

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

**UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI – CONSTANTINE 1**  
**FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES**  
**DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

**N° d'ordre : 149/D3c/2018**

**Série : 30/CH/2018**

**THESE**

**En vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle en Chimie**

**OPTION**

**Chimie Organique**

**Titre :**

---

**Conception et Evaluation de l'Activité Biologique de Nouveaux  
Dérivés Indoliziniques et Furaniques Et  
Expérimentation de Nouveaux Procédés pour l'Obtention de  
Flavonols**

---

**Par**  
**ROUMAÏSSA BELGUEDJ**

**Soutenue le 20/12/2018 devant :**

<b>Abdelmadjid DEBACHE</b>	Pr. Université des frères Mentouri – Constantine 1	Président
<b>Abdelmalek BOURAIOU</b>	Dr. Université des frères Mentouri – Constantine 1	Directeur de Thèse
<b>Mebarek BAHNOUS</b>	Pr. Université des frères Mentouri – Constantine 1	Examinateur
<b>Youcef MECHEHOUD</b>	Dr. Université des frères Mentouri – Constantine 1	Examinateur
<b>Raouf BOULCINA</b>	Dr. Université Mostefa Ben Boulaïd– Batna 2	Examinateur

[Les idées ne peuvent être neutralisées que  
par des idées.]

Balzac

## Avant Propos

*Ce travail de thèse a été initié 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. Le reste des travaux ont été menés parallèlement au sein de l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, (CHEMS) de l'université des frères Mentouri-Constantine et au sein du laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB) de l'université Paul Sabatier – Toulouse 3, dans le cadre d'une bourse PNE (programme nationale exceptionnel).*

*Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse le Dr. Abdelmalek BOURAIYOU de m'avoir inspiré, initié, encadré, accompagné, aidé et encouragé durant ma thèse, sa rigueur scientifique, son esprit critique et sa grande expérience qui ont grandement contribué à mon développement en tant que chercheuse. Je le remercie pour les nombreux conseils, commentaires et critiques qui m'ont permis d'avancer et de me forger.*

*Je tiens à remercier également monsieur le Dr. Michel BALTAS de m'avoir ouvert la porte du LSPCMIB en m'accueillant dans son équipe pendant 12 mois. Je le remercie pour sa gentillesse, pour sa disponibilité pour la confiance qui m'a accordé, merci de m'avoir encadré et dirigé, aidé et encouragé pour m'avoir fait découvrir une chimie nouvelle, pour l'intérêt que vous avez porté à l'avancement de mes travaux de thèse et ma formation.*

*J'adresse mes remerciements à monsieur le Professeur Abdelmadjid DEBACHE de l'université des frères Mentouri – Constantine 1 d'avoir accepté de présider ce jury et juger ce travail, au Professeur Mebarek BAHNOUS de l'université des frères Mentouri – Constantine 1, au Docteur Raouf BOULCINA de l'université Mostefa Ben Boulaïd– Batna 2, et au Docteur Youcef MECHEHOUD de l'université des frères Mentouri – Constantine 1 d'avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.*

*Mes chaleureux remerciements s'adressent au Pr. Ali BELFAITAH du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) et au Pr. Aissa CHIBANI de l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, (CHEMS) de m'avoir accueillie au sein de leurs équipes de recherches ainsi que pour leurs encouragements et sympathie.*

*Je remercie également le Dr. Sofiane BOUACIDA de l'Unité de recherche CHEMS, Université des frères Mentouri-Constantine, pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à la spectroscopie des Rayons X.*

*Mes remerciements sont aussi adressés à toute personne ayant contribué de près ou de loin à mettre en valeurs les résultats de ces recherches, Tout les membres des services scientifiques et techniques de Constantine et de Toulouse, pour leur disponibilité, leur aide et leur gentillesse, notamment Dr. Christiane ANDRE-BARRES (LSPCMIB) pour son importante collaboration, pour ces conseils et sa gentillesse, je remercie aussi Christophe MENENDEZ (LSPCMIB) pour l'analyse et séparation, Le Pr. Philip LOISEAU (Chimiothérapie Antiparasitaire), BioCIS, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, et Dr. Maria Rosalia*

*PASCA du département de Biologie et Biotechnologie "Lazzaro Spallanzani", de l'université de Pavie, Italie pour les tests biologiques.*

*Mes remerciements s'adressent à mes collègues du laboratoire de Constantine et de Toulouse pour les moments de partages et de bon humeur passés ensemble durant ces années de thèses, notamment Mme Anfel BENHASSINE et M. Mehdi BOUCHOUI.*

*Je remercie le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour le support financier.*

*Je ne pourrais jamais remercier assez mes parents pour leur amour, qui m'a permis d'atteindre mes rêves et objectifs. Merci pour vos sacrifices, pour toutes les petites choses qui ont pu me simplifier la vie et pour les valeurs importantes transmises. Je remercie mon cher mari pour sa patience, présence réconfortante et surtout son précieux support. Je remercie également toutes les personnes qui me sont chères qui m'ont encouragé et cru en moi, mon frère, ma sœur, mes beaux-parents mes belles-sœurs et beaux-frères. Merci à toute ma famille et mes amies. Merci à toi mon petit rayon de soleil Khalil pour ton petit sourire innocent qui me donne la force pour aller de l'avant.*

## Liste des abréviations

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhydride acétique.
<b>AFO</b>	Algar, Flyn et Oyamada.
<b>aq</b>	Aqueux.
<b>Ar</b>	Aryle.
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince.
<b>CFU</b>	Colony Forming Unit.
<b>CMI (MIC)</b>	Concentration minimale inhibitrice.
<b>Coll.</b>	Collaborateur.
<b>Conv.</b>	Conventionnelle
<b>COSY</b>	COrelated SpectroscopY.
<b>DBU</b>	1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène.
<b>DEAD</b>	Diéthylacétylène dicarboxylate.
<b>DMAD</b>	Diméthylacétylène dicarboxylate.
<b>DO</b>	Densité optique.
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Diméthylformamide.
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde.
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.
<b>Ex.</b>	Exemple.
<b>éq.</b>	Équivalent.
<b>Et</b>	Ethyl.
<b>ESI<sup>+</sup></b>	Eléctrospray ionisation (mode positive).
<b>GEA</b>	Groupement électroattracteur.
<b>Het</b>	Hétérocycle.
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase liquide à haute performance.
<b>HRMS</b>	Spectrométrie de masse à haute résolution
<b>HSBM</b>	High Speed Ball Milling (mécanochimie).
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy.
<b>HSVM</b>	High Speed Vibratory Milling (mécanochimie)
<b>Hz</b>	Hertz.
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentration inhibitrice médiane.

<b>IR</b>	Infra-rouge.
<b>LI</b>	Liquide ionique.
<b>M.</b>	Mycobacterium.
<b>MCR</b>	Réactions à composants multiples.
<b>Me</b>	Méthyl.
<b>MO</b>	Micro-ondes.
<b>OMS (WHO)</b>	Organisation mondiale de la santé.
<b>ORTEP</b>	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot.
<b>Ph</b>	Phényl.
<b>pH</b>	Potentiel Hydrogène.
<b>ppm</b>	Partie par million.
<b>Pyr</b>	Pyridine.
<b>Pyrr</b>	Pyrrolidine.
<b>R</b>	Radicale.
<b>Rdt</b>	Rendement.
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire.
<b>Rf</b>	Rapport frontal.
<b>RX</b>	Rayon X.
<b>T.A.</b>	Température ambiante.
<b>T. fus</b>	Température de fusion.
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane.
<b>TPCD</b>	Tetrakis-pyridine cobalt (II) dichromate.
<b>Tr/min</b>	Tour par minute
<b>UV</b>	Ultra-violet.
<b>UHP</b>	Urea Hydrogen Peroxide
$\Delta$	Chauffage.
)))	Ultrasons.

