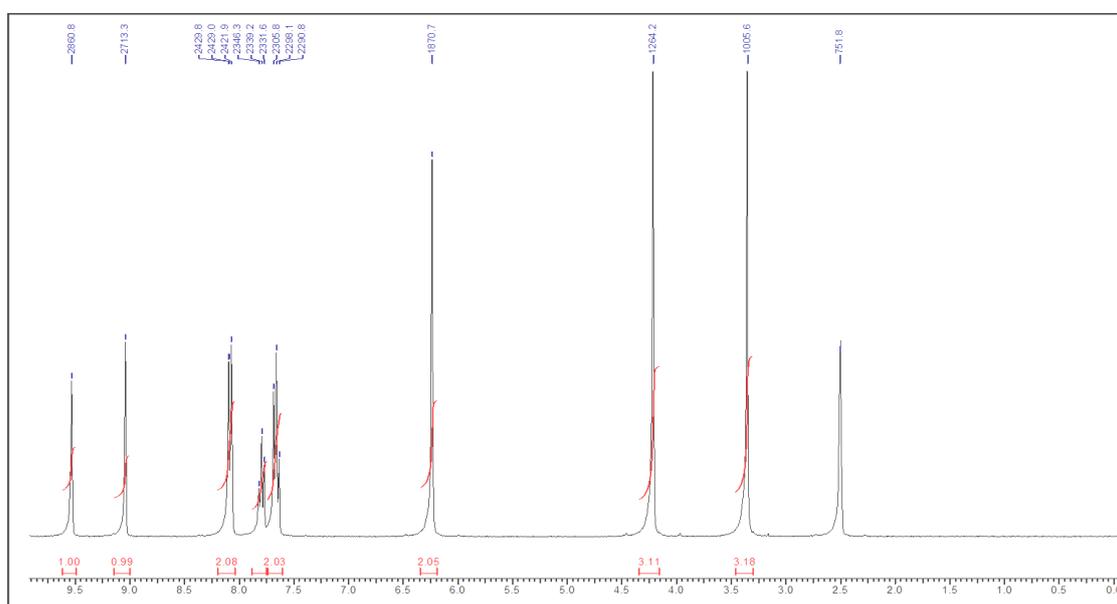
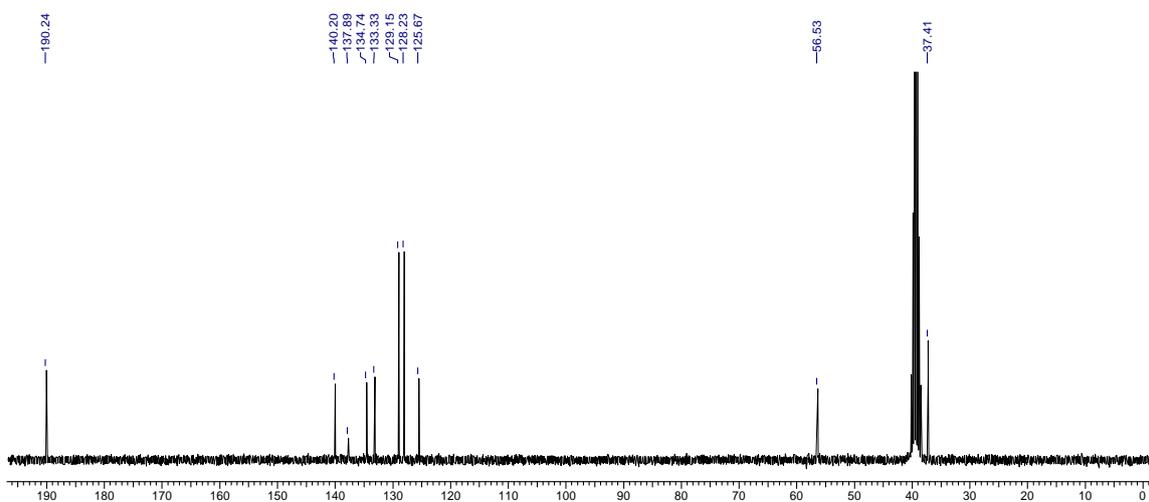
Spectre RMN  $H^1$  du composé **4L**

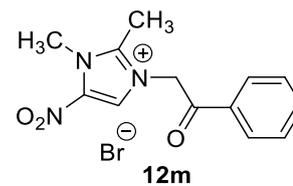
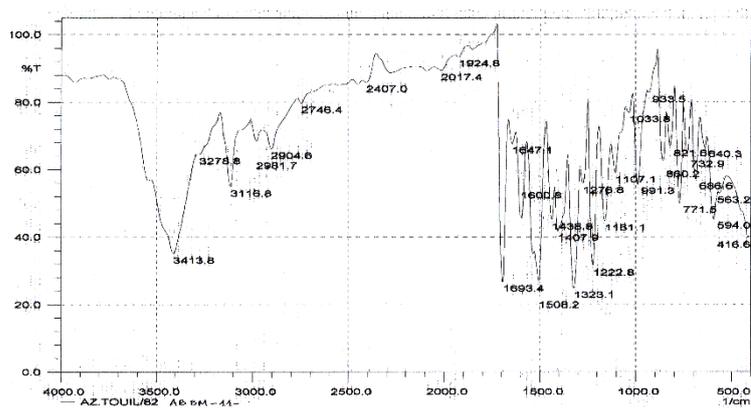


Spectre RMN  $H^1$  du composé **6a**Spectre RMN  $C^{13}$  du composé **6a**

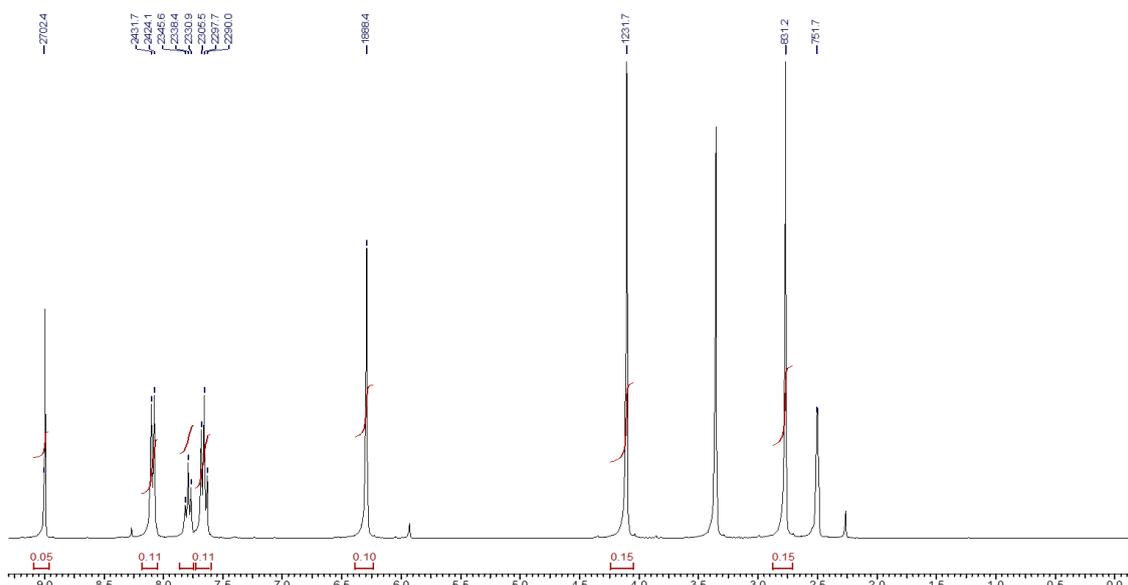
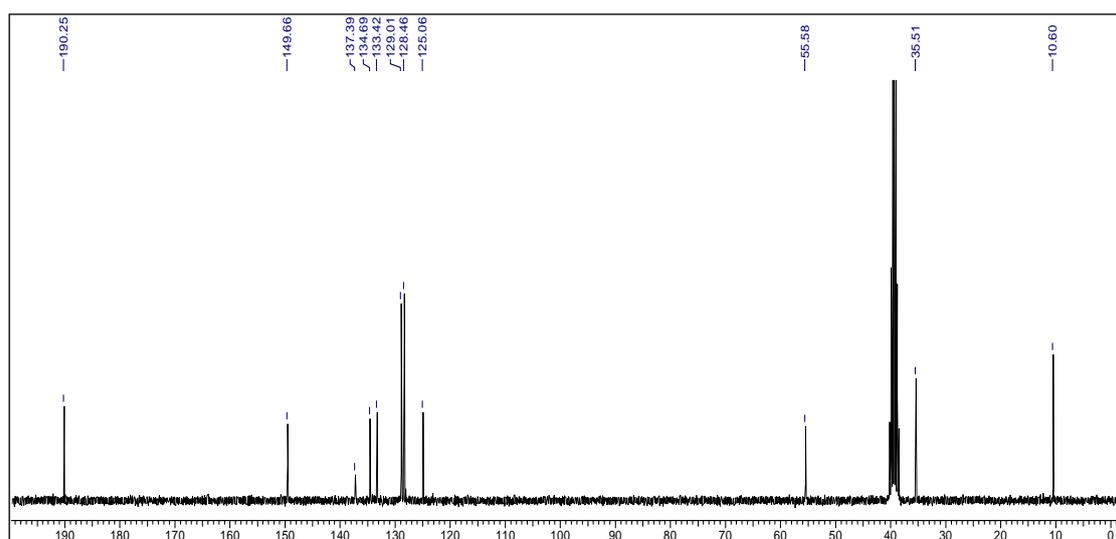