#### **Liquides ioniques utilisés :**

**BMPyrrNTf<sub>2</sub>** : 1-Butyl-1-méthyl-pyrrolidinium-bis-(trifluorométhylsulphonyl)-imide.

**BMImPf<sub>6</sub>** : 1-Butyl-3-Méthylimidazolium hexafluorophosphate.

**BPyBF<sub>4</sub>** : 1-Butylpyridinium tétrafluoroborate.

# Généralités expérimentales

## Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier :

- Brüker avance DPX 250 (**250.13 MHz** pour le proton, **62.5** pour le carbone-13) du département de chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine.
- VARIAN Mercury spectromètres 300 ou 400 (**300** ou **400 MHz** pour le proton et **75** ou **100 MHz** pour le carbone-13), de l'institut de chimie organique générale du *CSIC* (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.
- Brüker avance 300 (**300 MHz** pour le proton, **75 MHz** pour le carbone-13) de l'institut de chimie de Toulouse ICT, France.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle  $\delta$  et exprimées en partie par millions (ppm). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées : **s** : singulet, **sl** : singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé, etc...

## Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur :

- Spectromètre Shimadzu F IR-8201 du laboratoire IR-UV-Visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri, Constantine.
- Spectromètre Nexus ATR DIAMENT-Smart ITR de l'institut de chimie de Toulouse ICT.

Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou déposés sur un cristal (Diamant).

Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

## Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide des appareils ci-dessous et n'ont pas été corrigés.

- Banc Köfler du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des Frères Mentouri, Constantine 1.

- Appareil pour point de fusion à capillaire « METTLER TOLEDO MP50 Melting point system » de l'institut de chimie de Toulouse ICT.

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

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur :

- Diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche CHEMS de l'université des frères Mentouri, Constantine 1.
- Un diffractomètre Bruker Quazar équipé d'un détecteur APEX II. De l'institut de chimie de Toulouse ICT.

### **Chromatographies :**

- Les chromatographies sur colonne ouverte ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh).
- Les flashes chromatographies sur appareil puriflash (INTERCHIM) ont été effectués sur des colonnes prés remplies (INTERCHIM PURIFLASH SILICA HP 15UM F0004 FLASH COLUMN) du laboratoire SPCMIB de l'université Paul Sabatier, Toulouse.
- Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F254.
- Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

### **Spectroscopie de masse (MS) :**

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil GCT Premier (Waters) spectromètre de masse haute résolution : Ionisation par Impact électronique et ionisation chimique (méthane) de l'institut de chimie, Toulouse.

### **Activité optique :**

Le pouvoir rotatoire a été mesuré par un Polarimètre Perkin-Elmer model 241, du laboratoire SPCMIB de l'université Paul Sabatier, Toulouse.

### **Réacteur micro-ondes :**

Les réactions sous micro-ondes ont été effectuées dans un réacteur micro-onde de type Discover, CEM (*CEM Discover SP (CEM, USA)*), possédant un applicateur monomode d'une puissance maximale de 300 W, du laboratoire SPCMIB de l'université Paul Sabatier, Toulouse.



### **Micro-broyeur planétaire :**

Les réactions en mécanochimie ont été effectuées dans un micro-broyeur planétaire PULVERISETTE 7 premium line (Fritch), du laboratoire SPCMIB de l'université Paul Sabatier, Toulouse.

Les paramètres des bols et des billes utilisés sont réunis dans le tableau suivant :

<b>Volume des bols</b>	20 mL
<b>Matière des bols et des billes</b>	Oxyde Zirconium
<b>Nombre de billes</b>	10
<b>Taille des billes</b>	10 mm
<b>Poids des billes</b>	2.98 g/pièces
<b>Quantité minimale de l'échantillon</b>	1mL

# Table des matières

Avant Propos	I
Liste des abréviations	II
Généralités expérimentales	V
Table des matières	VIII
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>

## **PARTIE I : Conception et Evaluation de l'Activité Biologique de Nouveaux Dérivés Indoliziniques et Furaniques**

5

### **CHAPITRE 1 : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides contenant le noyau indolizine**

6

<b>1. Généralités :</b>	7
<b>2. Intérêt des dérivés d'indolizine : quelques exemples</b>	7
<b>3. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires :</b>	9
3.1. Rappel bibliographique :	10
3.2. Les dipoles-1,3 :	10
3.3. Les ylures de pyridinium :	11
3.3.1. Méthodes de génération des ylures de pyridinium :	12
3.3.2. Réactivité des ylures de pyridinium :	13
<b>4. Synthèse des indolizines :</b>	15
4.1. Quelques Exemples de synthèse d'indolizine <i>via</i> la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :	18
<b>5. Résultats et discussion :</b>	21
5.1. Synthèse des précurseurs d'ylures : les sels de pyridinium et d'isoquinoléinium :	21
5.1.1. A partir des dérivés du 2-(chlorométhyl)benzimidazole :	22
5.1.2. A partir du chlorhydrate de 1-méthyl-2-chlorométhyl-1 <i>H</i> -imidazole :	24
5.1.3. A partir du 1,2-diméthyl-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazole :	25
5.1.4. A partir de la quinaldine :	26
5.2. Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire d'ylures de pyridinium : Synthèse des dérivés indoliziniques	27
5.2.1. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/benzimidazole:	28
5.2.1.1. Optimisation de la réaction : synthèse sous Micro-ondes	32
5.2.1.2. Réactions avec les alcènes :	37

5.2.2. Synthèse des dérivés hybrides benzindolizine/benzimidazole :	39
5.2.2.1. Optimisation de la réaction : synthèse sous Micro-ondes	42
5.2.2.2. Réactions avec les alcènes :	44
5.2.3. Synthèse des dérivés hybrides (benz)indolizine/nitrobenzimidazole :	45
5.2.3.1. Etude spectroscopique du dérivé indolizinique 6a :	47
5.2.4. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/imidazole :	55
5.2.5. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/nitroimidazole :	57
5.2.6. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/quinoléine :	58
<b>6. Conclusion :</b>	<b>60</b>
<b>CHAPITRE 2 : Synthèse de nouveaux dérivés hybrides contenant le noyau 2,3-dihydrofurane</b>	<b>61</b>
<b>1. Les 2,3-dihydrofuranes :</b>	<b>62</b>
<b>2. Intérêt biologique des dérivés 2,3-dihydrofuraniques :</b>	<b>62</b>
<b>3. Synthèses des 2,3-dihydrofuranes : quelques exemples</b>	<b>64</b>
3.1. Synthèse des 2,3-dihydrofurane à partir des sels de pyridinium :	66
3.2. Les réactions à composants multiples :	67
<b>4. Résultats et discussion :</b>	<b>69</b>
4.1. Réaction multicomposants : synthèse des dérivés hybrides benzimidazole/ 2,3-dihydrofuranes	69
4.1.1. Essai sous micro-ondes :	71
4.1.2. Etude spectroscopique du dérivé furanique 13d :	72
4.2. Mécanisme de la réaction :	77
4.3. Séparation énantiomérique :	78
<b>5. Conclusion :</b>	<b>78</b>
<b>CHAPITRE 3 : Valorisation biologique</b>	<b>80</b>
<b>1. Introduction :</b>	<b>81</b>
<b>2. Evaluation de l'activité antimicrobienne :</b>	<b>83</b>
2.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> :	83
2.1.1. La maladie : La tuberculose	83
2.2. <i>Burkholderia cepacia</i> :	84
2.3. Evaluation Biologique :	84
2.3.1. Principe du test d'évaluation sur <i>M. tuberculosis</i> :	84
2.3.2. Principe du test d'évaluation sur <i>Burkholderia cepacia</i> K56-2L:	85
2.4. Résultats et discussion :	85

<b>3. Evaluation de l'activité antiparasitaire :</b>	88
3.1. <i>Leishmania donovani</i> :	88
3.1.1. La maladie : Leishmaniose	88
3.2. Evaluation biologique :	89
3.2.1. Principe du test d'évaluation :	89
3.3. Résultats et discussion :	90
<b>4. Evaluation <i>in-vitro</i> de l'activité antioxydante :</b>	93
4.1 Le stress oxydatif :	93
4.1.1. Les radicaux libres en biologie : les espèces réactives de l'oxygène (ROS) :	93
4.2. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante :	94
4.3. Evaluation biologique :	95
4.3.1. Principe du test d'évaluation :	95
4.4. Résultats et discussion :	95
<b>5. Conclusion :</b>	98
 <b>Partie expérimentale</b>	 100
 <b>PARTIE II : Expérimentation de Nouveaux Procédés pour l'Obtention de Flavonols</b>	 139
 <b>1. Généralités :</b>	 140
<b>2. Energie alternatives :</b>	142
2.1. Chimie assistée par micro-ondes :	142
2.1.1. Exemples de réactions assistées par Micro-ondes :	143
2.2. Mécanochimie :	146
2.2.1. Aperçu historique :	147
2.2.2. Instrumentation de laboratoire moderne pour mécanosynthèse :	148
2.2.2.1. Broyeur planétaire :	150
2.2.2.2. Broyeur à vibrations :	151
2.2.3. Exemples de réactions assistées par mécanochimie :	152
<b>3. Solvants alternatifs :</b>	155
3.1. Les liquides ioniques :	156
3.1.1. Synthèse des liquides ioniques :	157
3.1.2. Application des liquides ioniques :	158
3.1.3. Exemples de réactions dans les liquides ioniques :	159

<b>4. Résultats et discussion :</b>	162
4.1. Synthèse des précurseurs : les dérivés des 2-hydroxychalcones	162
4.2. La réaction AFO conduite dans l'éthanol :	163
4.2.1. Mécanismes de la réaction AFO :	164
4.3. La réaction AFO dans les liquides ioniques :	166
4.3.1. La réaction AFO dans la BPyBF <sub>4</sub> :	167
4.3.2. La réaction AFO dans le BMImPF <sub>6</sub> :	170
4.3.3. La réaction AFO dans le BMPyrrNTf <sub>2</sub> :	172
4.4. Réaction AFO par mécano-chimie :	174
4.5. Tentative de généralisation :	177
4.6. Conclusion :	179
<b>Partie Expérimentale</b>	181
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	191
<b>Annexes</b>	194

---

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

Les hétérocycles constituent le squelette de base d'une grande variété de composés d'intérêt pharmacologique et industrielle. Ils forment ainsi les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature. La recherche dans ce domaine ne cesse de s'accroître en réponse aux besoins actuels de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques.

Le benzimidazole, l'imidazole et la quinoléine ainsi que leurs dérivés sont parmi les classes les plus importantes des hétérocycles azotés. Ils présentent diverses activités biologiques et jouent ainsi un rôle incontournable dans la chimie médicinale. L'intérêt biologique du noyau quinoléine a été largement démontré depuis des années et reste d'actualité<sup>1</sup>. De même, l'imidazole et le benzimidazole sont des fragments bioactifs hétérocycliques privilégiés utilisés avec succès dans la pratique clinique d'un nombre considérable de maladies, comme anticancéreux, antihistaminiques, anti-inflammatoires, bactéricides, fongicides, antihypertensifs, antituberculeux, agents antiparasitaires<sup>2,3</sup>, etc...

Dans ce cadre, notre laboratoire a développé un axe de recherche dédié principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure le noyau quinoléine<sup>4</sup>, l'imidazole et le benzimidazole<sup>5</sup>. Mon sujet de thèse s'inscrit dans le prolongement de ces travaux.

---

<sup>1</sup> (a) : Zhang, H.; Collins, J.; Nyamwihura, R.; Ware, S.; Kaiser, M.; Ogungbe, I. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1647. (b) : Teng, P.; Li, C.; Peng, Z.; Vanderschouw, A. M.; Nimmagadda, A.; Su, M.; Li, Y.; Sun, X.; Cai, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3573. (c) : Cao, N.; Chen, Y.; Ma, X.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Li, J. *Phytochemistry*, **2018**, 151, 1. (d) : Hu, Y.Q.; Gao, C.; Zhang, S.; Xu, L.; Xu, Z.; Feng, L. S.; Wu, X.; Zhao, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 22.

<sup>2</sup> (a) : Sasidharan, R.; Baek, S. C.; Leelabaiamma, M. S.; Kim, H.; Mathew, B. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 106, 8. (b) : Kondaparla, S.; Manhas, A.; Dola, V. R.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 204. (c) : Chen, L.; Zhao, B.; Fan, Z.; Liu, X.; Wu, Q.; Li, H.; Wang, H. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 28, 7319.

<sup>3</sup> (a) : El-Bakri, Y.; Anouar, E. H.; Marmouzi, I.; Sayah, K.; Ramli, Y.; El-Abbes Faouzi, M.; Essassi E. M.; Mague, J. T. *J. Mol. Model.* **2018**, 24, 179. (b) : He, L. J.; Yang, D. L.; Li, S. Q.; Zhang, Y. J.; Tang, Y.; Lei, J. Frett, B.; Lin, H. K.; Li, H. Y.; Chen, Z. Z.; Xu, Z. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3899. (c) : Arab, H. A.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; *Mol. Divers.* **2018**. [10.1007/s11030-018-9834-3](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9834-3) (d) : Rao, Y. J.; Sowjanya, T.; Thirupathi, G.; Murthy, N. Y. S.; Kotapalli, S. S. *Mol. Divers.* **2018**. [10.1007/s11030-018-9833-4](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9833-4) (e) : Shrivastava, N.; Naim, M. J.; Alam, M. J.; Nawaz, F.; Ahmed, S.; Alam O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, 350, 1.

<sup>4</sup> (a) : Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 749. (b) : Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 94. (c) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 309.

<sup>5</sup> (a) Alliouche, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Bahnous, M.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, 11, 174. (b) : Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1274. (c) : Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5605. (d) : Boulebd, H.; Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4701.

L'objectif des travaux présentés dans la première partie est l'élaboration de nouveaux composés hybrides contenant différents hétérocycles tels que l'indolizine, le benzoindolizine, l'imidazole, la quinoléine, le benzimidazole ou le furane par l'exploitation de la réactivité de quelques ylures à base de pyridinium possédant le noyau imidazole, benzimidazole ou quinoléine. Les composés préparés seront soumis à une valorisation biologique.

La chimie des flavonoïdes sera également abordée dans le cadre de cette thèse. Les flavonoïdes constituent une grande classe de polyphénols présents dans les plantes. Ce groupe comprend plusieurs sous-classes, telles que les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavanols, les anthocyanidines, les isoflavones, les dihydroflavonols et les chalcones. Parmi les flavonoïdes, les flavonols montrent un large éventail d'activités biologiques comme antioxydants<sup>6</sup>, anti-allergiques<sup>7</sup>, antivirales<sup>8</sup>, antibactériens<sup>9</sup>, anti-cancéreux<sup>10</sup> et anti-Alzheimer<sup>11</sup>. Leur synthèse chimique est classiquement nommée : Réaction Algar Flynn et Oyamada qui consiste en la conversion de la 2-hydroxychalcone en 2-aryl-3-hydroxy-4H-benzopyran-4-one (flavonol).

Aujourd'hui, l'un des objectifs majeurs de la chimie est la recherche, est la découverte et l'exploitation de nouvelles méthodes respectueuses de l'environnement. En effet, le développement durable s'impose comme un enjeu crucial dans la chimie moderne, ainsi l'objectif du chimiste est d'atteindre un développement qui soit à la fois socialement équitable, écologiquement durable et économiquement viable. Cette nouvelle chimie doit viser la prévention. Elle doit concevoir et mettre en œuvre des procédés propres et sûrs, moins coûteux en matières premières, en énergie, et limitant la production de déchets. En cherchant des alternatives aux méthodologies classiques comme l'utilisation de l'énergie mécanique à la place de l'énergie thermique et l'utilisation des liquides ioniques comme solvant novateur.

C'est dans le contexte de la chimie moderne que la deuxième partie de mon sujet de thèse s'intègre. En effet, nous avons souhaité expérimenter la mécanochemie et les liquides ioniques comme des procédés modernes et innovants pour l'obtention de flavonols. Ces deux méthodes peuvent constituer des alternatives potentielles à l'utilisation des solvants organiques usuels dans la réaction AFO.

---

<sup>6</sup> Pal, D.; Verma, P. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 95.

<sup>7</sup> Shi, X.; Niu, L.; Zhao, L.; Wang, B.; Jin, Y.; Li, X. *J. Food Process. Preserv.* **2018**, 42, 3588.