Spectre IR du composé 12L

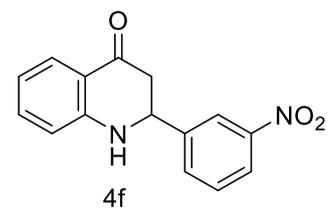
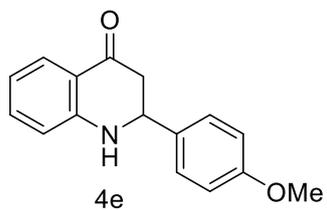
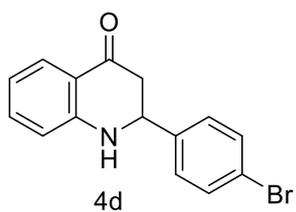
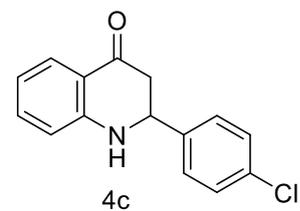
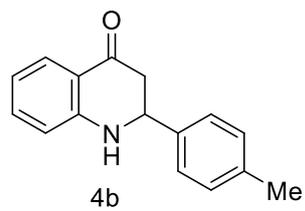
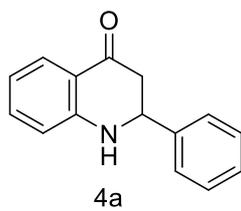
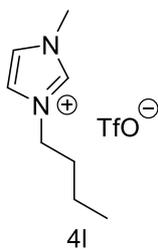
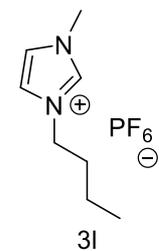
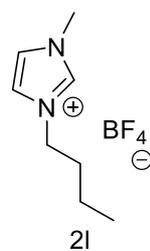
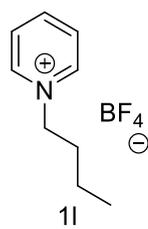
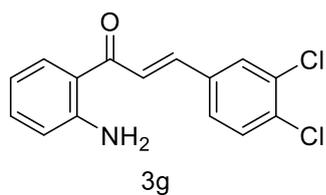
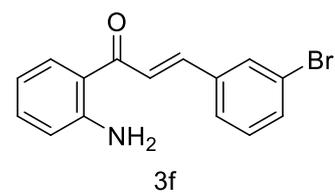
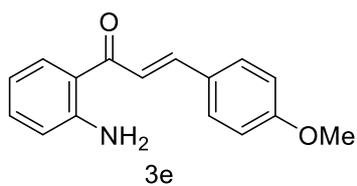
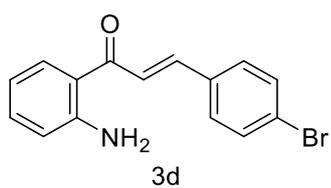
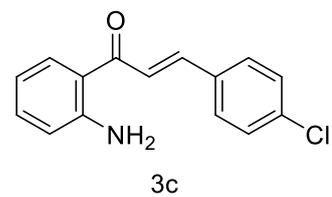
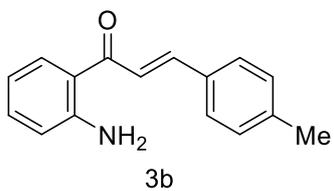
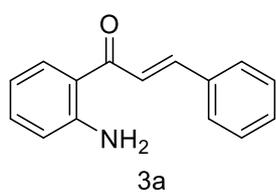
Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 12LSpectre RMN C<sup>13</sup> du composé 12L

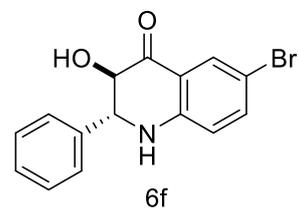
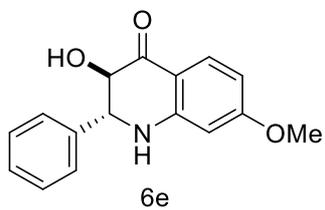
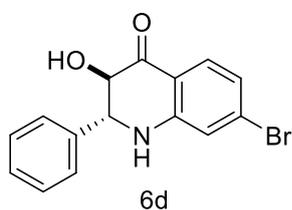
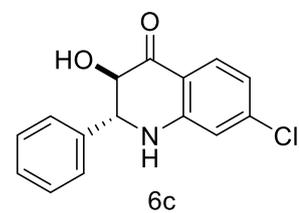
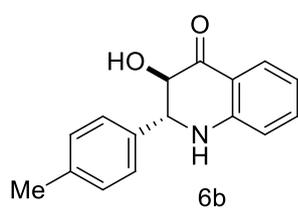
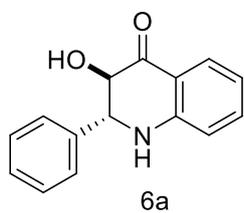
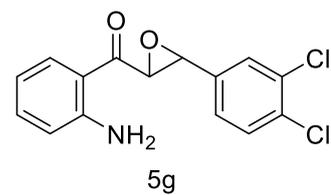
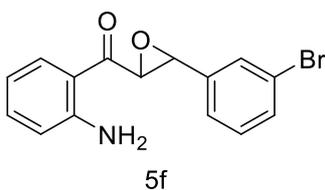
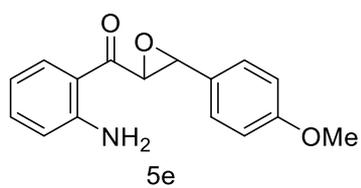
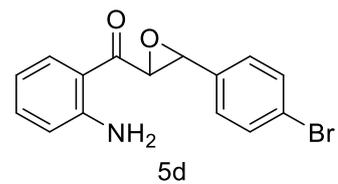
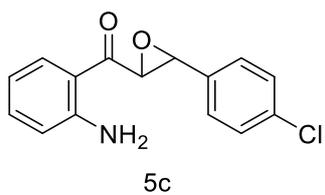
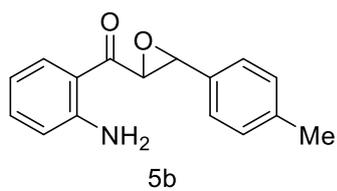
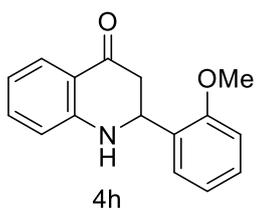
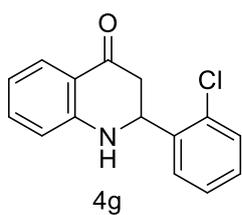