<sup>8</sup> Lani, R.; Hassandarvish, P.; Shu, M. H.; Phoon, W. H.; Hann Chu, J. J.; Higgs, S.; Vanlandingham, D.; Bakar, S. A.; Zandi, K. *Antiviral Res.* **2016**, 133, 50.

<sup>9</sup> Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 132.

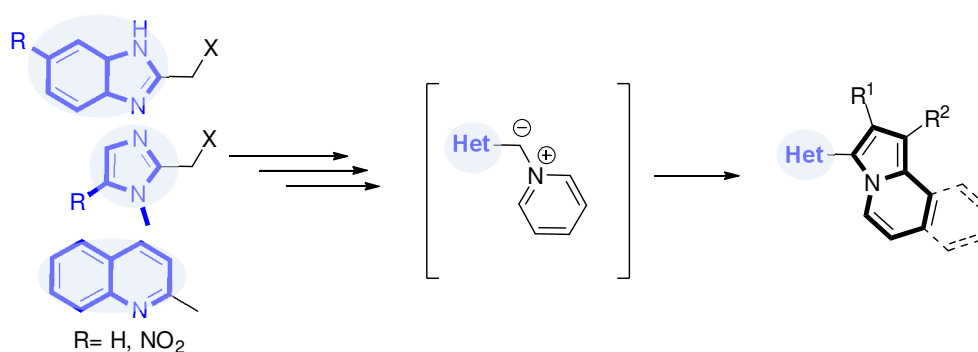
<sup>10</sup> Raffa, D.; Maggio, B.; Raimondi, M. V.; Plescia, F.; Daidone, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 142, 213.

<sup>11</sup> Khan, H.; Marya; Amin, S.; Kamal, M. A.; Patel, S. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 101, 860.



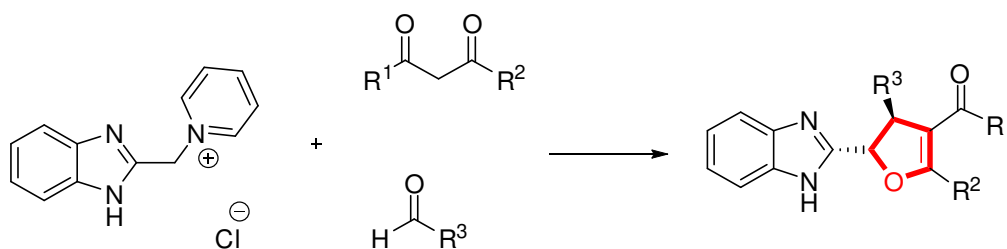
Les travaux réalisés seront présentés dans ce manuscrit sous forme de deux parties. La première partie concerne l'étude de la réactivité des ylures de pyridinium et la synthèse de composé indoliziniques et furaniques ainsi que leur évaluation biologique. Cette partie sera subdivisée en 3 chapitres :

Dans le premier chapitre, on commence par donner un aperçu sur l'intérêt biologique et les méthodes de synthèse des dérivés indoliziniques ainsi que quelques notions de base relatives à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous exposons par la suite les résultats auxquels nous sommes parvenus concernant la synthèse des dérivés hybrides (benz)indolizine/(benz)imidazole et indolizine/quinoléine.



*Schéma I*

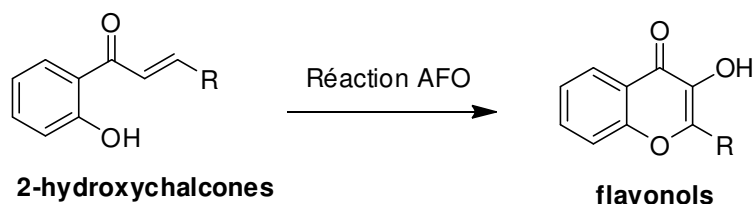
Dans le deuxième chapitre, après un bref aperçu bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés 2,3-dihydrofuraniques, nous exposons les méthodes de synthèse les plus utilisées relatives à cette classe de composés. La discussion des résultats concernant la synthèse des dérivés hybrides benzimidazoles/ 2,3-dihydrofuranes sera abordée par la suite.



*Schéma II*

Dans le troisième chapitre, qui sera consacrée à l'évaluation biologique de certains composés préparés, on exposera quelques notions et données bibliographiques relatives à cette partie (la tuberculose, la maladie leishmaniose et le stress oxydatif). Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront exposés et commentés dans partie résultats et discussion.

La deuxième partie de cette thèse, est consacrée à l'expérimentation de la réaction AFO par deux approches modernes de la chimie (la mécano-chimie et l'utilisation des liquides ioniques). Après un aperçu bibliographique portant sur quelques technologies de synthèse modernes et les alternatives aux solvants volatiles, nous donnerons les résultats qui ont été obtenus et qui seront par la suite discutés.



*Schéma III*

Chaque partie se terminera par une section expérimentale où seront détaillés les protocoles expérimentaux, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques et physiques des composés obtenus.

---

**PARTIE I :**

**Conception et Evaluation de l'Activité  
Biologique de Nouveaux Dérivés  
Indoloziniques et Furaniques**

---

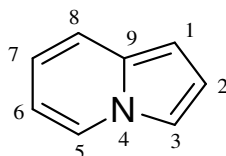
---

**CHAPITRE 1 :**  
Synthèse de nouveaux dérivés hybrides  
contenant le noyau indolizine

---

## 1. Généralités :

Les indolizines constituent une classe de composés hétéro-aromatiques formées d'un cycle à 5 chaînons (pyrrole) et un cycle à 6 chaînons (pyridine), elle est structurellement et chimiquement proche de la famille des indoles. Les propriétés physico-chimiques de l'hétérocycle indolizinique sont influencées par l'atome d'azote central, le cycle pyridine de l'indolizine possède formellement sept électrons. Il transmet l'électron supplémentaire au cycle pyrrole et rend ce dernier plus riche en électrons que le cycle à pyridinique<sup>12</sup>. Globalement c'est un système à 10 électrons  $\pi$  délocalisés sur les deux cycles, le doublet non liant participant à l'aromaticité confère à l'indolizine une géométrie plane (Figure 1).

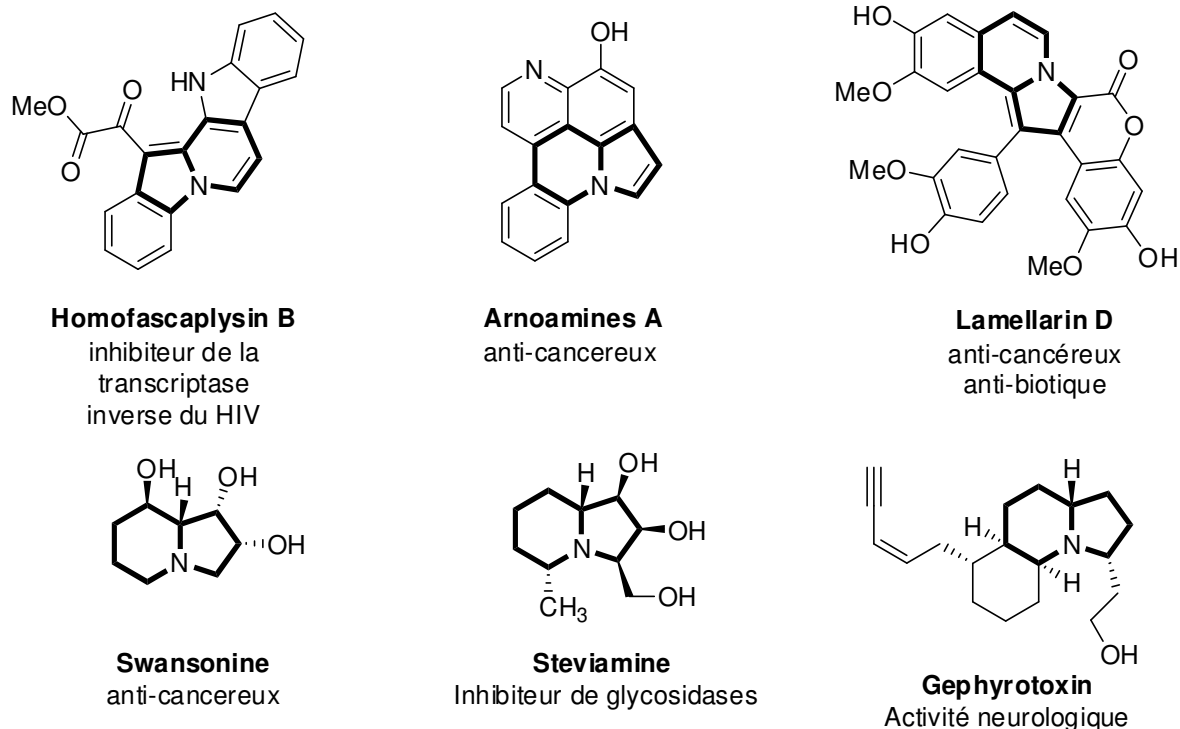


*Figure 1* : Noyau indolizine.

## 2. Intérêt des dérivés d'indolizine : quelques exemples

Plusieurs indolizines d'origines naturelles ou synthétiques ont montré un profil pharmacologique favorable. Les alcaloïdes indoliziniques ont été isolés principalement du règne végétal, marin, de certains micro-organismes et ont été également isolés de la grenouille, et des fourmis. Dans la nature, les alcaloïdes indoliziniques sont souvent réduits ou fusionnés à d'autres cycles aromatiques, sous forme mono- ou disubstitués. On cite quelques exemples d'alcaloïdes indoliziniques d'origine naturelle ayant des activités biologiques (Figure 2).

<sup>12</sup> Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, 1985.



**Figure 2 :** Quelques dérivés d'indolizine rencontrés dans la nature<sup>13</sup>.

Sur la base de ces produits naturels à activité biologique plusieurs analogues ont été synthétisés et évalués comme antibactériens<sup>14</sup>, anticancéreux<sup>15</sup>, anti-inflammatoires<sup>16</sup>, antioxydants<sup>17</sup>, herbicides<sup>18</sup>, antituberculeux<sup>19</sup>. Certains composés agissent aussi sur le système nerveux central (SNC), en tant que dépresseurs ou au niveau cellulaire comme des bloqueurs des canaux calciques<sup>20</sup> (Figure 3).

<sup>13</sup> (a): Kalpana, G.; Komal, G.; Gaurav K. A. *Int. J. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 3. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 21. (c): Takahata, H.; Momose, T.; *Alkaloids Chem. Pharmacol.* **1993**, 44, 189. (d): Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. *Studies in Natural Products Chemistry*, 16, Amsterdam, **1995**, p453.

<sup>14</sup> Bai, Y.; Zing, J.; Ma, J.; Gorityala, B. K.; Liu, X.-W. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 696.

<sup>15</sup> Shen, Y.-M.; Lv, P.-C.; Chen, W.; Liu, P.-G.; Zhang, M.-Z.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3184.

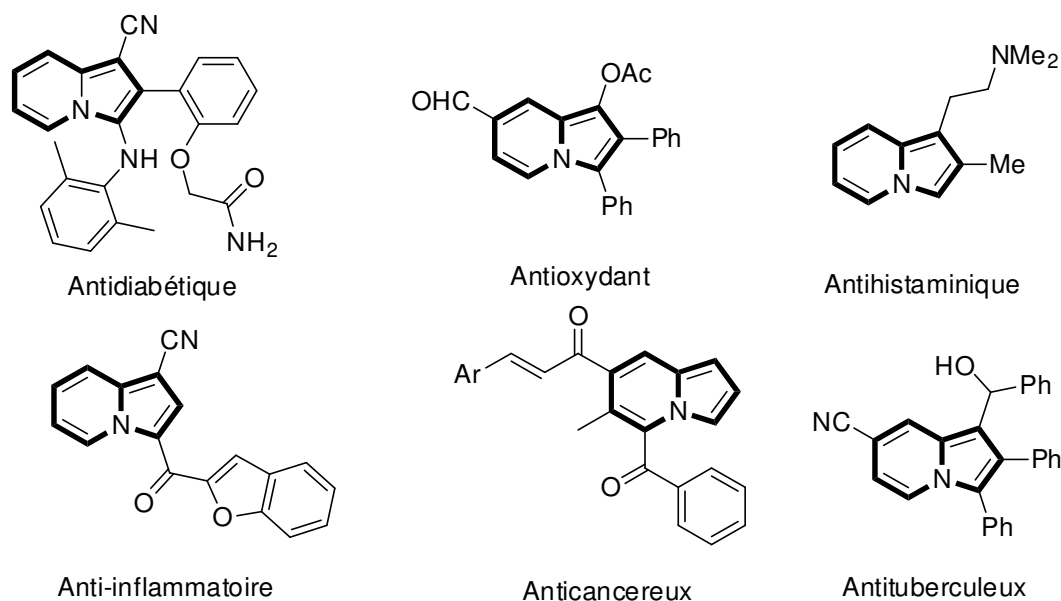
<sup>16</sup> Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithy, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 133.

<sup>17</sup> Narajji, C.; Karvekar, M. D.; Das, A. K. *S. Afr. J. Chem.* **2008**, 61, 53.

<sup>18</sup> Smith, S. C.; Clarke, E. D.; Ridley, S. M.; Bartlett, D.; Greenhow, D. T.; Glithro, H.; Klong, A. Y.; Mitchell, G.; Mullier, G. W. *Pest Manag. Sci.* **2005**, 61, 16.

<sup>19</sup> Gunderson, L. L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 26.

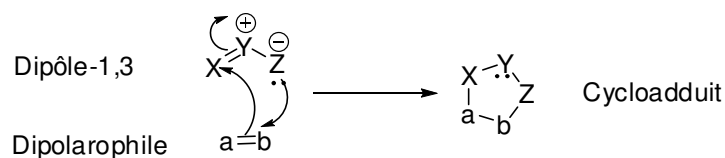
<sup>20</sup> Gladsy, J.; Kumar, D. A. *Orient. J. Chem.* **2006**, 22, 427.



**Figure 3 :** Quelques exemples d'indolizines synthétiques biologiquement actives.

### 3. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires :

Les réactions de cycloaddition sont l'une des classes de réaction les plus importantes en synthèse organique. Elles sont définies par la formation de deux liaisons  $\sigma$  entre les extrémités d'un système à électrons  $\pi$  de deux molécules différentes, en formant un cycle à 4, 5 ou à 6 centres. Plus particulièrement la cycloaddition 1,3-dipolaire est une réaction chimique entre un 1,3-dipôle et un dipolarophile pour former des hétérocycles à cinq chaînons (Schéma 1), et en particulier les hétérocycles azotés. L'investigation mécanistique et l'application synthétique ont été établies grâce au travail de Rolf Huisgen 1963.<sup>21</sup> Depuis, des développements impressionnants ont été décrits dans ce domaine, avec la mise au point de diverses méthodes utiles pour la formation des dipôles et des dipolarophiles en présence ou non de catalyseurs métalliques.<sup>22</sup>



**Schéma 1 :** Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

<sup>21</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.

<sup>22</sup> Hu, H.; Feng, J.; Zhu, Y.; Gu, N.; Kan, Y. *RSC Adv.* **2012**, 2, 8637.

### 3.1. Rappel bibliographique :

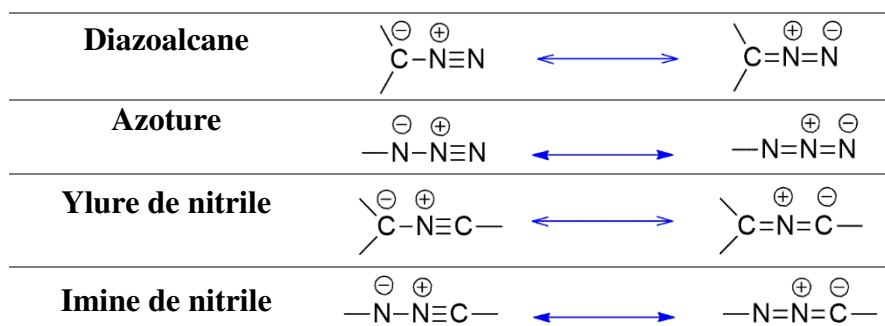
Ce n'est qu'après le développement de la réaction de Wittig en 1953 avec les ylures de phosphore, que le motif ylure a été considéré comme entité synthétiquement intéressante. Depuis, cette chimie s'est considérablement développée pour devenir, aujourd'hui, un puissant outil dans les réactions de chimie organique.