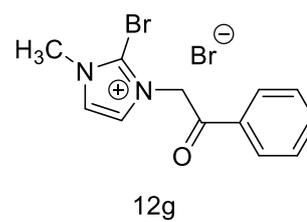
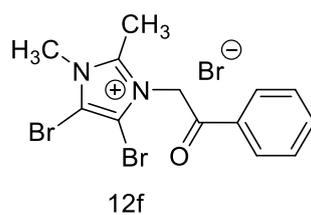
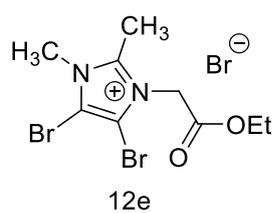
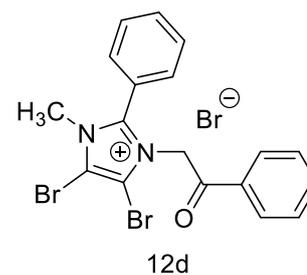
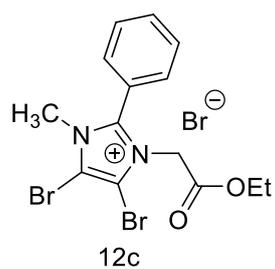
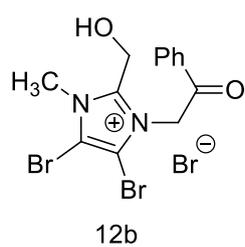
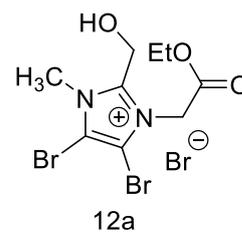
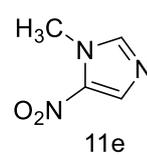
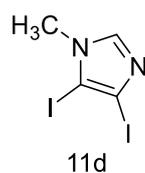
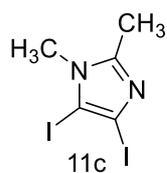
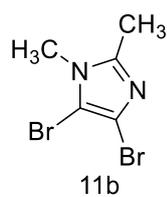
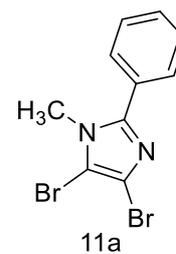
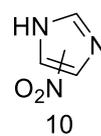
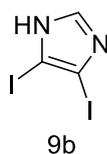
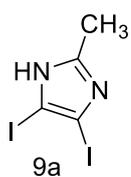
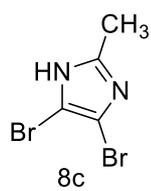
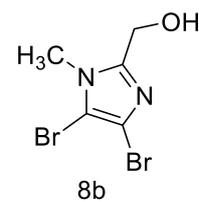
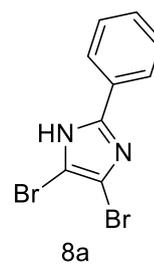
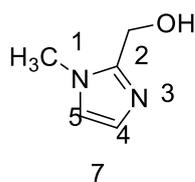
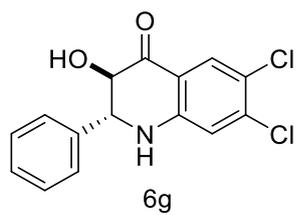
Spectre IR du composé 12m

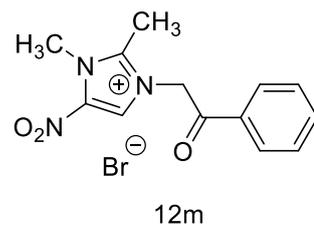
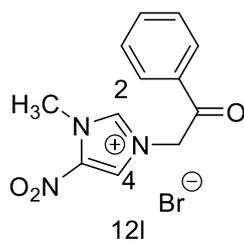
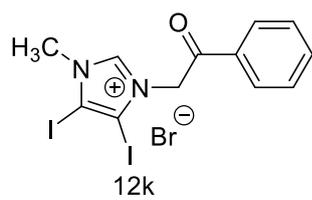
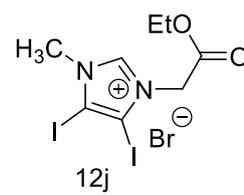
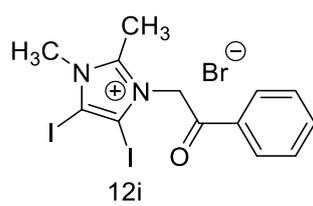
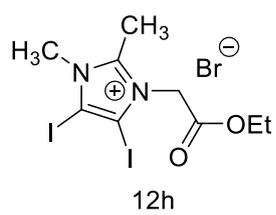
Spectre RMN H<sup>1</sup> du composé 12mSpectre RMN C<sup>13</sup> du composé 12m

## Formulaire









**Tableau 1.1** : 2-Aminochalcones préparées

R	2-aminochalcones	Rendement %*
H	<b>3a</b>	63
4-Me	<b>3b</b>	93
4-Cl	<b>3c</b>	80
4-Br	<b>3d</b>	82
4-Ome	<b>3e</b>	63
3-Br	<b>3f</b>	64
3,4-dichloro	<b>3g</b>	86
3-NO <sub>2</sub>	<b>3h</b>	60
2-Cl	<b>3i</b>	73
2-OMe	<b>3j</b>	70

**Tableau 1.2** : Liquides ioniques préparés

Liquide ionique	Rendement %*
[bPy][BF <sub>4</sub> ]	95
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	96
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	50
[bmim][OTf]	70

**Tableau 1.3** : Conversion des 2-aminochalcone en milieu liquide ionique

Entrée	L.I	T(°C)/t (h)	Conversion / Rdt*
1	[bPy][BF <sub>4</sub> ]	25/4	0
2	[bPy][BF <sub>4</sub> ]	150/3.5	100/67
3	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	150/2.5	100/83
4	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	150/1.5	100/75

**Tableau 1.4** : Etude de recyclabilité du liquide ionique [bmim][BF<sub>4</sub>]

Essai	1	2	3
Produit pur %	83	71	64

**Tableau1.5** : Données cristallographiques du composé **4a**

$C_{15}H_{13}NO$	Mr = 223.26
Système : Orthorhombique	Groupe d'espace: P 212121
a = 5.6799(13) Å	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
b = 13.596(3) Å	V = 1159.4(5) Å <sup>3</sup>
c = 15.013(4) Å	$\rho_c = 1.279 \text{ cm}^3$
Z = 4	Dimensions du cristal : 0.37 x 0.22 x 0.16 mm
F(0 0 0) = 472	

**Tableau1.6** : 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones préparées

2-aminochalcone	R	Aza-flavanone	Rdt%*
<b>3a</b>	H	<b>4a</b>	83
<b>3b</b>	4-Me	<b>4b</b>	92
<b>3c</b>	4-Cl	<b>4c</b>	70
<b>3d</b>	4-Br	<b>4d</b>	75
<b>3e</b>	4-OMe	<b>4e</b>	72
<b>3h</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>4h</b>	89
<b>3i</b>	2-Cl	<b>4i</b>	70
<b>3j</b>	2-OMe	<b>4j</b>	77

**Tableau1.7** : Données cristallographiques du composé **4b**

$C_{16}H_{15}NO$	Mr = 237.29
Système : monoclinique	Groupe d'espace: C2/c
a = 17.6363(14) Å	Reflexions mesurées 6746
b = 10.7968(9) Å	$D_x = 1.248 \text{ Mg m}^{-3}$
c = 13.6308(9) Å	$\theta = 2.4-27.5^\circ$
$\beta = 103.260(3)$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
V = 2526.3(3) Å <sup>3</sup>	T = 150 K
F(0 0 0) = 1008	Dimensions du cristal : 0.52x 0.33x 0.27 mm
Z = 8	

**Tableau 1.8** : Données cristallographiques du composé **4c**

$C_{15}H_{12}ClNO$	$Mr = 257.71$
Système : monoclinique	Groupe d'espace: $C2/c$
$a = 17.703(2) \text{ \AA}$	Reflexions mesurées 15688
$b = 10.7537(17) \text{ \AA}$	$Dx = 1.366 \text{ Mg m}^{-3}$
$c = 13.658(2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.4-27.2^\circ$
$\beta = 105.486(6)$	$\mu = 0.29 \text{ mm}^{-1}$
$V = 2505.8(6) \text{ \AA}^3$	$T = 150 \text{ K}$
$F(0\ 0\ 0) = 1072$	Dimensions du cristal : $0.17 \times 0.12 \times 0.06 \text{ mm}$
$Z = 8$	

**Tableau 1.9** : 2'-Aminochalcones époxydes préparées.

Entrée	2'-aminochalcone	R	2'-Epoxyaminochalcone	Rendement % *
1	<b>3a</b>	H	<b>5a</b>	80
2	<b>3b</b>	4-Me	<b>5b</b>	50
3	<b>3c</b>	4-Cl	<b>5c</b>	63
4	<b>3d</b>	4-Br	<b>5d</b>	54
5	<b>3e</b>	4-OMe	<b>5e</b>	70
6	<b>3f</b>	3-Br	<b>5f</b>	60
7	<b>3g</b>	3,4-dichloro	<b>5g</b>	73
8	<b>3h</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	66