Un ylure est défini comme une entité chimique zwitterionique neutre et dipolaire dont un atome possède une charge négative (souvent un atome de carbone) et une charge positive sur des atomes adjacents de nature différente. Il existe trois grands types d'ylures dépendant de l'hétéroatome cationique central : les ylures de soufre, de phosphore et d'azote.<sup>23</sup> Ces entités peuvent à leur tour être classées en plusieurs sous-groupes, en fonction des substituants présents sur le cation central.

### 3.2. Les dipôles-1,3 :

Ce sont des espèces zwitterioniques qui respectent la règle de l'octet. L'atome central est souvent un atome d'azote ou un atome d'oxygène<sup>24</sup>. Ceci limite le nombre de structures qu'on peut préparer, ces molécules, appelées dipôles-1,3 possèdent quatre électrons  $\pi$  délocalisés sur 3 centres, chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges de signes opposés sont dans une relation de type 1,3. Cette caractéristique structurale a conduit à l'appellation réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>25</sup> Une large gamme de structures dipôles-1,3 peuvent potentiellement conduire par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaires, à la construction de cycles hétérocycliques à cinq chaînons diversifiés. Quelques exemples des principaux dipôles utilisés dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sont représentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 :** Principaux dipôles utilisés dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.



<sup>23</sup> Clark, J. S. Nitrogen, oxygen and sulfur ylides: an overview. *Oxford University Press: Oxford*, **2002**. Vol 1.

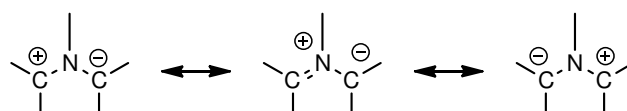
<sup>24</sup> Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa, A. (Ed.), Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 1.

<sup>25</sup> (a): Gothelf, K. V. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds. Wiley: New York, **2001**, p 212.; (b): Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565; (c): Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 11, 191.



<b>Oxyde de nitrile</b>	$\ominus \overset{\oplus}{\text{O}}-\text{N}\equiv\text{C}-$	$\longleftrightarrow$	$\overset{\oplus}{\text{O}}=\text{N}=\overset{\ominus}{\text{C}}-$
<b>Nitrone</b>	$\ominus \text{O}=\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{C}$	$\longleftrightarrow$	$\overset{\oplus}{\text{O}}=\text{N}-\overset{\ominus}{\text{C}}$
<b>Ylure d'azométhine</b>	$-\overset{\ominus}{\text{C}}=\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{C}$	$\longleftrightarrow$	$-\overset{\oplus}{\text{C}}=\overset{\ominus}{\text{N}}-\text{C}$
<b>Imide d'azométhine</b>	$-\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{C}$	$\longleftrightarrow$	$-\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{N}}-\text{C}$
<b>Ozones</b>	$\ominus \overset{\oplus}{\text{O}}-\text{O}=\text{O}$	$\longleftrightarrow$	$\overset{\oplus}{\text{O}}=\text{O}-\overset{\ominus}{\text{O}}$

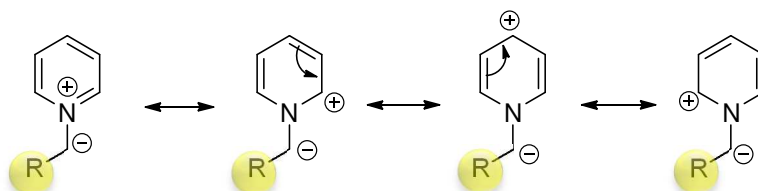
Les ylures d'azométhine, représentés par la forme générale zwitterionique (Figure 4), sont des dipôles-1,3 planaires possédants un atome d'azote centrale et de deux atomes de carbone  $sp^2$  terminaux C-N-C. La représentation la plus communément admise est celle qui localise la charge positive sur l'atome d'azote et la charge négative répartie sur les deux atomes de carbone.<sup>26</sup>



**Figure 4 :** Délocalisation électronique des ylures d'azométhine.

### 3.3. Les ylures de pyridinium :

Les ylures de pyridinium ont été les premiers ylures d'azométhine à être systématiquement étudiés (Kröhnke, 1935)<sup>27</sup>. Ces dipôles possèdent un noyau hétéro-aromatique (pyridine, isoquinoléine...) comme partie cationique ce qui leur confère une stabilité significative due à la délocalisation de la charge positive sur le cycle, en comparaison avec les ylures d'azométhine analogues où la sous-unité d'iminium ne fait pas partie d'un cycle aromatique (figure 5). La présence d'un groupement électroattracteur R, va avoir une action déterminante sur la réactivité de l'ylure.



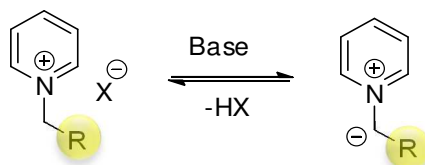
**Figure 5 :** Formes mésomères des ylures de pyridinium.

<sup>26</sup> Pinho e Melo, T. M. V. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.

<sup>27</sup> Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1935**, 68, 1177.

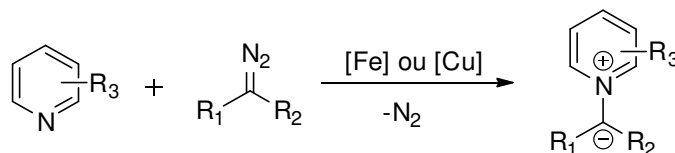
### 3.3.1. Méthodes de génération des ylures de pyridinium :

Comme pour le cas de tous les ylures d'azométhine, les ylures de pyridinium sont instables et doivent être générés *in situ*. Généralement, en présence d'une base (Schéma 2), telle que la triéthylamine, le DBU ou le NaH..., le proton le plus acide (en  $\alpha$  de l'atome d'azote) du sel de pyridinium est arraché, pour former l'ylure de pyridinium correspondant. La présence d'un groupement électroattracteur sur le groupement méthylène facilite la déprotonation en milieu basique.



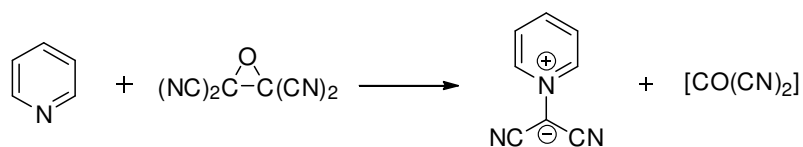
**Schéma 2** : Génération de l'ylure de pyridinium en présence de base.

Une autre méthode implique la génération catalytique d'ylures de pyridinium à partir des métallocarbènes (Schéma 3). Cette route très efficace, générale et compatible avec des réactions multicomposants, génère du diazote gazeux comme seul sous-produit. Cette voie aprotique de production d'ylures de pyridinium à partir de carbènes métalliques a étonnamment reçu peu d'attention. En effet, depuis les résultats obtenus par Padwa et *coll.*<sup>28</sup> un seul exemple récent de ce type de réaction catalysée paru dans la littérature, utilisé dans la synthèse des indolizines.<sup>29</sup>



**Schéma 3**

Une autre méthode de génération d'ylure de pyridinium, *via* la réaction des dérivés pyridiniques en présence d'oxyde de tétracyanoéthylène (TCNEO) permet d'accéder directement aux ylures dicyanométhyle de pyridinium (Schéma 4). Cette méthode n'est généralement pas utilisée, sauf pour quelques exemples de synthèse d'indolizine ou de quinolizidine<sup>30</sup>, en raison de sa difficulté de manipulation et son champ d'application étroit<sup>31</sup>.



**Schéma 4**

<sup>28</sup> Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144.

<sup>29</sup> Day, J.; McKeever-Abbas, B.; Dowden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5809.

<sup>30</sup> Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12439.

<sup>31</sup> Kakehi, A. *Heterocycles*, **2012**, 85, 1529.

Enfin, un autre exemple de synthèse d'ylure de pyridinium qui fait intervenir le triméthylsilylméthyle triflate comme agent d'alkylation de la pyridine, l'intermédiaire triflate de pyridinium formé (Schéma 5), sous l'action du fluorure de césium va engendrer *in situ* un ylure de pyridinium instable et très réactif.<sup>32</sup>

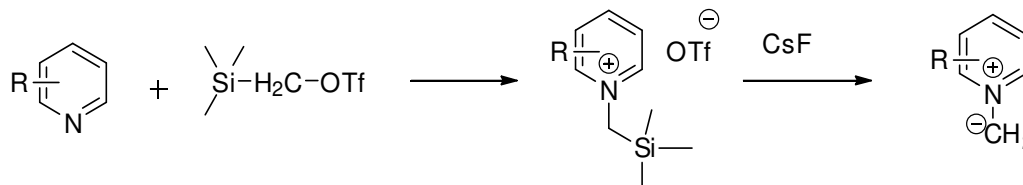


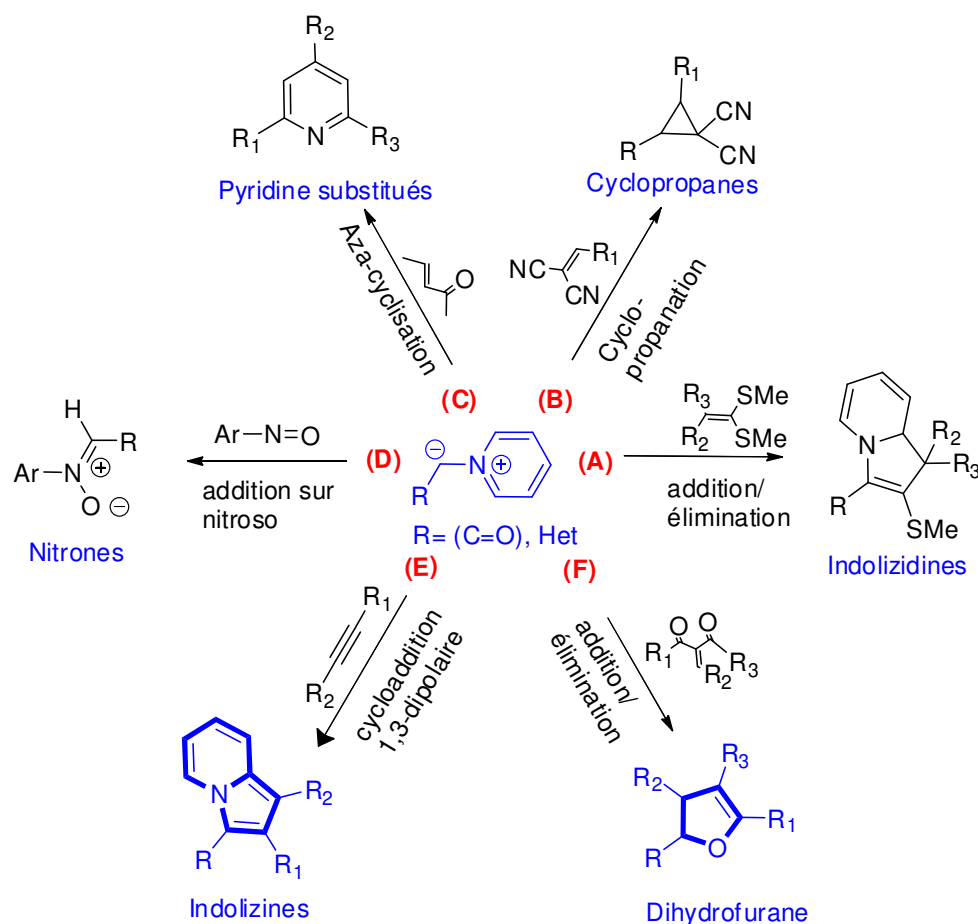
Schéma 5

### 3.3.2. Réactivité des ylures de pyridinium :

Les ylures de pyridinium sont des nucléophiles facilement accessibles. Ils subissent diverses réactions, e.g. cycloadditions 1,3-dipolaires, additions de Michael ou cyclopropanations en fonction de la nature de l'électrophile employé. Les ylures de pyridinium sont des éléments constitutifs appropriés pour la synthèse des indolizines, des cyclopropanes, des 2,3-dihydrofuranes, des pyridines substituées, des nitrones et des azépines<sup>33</sup> (Schéma 6).

<sup>32</sup> Tsuge, O. *Chem. Lett.* **1984**, 279.

<sup>33</sup> Jacobs, J.; Hende, E.V.; Claessens, S.; De Kimpe, N.; *Curr. Org. Chem.* **2011**, 9, 1340.



**Schéma 6 :** Réactivité des ylures de pyridinium.

Dans le premier mode réactionnel (Schéma 6-A), l'ylure de pyridinium réagit avec l'accepteur de Michaël portant sur sa double liaison un faible groupement partant. Ce dernier est typiquement le groupement thiométhyle qui après l'addition de l'ylure de pyridinium, il sera expulsé. L'ylure de pyridinium vinylique ainsi généré va par la suite subir une cyclisation 1,5-dipolaire pour conduire à une large série d'indolizines.<sup>34</sup>

L'ylure de pyridinium dans le second mode réactionnel (Schéma 6-B) réagit efficacement avec des dicyanoalcènes déficients en électrons, ou malononitriles. Après l'élimination type-1,3 de la pyridine, les dérivés cyclopropanes sont obtenus. L'utilisation d'ylures de pyridinium chiraux permet d'obtenir des composés cyclopropanes optiquement actifs avec une énantiosélectivité élevée<sup>35</sup>.

La synthèse de pyridine substituée, selon la réaction de Krohnke, fait intervenir un ylure de pyridinium portant une fonction carbonyle en position  $\beta$  de l'atome d'azote (Schéma 6-C).

<sup>34</sup> Tominaga, Y.; Mastuda, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 937.

<sup>35</sup> Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.; Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2966.

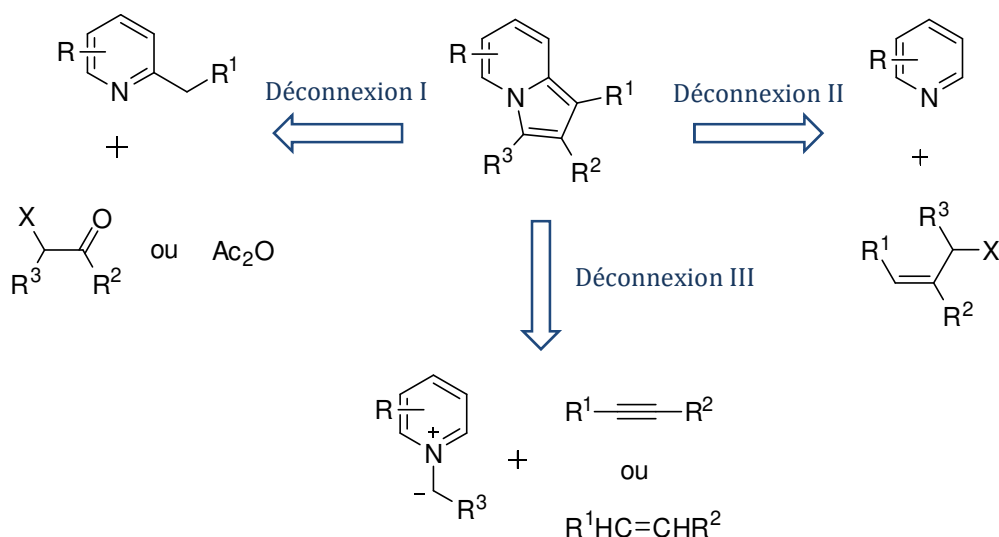
Cet ylure, en présence d'un dérivé  $\alpha, \beta$ -insaturé subit une réaction d'addition-1,4 de Michael pour former un composé 1,5-dicarbonylé. Ce dernier en présence d'ammonium subit une aza-cyclisation pour former la pyridine 2,4,6-substituée.<sup>36</sup>

Le traitement des ylures de pyridinium avec un composé nitroso aromatique en présence de base (Schéma 6-D) conduit, après l'élimination de la pyridine, à la formation de la double liaison carbone/ azote de la nitroène désirée.<sup>33</sup>

Les ylures de pyridinium interviennent aussi dans la synthèse des dérivés indoliziniques *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 6-E), qui va être détaillée dans la section suivante, et rentre aussi dans la synthèse des dérivés dihydrofurane, *via* la réaction d'addition /élimination (Schéma 6-F) qui sera détaillée dans le chapitre suivant.