**Tableau 1.10** : Données cristallographiques du composé **6a**

$C_{15}H_{13}NO_2$	$Mr = 239.26$
Système : trigonal	Groupe d'espace: $R-3$
$a = 27.633(3) \text{ \AA}$	Reflexions mesurées 15688
$b = 27.633(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$c = 8.3700(10) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
$Z = 18$	$\gamma = 120^\circ$
$V = 5534.9(10) \text{ \AA}^3$	

**Tableau 1.11** : Conversion de 2-aminoépoxychalcone en aza-flavanol

.Milieu	T(°C)	t (heure)	Rdt %*
[bPy][BF <sub>4</sub> ]	120	3	62
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	120	<b>3.5</b>	<b>76</b>
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	120	7	50
[bmim][OTf]	120	<b>6</b>	<b>77</b>
AcOH	118	1/6	43 <sup>a</sup>
Sans solvant	120	6	Pas de réaction

**Tableau 1.12**: Préparation de 2-aryl-3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-4(1H)-one

Entrée	R	Aza-flavanol	Rdt%*
1	H	<b>6a</b>	77
2	4-Me	<b>6b</b>	93
3	4-Cl	<b>6c</b>	45
4	4-Br	<b>6d</b>	55
5	4-OMe	<b>6e</b>	35
6	3-Br	<b>6f</b>	55
7	3,4-dichloro	<b>6g</b>	60
8	3-NO <sub>2</sub>	<b>Mélange</b>	Nd

**Tableau 2.1** : Dérivés d'imidazole 4,5-dihalogénés préparés :

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdt%
<b>11a</b>	Ph	Br	Br	<b>39*</b>
<b>11b</b>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	<b>91*</b>
<b>11c</b>	CH <sub>3</sub>	I	I	<b>78</b>
<b>11d</b>	H	I	I	<b>86</b>

**Tableau 2.2** : Dérivés d'imidazole quaternarisé .

Dérivés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>12a</b>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>57</b>
<b>12b</b>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>27</b>
<b>12c</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>83</b>
<b>12d</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>21</b>
<b>12e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	OEt	<b>60</b>
<b>12f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	Br	Ph	<b>78</b>
<b>12g</b>	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	<b>82</b>
<b>12h</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	I	OEt	<b>82</b>
<b>12i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	I	Ph	<b>52</b>
<b>12j</b>	H	CH <sub>3</sub>	I	I	OEt	<b>17</b>
<b>12k</b>	H	CH <sub>3</sub>	I	I	Ph	<b>66</b>
<b>12L</b>	H	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Ph	<b>76</b>
<b>12m</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	Ph	<b>65</b>

**Tableau 2.3** : Données cristallographiques

Composé	Formule brute	Système cristallin	Groupe d'espace	Paramètres de la maille
<b>12b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Orthorhombique	P c a b	$a = 7.1740 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 11.9743 \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$ $c = 35.0273 \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$
<b>12d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Monoclinique	C2/c	$a = 31.8115 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 7.9772 \text{ \AA}; \beta = 101.93^\circ$ $c = 14.3825 \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$ $a = 5.4562 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$
<b>12f</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Monoclinique	P2 <sub>1</sub> /c	$b = 18.0551 \text{ \AA}; \beta = 91.83^\circ$ $c = 16.4893 \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$ $a = 10.1113 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$
<b>12g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OBr	Monoclinique	P2 <sub>1</sub> /a	$b = 13.8160 \text{ \AA}; \beta = 114.40^\circ$ $c = 10.4189 \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$ $a = 10.8527 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$
<b>12i</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrI <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	Monoclinique	P2 <sub>1</sub> /a	$b = 9.6643 \text{ \AA}; \beta = 106.31^\circ$ $c = 16.4305; \gamma = 90^\circ$ $a = 6.0194 \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$
<b>12L</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Orthorhombique	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	$b = 11.8657 \text{ \AA}; \beta = 90^\circ$ $c = 19.396 \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$

**Tableau 2.4:** Données cristallographiques du composé

$C_8H_{11}N_3O_4$	$Mr = 213.2 \text{ g/mol}$
Système : Orthorhombique	$Z = 4$
$a = 4.4381 \text{ \AA}$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
$b = 10.319 \text{ \AA}$	
$c = 20.970 \text{ \AA}$	

**Tableau 2.5 :** Mesure des zones d'inhibition des différents composés testés.

Composés	Zones d'inhibition en mm			
	<i>Escherichia</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Salmonella</i>
	<i>Coli</i> ATCC 25922	<i>Aureus</i> ATCC 25923	<i>Aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>thipymurium</i>
12a	7	-	7	-
12b	7	7	9	-
12d	9	12	8	7
12 <sup>e</sup>	-	10	0	-
12f	9	7	9	7
12g	10	16	8	8
12h	-	0	9	-
12i	9	15	9	8
12j	-	-	9	-
12k	12	15	8	9
12L	-	-	9	-
12m	9	9	10	7
Spiramicyne*	9	22	-	9

**Tableau 2.6 : Détermination de la CMI.**

Composés	CMI (µg/ml)			
	<i>Escherichia</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Salmonella</i>
	<i>Coli</i> ATCC 25922	<i>Aureus</i> ATCC 25923	<i>Aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>thipymurium</i>
<b>12a</b>	250	>250	50	>250
<b>12d</b>	50	> 250	50	150
<b>12g</b>	6.2	150	12.5	12.5
<b>12i</b>	6.2	150	12.5	25
<b>12j</b>	6.2	250	6.2	50
<b>12k</b>	50	250	50	250
<b>12L</b>	150	250	50	50
<b>12m</b>	50	> 250	> 250	50

# Références

## REFERENCES

- [1]. (a) A. G. Montalban, “*Heterocycles in Natural Product Synthesis*”; Ed.; Wiley-VCH:New York, **2011**, pp. 299-339; (b) D.Lednicer, “*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*”; Vol.7. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84-216.
- [2]. (a) H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, *10*, 2017-2019; (b) N. Garcia-Font, H. Hayour, A. Belfaitah, J. Pedraz, I. Moraleda, I. Irepa, A. Bouraiou, M. Chioua, J. Marco-Contelles, M.J. Oset-Gasque, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 178-192.
- [3] (a) K.R. Seddon, *Nat. Mater.***2003**, *2*, 363-265; (b) Ohno H, N.J. Hoboken, *Electrochemical aspects of ionic liquids*. John Wiley & Sons; Inc.; **2005**; (c) P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic liquids in synthesis, vol. 1*. New York: Wiley-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, **2007**.
- [4] (a)F. Endres, D.R. MacFarlane, A. Abbott, *Electrodeposition from ionic liquids*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, **2008**; (b) M. Armand, F. Endres, D.R. MacFarlane, H. Ohno, B. Scrosati *Nat. Mater.***2009**, *8*, 621-629.
- [5] (a) H. Zhao, S.V. Malhotra, *Aldrichim. Acta*, **2002**, *35*, 75-83; (b) R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.***2000**,*105*, 221–227; (c) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083; (d) J.D. Holbrey, K.R. Seddon, *Clean Products Process.* **1999**, *1*, 223–236.
- [6] J. Fraga-Dubreuil, J. P. Bazureau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7351–7355.
- [7] (a) H. Xue, R. Verma, J.M. Shreeve, *J Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 159-76; (b)N.V. Plechkova, K.R.Seddon *Chem. Soc. Rev.***2008**, *37*, 123-50.
- [8] (a) K.R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.***1997**, *68*, 351-356; (b) S.Muralidharane, S.Lyervenkatakrihna, *anticorros. Met. & Mat.***1997**, *44*, 100-106; (c) F. Bentiss, M.Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.***2007**,*99*, 1-8; (e) T.Eicher, S.Hauptmann, “*The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications*”. 2nd edition, edsWiley-VCH Verlag GmbH &Co. KGaA , (Germany), **2003**.
- [9] (a) S.J. Dalgarno, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, **2009**, *105*, 190-205; (b) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo. *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 705-753; (c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.***2011**, *28*, 1143-1191; (c) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Hetrocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (d) L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl*, **1986**, *5*, 12.

- [10] H.Y. Jiang, C.H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.B. Lan, R.G. Xie, *J. Mol. Catal. A:Chem.***2006**, *260*, 288-294; (b) J.M.D. Storey, G. Williamson, *TetrahedronLett.***2005**, *46*, 7337-7339; (c) J.S. You, G.L. Zhang, J.B. Lan, X.Q. Yu, Q.X. Xiang, R.G. Xie, *Chem. Com.***2001**, *18*, 1816-1817.
- [11] (a) B. Nasimham, D. Sharma, P. Kimar, *Med. Chem. Res.***2011**, *20*, 1111-1118; (b) A.G. Montalban, *"Heterocycles in Natural Product Synthesis"*, Ed., Wiley-VCH., New York, **2011**.
- [12] (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571-4624; (b) E.V. Aleksandrova, A.N. Kravchenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 261-289.
- [13] (a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. de Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S.A. Trammell, M.H. Hecht, *Biophys. Chem.***2006**, *123*, 102-112.
- [14] (a) Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.***1997**, *68*, 351-356; (b) Muralidharane, S. Lyervenkatarkrishna, *S. anticorros. Met. & Mat.***1997**, *44*, 100-106; (c) Bentiss, F.; Traisnel, M. Lagrenée, M. *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) Lee, S. H.; Dang, D. T.; Ha, S. H.; Chang, W. J.; Koo, Y. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8;
- [15] (a) F. Semerci, O.Z. Yesilel, F. Yüksel, *Polyhedron*, **2015**, *102*, 1-7; (b) L.X. Sun; Y. Qi, Y.M. Wang, Y.X. Che, J.M. Zheng, *Cryst. Eng. Comm.***2010**, *12*, 1540-1547; (c) Y. Yan, J. Zhang, L. Ren, C. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5232-5263.
- [16] (a) M. Sanchez-Moreno, F. Gomez-Contreras, P. Navarro, C. Marin, I. Ramirez-Macias, F. Olmo, A.M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M.J.R. Yunta, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 387-397; (b) T. Scior, D.M. Domeyer, K. Cuanalo-Contreras, S.A. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1526-1539; (c) J.J. Chen, C.M. Li, J. Wang, S. Ahn, Z. Wang, Y. Lu, J.T. Dalton, D.D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782-4795; (d) M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, N. Nikbin, *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- [17] (a) S.J. Dominianni, T.T. Yen, *J. Med. Chem.***1989**, *32*, 2301-2306; (b) S. Singh, N. Bharti, P.P. Mohapatra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1900-1947; (c) H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640-647; (d) E. Kotteas, C. Alamara, M. Kiagia, K. Pantazopoulos, A. Boufas, A. Provata, A. Charpidou, K.N. Syrigos, *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 529-533; (e) I. Ali, M.N. Lone, H. Y. Aboul-Enein, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1742.
- [18] L. Wang, X. Zhang, Y. Zhang, Y. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2815-2821.
- [19] R. Rohini, R.P. Muralidhar, K. Shanker, A. Hu, V. Ravinder, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1200-1205.
- [20] (a) A.A. Bekhit, H.M. Ashour, Y.S. Abdel Ghany, A.D. Bekhit, A. Baraka, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 456-563.
- [21] (a) K.F. Ansari, C. Lal, *Eur. J. Med. Chem.***2009**, *44*, 4028-4033;

- [22] (a) A. Karakurt, M. Ozalp, S. Işık, J.P. Stables, S. Dalkara, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2902-2911
- [23] (a) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (b) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *42*, 3772; (c) J. Dupont, R. F. De Souza, P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; (d) B.A. Silverira Neto, G. Ebeling, R.S. Goncalves, F.C. Gozzo, M.N. Eberlin, J. Dupont, *Synthesis*, **2004**, 1155; (e) K.S. Yeung, M.E. Farkas, Z. Qiu, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793–5795.
- [24] (a) J. Fraga-Dubreuil, J.P. Bazureau, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6121; (b) S.H. Schoefer, N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Chem. Commun.* **2001**, 425; (c) P. Lozano, T. Diego, D. Carrié, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Chem. Commun.* **2002**, 692; (d) F. van Rantwijk, R.M. Lau, R. Sheldon, *Trends Biotechnol.* **2003**, *21*, 131; (e) M. J. Earle, S.P. Katdare, K.R Seddon. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 707.
- [25] Tetz, M. T.; Wiesenhöfer, W.; Francio, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2002**, 992-993.
- [26] H. Olivier-Bourbigou, C. Vallee, “*Multiphase Homogeneous Catalysis*”, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, Vol. 2, pp 413-431.
- [27] A.R. Katritzky, R. Jain, A. Lomaka, R. Petrukhin, M. Karelson, A.E. Visser, R.D. Rogers, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 225.
- [28] P. Wasserchied, T. Welton, “*Ionic Liquids In Synthesis*”, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- [29] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.
- [30] P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg) Russia*, 1914, 405.
- [31] T.P. Wier, F. Hurley, US Patent **1948**. 4,446.349
- [32] (a) C.L. Hussey, *Adv. Molten Salt Chem.* **1983**, *5*, 185; (b) J.S. Wilkes, J.A. Levinsky, R.A. Wilson, C.L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263; (c) H.L. Chum, V.R. Kock, L.L. Miller, R.A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3264
- [33] C. G. Swain. A. Ohno, D. K. Roe, R. Brown, T. Maught, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2648-2649.
- [34] H. Oliver-Bourbigon, L. Magna, *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2002**, *419*, 182-183.
- [35] Wilkes, J. S.; Zwarotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [36] C. L. Hessay, “*Room Temperature molten Salts Systems, in Advances in Molten Salt Chemistry*”. Ed. Elsevier: Amsterdam, **1983**, Vol.5, p.185-230
- [37] (a) K.R. Seddon, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351. (b) J. Pernak, A Czepukowicz, R. Pozniak, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2379.

- [38] E.D. Bates, R.D. Mayton, I. Ntai, J. H. Davis. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 926.
- [39] (a) A.E. Visser, R.P. Swatloski, W.M. Reichert, J.H. Davis Jr, R.D. Rogers, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, *Chem. Commun.* **2001**, 135. (b) A. E. Visser, R. P. Swatloski, W. M. Reichert, R. M. S. Sheff, A. Wierzbicki, J.H. Davis Jr, R.D. Rogers. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 2523.
- [40] S. Lee, *Chem. Commun.* **2006**, 1049
- [41] A. Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1-19.
- [42] J.C Hsu, Y.H. Yen, Y.H. Ho, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4673-4376
- [43] P.H. Tran, P.E. Hansen, H.: Hoang, D.K.N. Chau, T.N. Le, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2187-2192
- [44] (a) I. P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (b) D.E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091-1092.
- [45] D.A. Xu, Y.J. Liu, S. Shi, Y. Wang, *Green Chem.* **2010**, *12*, 514-517.
- [46] C.E. Song, W.H. Shim, E.J. Roh, S. Lee, J.H. Choi, *Chem. Commun.* **2001**, 1122-1123.
- [47] S. Demir, Y. Damarhani, I. Ozdemir, *J. Molecular Liquids*, **2015**, *204*, 210-213.
- [48] H. Valizadeh, M. Ahmadi, *C.R. Chimie*, **2012**, *15*, 1077-1080
- [49] J. Akbari, *C.R. Chimie*, **2012**, *15*, 471-473
- [50] P. Singh, K. Kumari, M. Dubey, V.K. Vishvakarma, C.K. Mehrotra, N.D. Pandey, R. Chandra, *C.R. Chimie*, **2012**, *15*, 504-510.
- [51] V.K. Rao, R. Tiwari, B.S. Chhikara, A.N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar, *RSC Advances*, **2013**, *3*, 15396-15403.
- [52] P.C.H. Hollman, J.M.P. van Trijp, M.N.C.P. Buysman, M.S.V.D. Gaag, M.J.B. Mengelers, J.H.M. Vries, M.B. Katan, *FEBS Lett.* **1997**, *418*, 152.
- [53] P. Pietta, *J. Nat. Pro.* **2000**, *63*, 1035.
- [54] P.C.H. Hollman, *J. Sci. Food Agr.* **2001**, *81*, 842.
- [55] I.M. Kooter, R.A. Steiner, B.W. Dijkstra, P.I. van Noort, M.R. Egmond, M. Huber, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2971.
- [56] (a) E. Middleton Jr., C. Kaldasnamí, “*The Flavonoids, Advances in research since 1986*”, éd. J.B. Harborne, Chapman and Hall, London, **1993**, pp. 617-652; (b) E.N. Frankel, A.L. Waterhouse et P.L. Teissedre, *J. Agric. Food. Chem.* **1995**, *43*, 221. (c): D.S. Leake, “*Phytochemistry of Fruits and Vegetables*”, éd. F.A. Tomás-barberán, R.J. Robins, Clarendon Press, Oxford, **1997**, 287.

- [57] (a) N. Salah, N.J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G.P. Bolwell, C. Rice- Evans, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 322, 339; (b) G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso, *Life Sci.* **1999**, 65, 337; (e) J.M. Geleijnse, L.J. Launer, D.A.M. van der Kurp, A. Hofman, J.C.M. Witteman, *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, 75, 880.
- [58] (a) B. Havsteen, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 1141; (b) K.J. Herman, *Food Technol.* **1976**, 11, 443; (c) J. Terao, M. Piskula, Q. Yao, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 308, 278; (d) D. Metodiewa, A.K. Jaiswal, N. Cenas, E. Dickanait, J. Segura-Aguilar, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, 26, 107.
- [59] O.M. Andersen, K.R. Markham, “*Flavonoids : chemistry, biochemistry, and applications*” , éds. Taylor & Francis Group: Boca Raton, Florida, 2006, pp. 2.
- [60] A. Detsi, M. Majdalani, C. Kontogiorgis, D. Hadjipavlou-Litina, P.Kefalas, *Bioorg.Med. Chem.* **2009**,17(23), 8073-8085
- [61] (a) J. Algar, J.P. Flynn, *Proc. Roy. Irish. Acad.* **1934**, 42B, 1; (b) T. Oyamada, *J. Chem. Soc. Japan* **1934**, 55, 1256; (c) T. Oyamada, *Bull. Chem. Soc.Jpn.* **1935**, 10, 182.
- [62] (a) S.D. Limaye, *Rasayanam*, **1955**, 2,55, (b) S.D. Limaye, *Rasayanam* **1950**, 2, 1;(c) K.G. Marathe, K.R. Chandorkar, S.D. Limaye, R. Rasayaman, **1952**, 2, 48.
- [63] (a) S. von Kostanecki, A. Rozycki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 102; (b) T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 696; (c) Ber. T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, J. Tambor, *Dtsch. Chem.. Ges.* **1899**, 32, 2448.
- [64] (a) O. Prakash, D.Kumar, R.K. Saini, S.P. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2167; (b) O.V. Singh, R. S. Kapil, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 277;(c) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373; (d) Y. Xia, Z.Y. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Tachibana, S.C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1155; (e) T. Osawa, H. Ohata, K. Akimoto, K. Harada, H. Soga, Y. Jinno, *Eur. Pat. Appl.* EP 343547; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 235197g.
- [65] H. de Diesbach, H. Kramer, *Helv. Chim. Acta*, **1945**, 28, 1399
- [66] (a) O.V. Singh, R.S. Kapil, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 277; (b) V.N. Kalinin, M.V. Shostakovsky, A.B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 373.
- [67] (a) J.A. Donnelly, D.F. Farrell, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 885; (b) A.L. Tökes, G. Litkei. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 895-902; (c) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Tachibana, S.-C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1155–1162.
- [68] O. Prakash, D. Kumar, R.K. Saini, S.P. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2167.
- [69] R.P. Pandit, K. Sharma, Y.R. Lee, *Synthesis*, **2015**, 47, 3881–3890.
- [70] U.P. Lad, M.A. Kulkarni, U.V. Desai, P.P. Wadgaonkar, C.R. Chim. **2011**, 14, 1059–1064.

- [71] (a) H. Zheng, Q. Liu, S. Wen, H. Yang, Y. Luo, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 875–882.; (b) B. Mondal, S.C. Pan, *Org. Biomol. Chem.***2014**, *48*, 9789–9792.,
- [72] K. Kanagaraj, K. Pitchumani, *J. Org. Chem.* **2013**,*78*, 744–751.
- [73] G.-F. Pan, L. Su, Y.-L. Zhang, S.-H. Guo, Y.-Q. Wang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 25375–25378.
- [74] S. Chandrasekhar, K. Vijeender, Ch. Sridhar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4935–4937
- [75] L. Politanskaya, E. Tretyakov, *Synthesis*, **2018**, *50*, 555–564
- [76] L. Politanskay, T. Rybalova, O. Zakharova,, G. Nevinsky, E. Tretyakov, *J. Fluorine Chem.***2018**, *211*,129-140.
- [77] L.B. Kunde, S.M. Gade, V.S. Kalyani, S.P. Gupte, *Catalysis Commun.* **2009**, *10*, 1881-1888.
- [78] A.L. Tőkés, G. Janzsó, *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3159.
- [79] N.G. Kundu, J.S. Mahanty, P. Das, B. Das, *Tetrahedron Lett.***1993**, *34*, 1625.
- [80] (a): R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett.***1997**, *7*, 857. (b): R.S. Varma, *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 1565.
- [81] R.N. Bhattacharya, P. Kundu, G. Maiti, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 476–481.
- [82] V.K. Rao, M.S. Rao, A. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1356–1360.
- [83] K.H. Kumar, D. Muralidharan, P.T. Perumal, *Synthesis*, **2004**, 63–68.
- [84] N. Ahmed, J.E. van Lier *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2725-2729.
- [85] N. Ahmed, J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 13–15.
- [86] R.A. Bunce, B. Nammalwar, *J. Heterocycl. Chem.***2011**, *48*, 613–619
- [87].J.-F. Wang, Y.-X. Liao, P.-Y. Kuo, Y.-H. Gau, D.-Y. Yang, *Synlett.* **2006**, 2791–2794.
- [88] K. Saito, Y. Moriya, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3202–3205,
- [89] X. Zheng, H. Jiang, J. Xie, Z. Yin, H. Zhang, *Synth. Commun.***2013**, *43*, 1023–1029.
- [90] K.H. Kumar, P.T. Perumal, *Can. J. Chem.* **2006**,*84*, 1079–1083.
- [91] M. Muthukrishnan, M. Mujahid, V. Punitharasu, D.A. Dnyaneshwar, *Synth. Commun.* **2010**, *40* ,1391–1398.;
- [92] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, L. Mart, *Chem. Cat. Chem.***2016**, *8*, 1335–1345.
- [93] R. Sakiroolla, M. Yaeghoobi, N.Abd. Rahman, *Monatsh. Chem.* *143* (2012) 797–800.
- [94] C. Derabli, S. Mahdjoub, R. Boulcina, B. Boumoud, H. Merazig, A. Debache, *Chem. Heterocycl. Compds*, **2016**, *52*, 2.
- [95] R. Liu, Y. Zhang, K. Xu, G. Tan, *Synthetic Commun.* **2017**, *47*, 1
- [96] R. Shintani, T. Yamagami, T. Kimura, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5317-5319.
- [97] R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett.***1997**, *7*,857-858.

- [98] S. Kumar, N. Verma, I. Parveen, N. Ahmed, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *53*, 2111-2122
- [99] A. Reyes, P. A. Cuervo, F. Orozco, R. Abonia, M. Duque-Noreña, P. Pérez, E. Chamorro, *J. Molecular Modeling*, **2013**, *19*, 3611.
- [100] M.T. Thornton, L.C. Henderson, N. Byrne, F.M. Pfeffer, *Current Org. Chem.* **2012**, *16*(1), 121-126.
- [101] A. Bouraiou, *Thèse de Doctorat en chimie*, université des frères Mentouri-Constantine 1, **2007**.
- [102] D. Fang, J.Cheng, K.Gong, Q.R. Shi, X.L. Zhou, Zu-L.Liu , *Journal of Fluorine Chemistry* , 2008, 129, 108–111.
- [103] Burla, M. C.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 1103.
- [104] Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838
- [105] Brandenburg, K.; Berndt, M. “*Daimond, Crystal impact*”, Bonn, Germany, 2001.
- [106] (a) P. Hradil, J. Hlavac, M. Soral, M. Hajduch, M. Kolar, R. Vecerova, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 696; (b) R.D. Larsen, *In Sciences of Synthesis*, Black D.S. Ed.; Thieme, Stutgard, 2005, Vol. 15, p. 551.
- [107] A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A. Belfaitah, *A. Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 474.
- [108] (a) W.-P. Chen, A. L. Egar, M.B. Hursthouse, , K.M.A. Malik, J.E. Mathews, S.M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8495; (b) M.D. Bilokin, D.A. Yushchenko, O.V. Pivovarenko, V.G. Pivovarenko, *Ukr. Bioorg. Acta*, **2008**, *6*, 13.
- [109] Y. Yamamoto, I.D. Gridnev, N. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075
- [110] M. Soral, J. Hlaváč, P. Funk, P. Džubák, M. Hajdúch, *ACS Comb. Sci.*, **2011**, *13*, 39-44.
- [111] C. Betti, D. Landini, A. Maia, *Synlett.* **2006**, 1335-1338
- [112] C. Praveen, K. Parthasarathy, P. T. Perumal, *Synlett*, **2010**, *11*, 1635–1640
- [113] N. Ahmed, H. Kumar, B.V. Batu, *Synthetic Commun.* **2013**, *43*, 567-581.
- [114] J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1757-1761.
- [115] T.A. Geisman, D.K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1686.
- [116] (a) B. Brady, W. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 1435; (b) T.R. Gonnley, W.I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 369; (c) M. Bennett, A.J. Burke, W.I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7163.
- [117] F. Gao, K. F. Johnson, J. B. Schlenoff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1996**, 269.

- [118] (a) S. Julia, J. Masana, J.C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931; (b) S. Colonna, H. Molinar, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarz, *Tetrahydron*, **1983**, *39*, 1635-1642; (c) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, G. Guixer, *Tetrahydron*, **1984**, *40*, 5207-5211.
- [119] (a) J.R. Flisak, K.J. Gombatz, M.M. Holms, A.A. Jarmas, I. Lantos, W.L. Mendelson, V.J. Novack, J.J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6247-6254; (b) H. van Rensburg, P.S. van Heerden, B.C.B. Bezuidenhoudt, D. Ferreira, *Chem. Commun.* **1996**, 2747-2748.
- [120] P.A. Bentley, S. Bergeron, M.W. Cappi, D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, T.C. Nugent, R. Pulido, S.M. Roberts, L.E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.
- [121] W.P. Chen, A.L. Egar, M.B. Hursthouse, K.M. Abdul Malik, J.E. Mathews, M. Stanley, I. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8495.
- [122] J.B. Harborne, *The Flavonoids: Advances in Research*, 1st ed. Ed.; Chapman & Hall: London, **1996**
- [123] P.K. Agrawal, *Carbon 13NMR of Flavonoids*, 1st ed. Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**
- [124] Y. Özkay, I. Isikdag, I. Zerrin, G. Akalın, *Euro. J. of Med. Chem.* **2010**, *45*, 3320-3328.
- [125] (a) L.B. Townsend, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 533. (b) S.W. Fox, *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 47.
- [126] A. Hantzsch, *Ann.* **1888**, *249*, 2.
- [127] A.M. Patterson, L.T. Capell, *The Ring Index*, Reinhold Publishing, New York. **1940**, 42.
- [128] K. Shalini, P.K. Sharma, N. Kumar, *Der Chemica Sinica.* **2010**, *1*, 36-47.
- [129] P. P. Schmidtchen, “*Bioorganic Chemistry: Models and Applications*”; Ed. Springer-Verlag, Berlin, **2000**.
- [130] K.W. Bladh, R.A. Bideaux, E. Anthony-Morton, B.G. Nichols, “*The Handbook of Mineralogy: Mineralogical Society of America*”; Ed. Cambridge University Press, **2000**, 4.
- [131] Schmidtchen, P. P. “*Bioorganic Chemistry: Models and Applications*”; Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- [132] H. Debus, *Ann.* **1858**, *107*, 204.
- [133] (a) B. Radziszewski, *Ber.* **1882**, *15*, 1493; (b) B. Radziszewski, *Ber.* **1882**, *15*, 2706; (c) B. Radziszewski, *Ber.* **1883**, *16*, 487; (d) B. Radziszewski, *Ber.* **1883**, *16*, 747.
- [134] E. Weidenhagen, *Ber.* **1935**, *68*, 1953; (b) E. Weidenhagen, *Ber.* **1937**, *70*, 570 .
- [135] (a) H.J. Breslin, T.A. Miskowski, B.M. Rafferty, S.V. Coutinho, J.M. Palmer, N.H. Wallace, C.R. Schneider, E.S. Kimball, S.P.; Zhang, J. Li, R.W. Colburn, D.J. Stone, R.P. Martinez, W. He, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 5009.; (b) J.J. Baldwin, E.L. Engelhardt, R. Hirschmann, G.F. Lundell, G.S. Ponticello, C.T. Ludden, C.S. Sweet,; A. Scriabine, N.N.

Share, R. Hall, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 687; (c) D.S. James, P.E. Fanta, *J. Org. Chem.*, **1962**, 28, 390.

[136] (a) N.J. Curtis, R.S. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4038; (b) J.E. Oliver, P.E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1437.

[137] D.O. Tymoshenko, *Arkivoc.* **2005**, viii 1-3.

[138] Z.Wang, “*Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*”; Ed. John Wiley & Sons, **2009**.

[139] R. Weidenhagen, H. Rienacker, *Ber.* **1939**, 72, 57; (b) R. Weidenhagen, H. Wegner, *Ber.* **1938**, 71, 2124. (c) R. Weidenhagen, U. Weeden, *Ber.*, **1938**, 71, 2347; (c) R. Weidenhagen, H. Wegner, *Ber.* **1937**, 70, 2309; (d) R. Weidenhagen, *Ber.* **1936**, 69, 2263; (e) R. Weidenhagen, R. Herrmann, *Ber.* **1935**, 68, 2205; (f) R. Weidenhagen, R. Herrmann, *Angew. Chem.* **1935**, 48, 596.

[140] (a) E.A. Steck, A.R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 452; (b) D. Davidson, M. Weiss, M. Jelling, *J. Org. Chem.*, **1937**, 2, 319.

[141] (a) S.E. Wolkenberg, D.D. Wisnoski, W.H. Leister, Y. Wang, Z.J. Zhao, C.W.Lindsley, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1453; (b) J.J. Baldwin, M.E. Christy, G.H. Denny, C.N. Habecker, M.B. Freedman, P.A. Lyle, G.S. Ponticello, S.L. Varga, D.M. Gross, C.S. Sweet, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1065.

[142] J.J. Baldwin, E.L. Engelhardt, R. Hirschmann, G.F. Lundell, G.S. Ponticello, C.T. Ludden, C.S. Sweet, A. Scriabine, N.N. Share, R. Hall, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 687.

[143] J.E. Oliver, P.E. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1437.

[144] M.J. Crossley, J.A. McDonald, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2429

[145] K.Hofmann, “*Imidazole and Its Derivatives*”;Part I, Interscience Publishers, New York, **1953**.

[146] (a) B. Lakshmanan, P.M.Mazumder, D.Sasmal, G. Swastika, *Acta Pharm.* **2011**,64, 227-236; (b) L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, E.B. Udrenaite, V.K. Dauksas, *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34,353-355.

[147] L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, É.B. Udrenaite, V.K. Dauksas, *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 353-355.

[148] S. Grassmann, B. Sadek, X. Ligneau, S. Elz, C.R. Ganellin, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, H. Stark, W. Schunack, *Eur. J.Pharm. Sci.* **2002**, 15, 367-378.

[149] B. Can-Eke, M.O. Puskullu, E. Buyukbingol, M.Iscan, *Chem-Biol. Interactions.* **1998**, 113, 65-77.

[150] R. Sevak, A. Paul, S. Goswami, D. Santini, *Pharmacol. Res.* **2002**, 46, 351-356

- [151] (a) T.M. Williams, *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1998**, 8, 553-569; (b) W. Shen, S. Fakhourly, G. Donner, K. Henry, J. Lee, H. Zhang, J. Cohen, R. Warner, B. Saeed, S. Cherian, S. Tahir, P. Kovar, J. Bauch, S.C. Ng, K. Marsh, H. Sham, S. Rosenberg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 703-708.
- [152] M. Rabùlle, N.H. Spliid, *Chemosphere*. **2000**, 40, 715-722.
- [153] (a) J.L. Cai, Y.H. Lu, L.L. Gan, Y.Y. Zhang, C.H. Zhou, *Chin. J. Antibiot.* **2009**, 34, 454-462; (b) X.L. Wang, K. Wan, C.H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4631-4639; (c) S L. Zhang, J.J. Chang, G.L.V. Damu, B. Fang, X.D. Zhou, R.X. Geng, C.H. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1008-1012.
- [154] F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*. **2007**, 63, 4571-4624.
- [155] A.K. Jain, V. Ravichandran, M. Sisodiyal, R.K. Agrawal, *Asian Pacific J. Trop. Med.* **2010**, 471-474.
- [156] U. Ucucu, N.G. Karaburun, I. Isikdag, *Il Farmaco*. **2001**, 56, 285-290.
- [157] (a) D.B. Young, *Nature*. **1998**, 393, 515-516; (b) L.A. Mitscher, W. Baker, *Med. Res. Rev.* **1998**, 98, 363-374; (c) E. Manoharam, R. John, K.A. Joseph, K.S. Jacob, *Ind. J. Tub.* **2001**, 8, 77-80.
- [158] S.H.E. Kaufmann, *Nature Rev. Immun.* **2001**, 1, 20-30.
- [159] C.K. Stover, P. Warren, D.R. van Devante, T.M. Sherman-Arain, M.H. Langhorne, S.W. Anderson, *Nature*, **2000**, 405, 962-966.
- [160] P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 805-814
- [161] G.J. Durant, J.C. Emmett, C.R. Ganellin, P.D. Miles, H.D. Parsons, G.R. Prain, *J. Med. Chem.* **1977**, 20.
- [162] G. Bodemar A. Walan, *the lancet*, **1976**.
- [163] S.R. El-Shabouri, K.M. Emara, P.Y. Khashaba, A.M. Mohamed, *Analytical Letters*. **1998**, 31, 1367-1385.
- [164] D. Feldman, *Endocr. Rev.* **1986**, 7, 409-420.
- [165] K. Uchida, Y. Nishiyama, H. Yamaguchi, In vitro antifungal activity of luliconazole (NND-502). A novel imidazole antifungal agent". Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. **2004**.
- [166] G.T. unnicliff, *General Pharmacology: the vascular system*. **1998**, 31, 503-509.
- [167] (a) I.U. Emmerich, *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere – Heimtiere*. **2012**, 40, 351-362; (b) M. Giorgi, *Clinical and experimental Pharmacology*. **2012**, 2.
- [168] M.S. Bergh, S.C. Budsberg, *J. Vet. Intern. Med.* **2005**, 633-643.

- [169] D.H. Slee, S.J. Romano, J. Yu, T.N. Nguyen, J.K. John, N.K. Raheja, F.U. Axe, T.K. Jones, W.C. Ripka, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2094-2107.
- [170] P. Nshimyumukiza, E. van Den Berge, B. Delest, T. Mijatovic, R. Kiss, J. Marchand-Brynaert, R. Robiette, *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 4515-4520.
- [171] H. Che, T. N. Tuyen, H.P. Kim, H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4035-4037.
- [172] C.L. Hesse, "Advances in Molten Salt Chemistry: Room Temperature molten Salts Systems"; Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1983**, Vol. 5, pp.185-230.
- [173] T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, "The Chemistry of Heterocycles, Structure, Reactions, Syntheses, and Applications"; 2nd ed.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2003, p.165-170.
- [174] G. Pattenden, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 607.
- [175] D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskt, *Heterocycles*, **1997**, *45*, 715.
- [176] C. Topf, C. Hirtenlehner, U. Monkowius *J. Organometal. Chem.* **2011**, 3274-3278.
- [177] (a) C.E. Hazeldine, F.L. Pyman, J. Winchester, *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 1431; (b) W.G. Forsyth, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 573.
- [178] (a) M. Caplow, W.P. Jencks, *Biochem.* **1962**, *1*, 883; (b) G.S. Reddy, L. Mandell, J.H. Goldstein, *Chem. Soc.* **1963**, 1414.
- [179] R. Stroh, R. Seydel, W. Hahn, "Neuere Methoden der Preparativ Organischen Chemie"; Ed. Foerst, W. Eds.; Verlag-chemie, Weinheim **1960**, vol. 2, pp.231.
- [180] R.G. Fargher, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1919**, 217-260.
- [181] M.W. Austin, J.R. Blackborow, J.H. Ridd, B.V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1051.
- [182] G.R. Barnes, Pyman, F. L. *Chem. Soc.* **1927**, 2711.
- [183] (a) B. Grimson, J. H. Ridd, B. V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352. (b) E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2840.
- [184] K. Krowicki, J.W. Lown, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3493-3501.
- [185] Y. Takeuchi, Y.J.C. Teh, K.L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3565-3570.
- [186] (a) K. Butler, H.L. Howers, J.E. Lynch, D.K. Pirie, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 891-897; (b) A. Shafiee, N. Rastkary, A. Foroumadi, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 607-610.
- [187] (a) I.E. Balaban, F.L. Pyman, *Chem. Soc.* **1922**, 947; (b) K.E. Stensio, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta Scand.* **1973**, *27*, 2179.
- [188] J.F. O'Connell, J. Parquette, W.E. Yelle, W. Wang, H. Rapoport, *Synthesis*, **1988**, 767.
- [189] I.E. Balaban, F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1924**, 1564.

- [190] V. Caio, F. Ciminale, L. Lopez, F. Naso, P.E. Todesco, *Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1972**, *I*, 2567.
- [191] N.R. Jena, P.S. Kushwaha, P.S. Mishra, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 98.
- [192] R.K. Shukla, P.C. Mishra, *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 7925.
- [193] (a) Y. Takeuchi, K.L. Kirk, L.A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4240; (b) J.L. Imbach, R. Jacquier, A. Romane, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 451.
- [194] (a) H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.* **1908**, *41*, 3999; (b) H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.* **1910**.
- [195] M.S. Shvartsberg, L.N. Bizhan, A.N. Sinyakov, N.R. Myasnikov, *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.* **1979**, 1563.
- [196] M.E. Borai, A.N. Moustafa, M. Anwar, F.I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.* **1981**, *55*, 1659.
- [197] (a) D. Sharma, E. Narasimhan, F. Kuma, V. Judge, R. Narang, E. De Clersq, I. Balzarini, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2347-2353; (b) D. Dembereinyamba, K.S. Kim, S. Choi, S.Y. Park, H. Lee, C.J. Kim, I.D. Yoo, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853-857; (c) D.S. Weinstein, W. Liu, K. Ngu, C. Langevine, D.W. Combs, S. Zhuang, C. Chen, C.S. Madsen, T.W. Harper, J.A. Robl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5115-5120.
- [198] (a) L.A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.M. Plancher, G. Hartmann, D.W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 314-318; (b) Y. Lu, T. Shi, Y. Wang, H. Yang, X. Yan, X. Luo, H. Jiang, W. Zhu, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854-2862.
- [199] P. Vanelle, «*Thèse de Doctorat*», Université Aix Marseille III (France), **1987**.
- [200] (a) A. K. S. B. Rao, C. G. Rao, B. B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3240. (b) A. K. S. R. Bhujanga, C. R. Gundu, B. B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3240.
- [201] M. Bahnous, «*Thèse de Doctorat*», Université Mentouri-Constantine (Algérie), **2008**.
- [202] B. Iddon, B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**, 271.
- [203] K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 205
- [204] M. Hoffer, V. Toome ans A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 457.
- [205] (a) N. Gathergood, P. Scammells, *J. Chem. Aust.* **2002**, *55*, 559. (b) J. Pernak, P. Chwala, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 1035. (c) M. . Earle, C. . Gordon, N. . Plechkova, K. . Seddon, T. Welton, *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 758. (d) J. Pernak, K. Sobaszkiewicz, I. Mirska, *Green. Chem.* **2003**, *5*, 52.
- [206] Sir R. Robinson, R. B. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5363.
- [207] (a) R.D. Santo, R.Costi, M.Forte, C.Galeffi, *Arkivok*, **2004**, *5*, 181; (b) J. Velker, J.P. Roblin, A.Neels, H. Stoeckli-Evans, F.G. Klaerner, J.S.Gehrke, R.Neier, *Synlett*, **1999**, 925.

- [208] P. Vanelle, J. Maldonado, M.P. Crozet, B. Savornin, F. Delmas, L. Gasquet, P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 55.
- [209] B. Iddon, B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**, 271
- [210] K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 205
- [211] M. Hoffer, V. Toome ans A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**. 3, 457