#### 4. Synthèse des indolizines :

Depuis la première synthèse du noyau indolizine qui a été décrite par M. Scholtz en 1912 (Schéma 7- déconnexion I), plusieurs méthodes de synthèse ont été développées. Selon A. R. Katritzky et *coll.*<sup>37</sup> les synthèses des indolizines peuvent se regrouper en trois approches principales (Schéma 7). Suivant le type de déconnexion on peut avoir les réactions de condensation (Déconnexion I), les réactions de cycloadditions 1,5-dipolaires (Déconnexion II), et les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires (Déconnexion III).

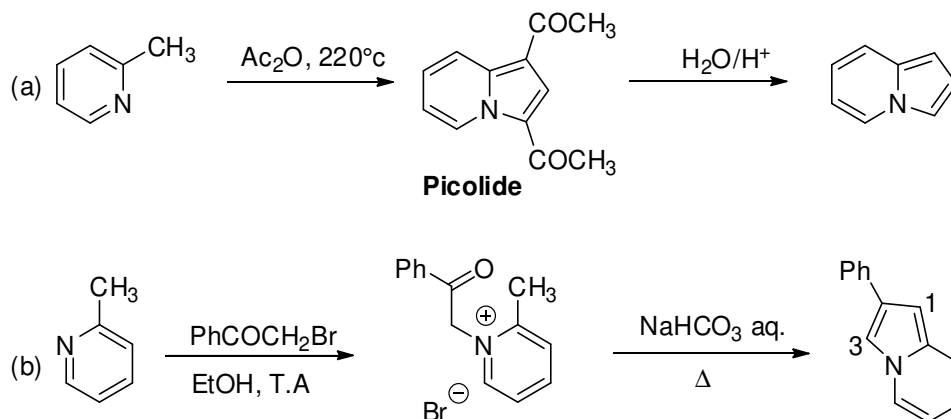


**Schéma 7** : Chemin retro-synthétique de l'indolizine.

<sup>36</sup> Wang, Z. *Pyridine Synthesis. in Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.* Wiley New York, **2010**, p1695.

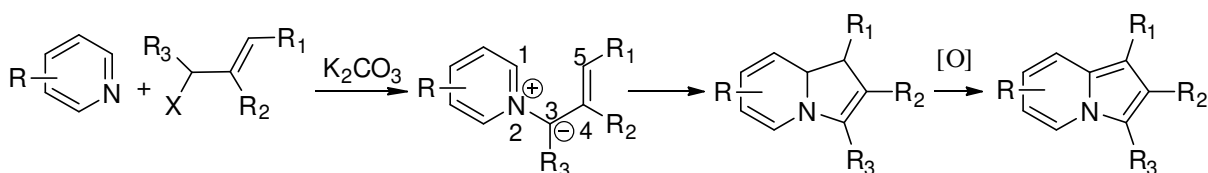
<sup>37</sup> Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.

La réaction de condensation d'une pyridine alkylée en position 2 avec des anhydrides d'acides à haute température est la première approche de synthèse d'indolizine (déconnexion I). C'était suivant ce schéma réactionnel que fut décrite par M. Scholtz<sup>38</sup> la première réaction du noyau indolizine (Schéma 8-a). Un peu plus tard A. E. Tschitschibabin<sup>39</sup> décrit la synthèse d'indolizines fonctionnalisées par réaction de pyridine alkylée avec des cétones  $\alpha$ -halogénées. Le sel de pyridinium ainsi formé conduit par cyclisation sous l'action d'une base faible à l'indolizine fonctionnalisée avec un excellent rendement (Schéma 8-b).



**Schéma 8** : Synthèse d'indolizine *via* la réaction de Scholtz (a) et la réaction de Tschitschibabin (b).

La deuxième déconnexion (II) décrit une approche de synthèse impliquant la réaction de cyclisation-1,5 intramoléculaire du *N*-méthylure formé intermédiairement à partir d'une pyridine non substituée en  $\alpha$ , avec un alcène  $\beta$ -halogéné possédant au moins 3 atomes de carbone (Schéma 9), Au cours de cette réaction, l'intermédiaire dihydroindolizine est généralement instable, ne peut pas être isolée que dans quelques cas (R = benzoyl ou acétyl avec R<sub>1</sub> = Ph)<sup>40</sup> et s'oxyde à l'air.



**Schéma 9**

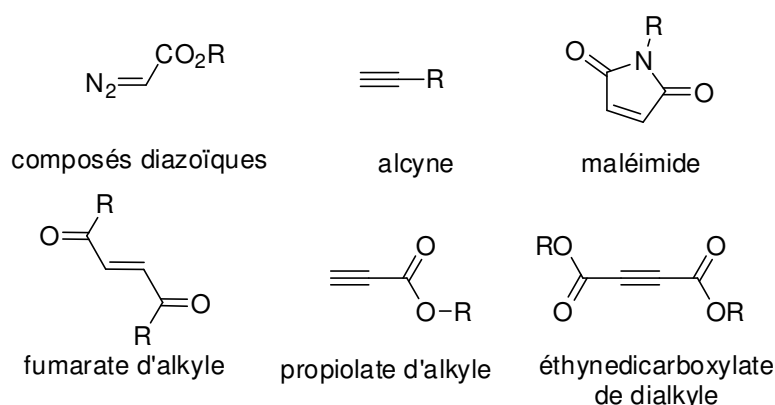
<sup>38</sup> (a): Scholtz, M.; *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1912**, 45, 734; (b): Tschitschibabin, A. E.; Stepanow, E. N. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, 62, 1068.

<sup>39</sup> Tschitschibabin, A. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1607.

<sup>40</sup> Pohjala, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2585.

La troisième déconnexion (III) décrit la voie de synthèse qui met en jeu un ylure de pyridinium, et un alcyne ou alcène *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Ce mécanisme implique la formation concomitante de deux liaisons de l'hétérocycle indolizinique final. C'est ce dernier type de réactions qui a particulièrement retenu notre attention pour la conception et la synthèse de nouveaux hétérocycles indoliziniques hautement fonctionnalisés.

En ce qui concerne la synthèse d'indolizine *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, les différents dipolarophiles utilisés sont typiquement des alcènes substitués ou des alcynes. Leur réactivité dépend à la fois des substituants présents sur la liaison et de la nature du 1,3-dipôle impliqué dans la réaction (Figure 6).



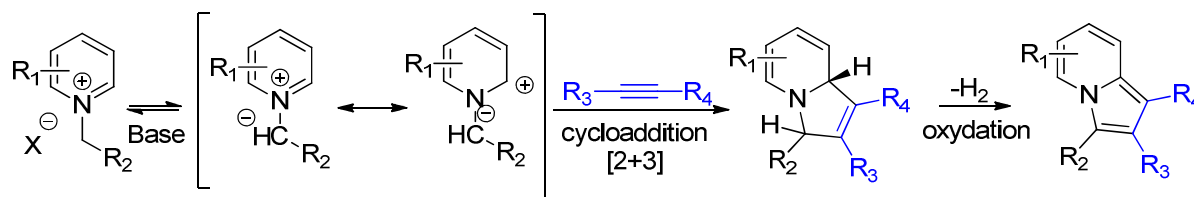
**Figure 6** : Dipolarophiles généralement utilisés pour la synthèse d'indolizine par cycloaddition 1,3-dipolaire.

Concernant le dipôle, différents hétérocycles ont été utilisés le plus souvent pyridine, bipyridine, isoquinoléine..., et on retrouve généralement au niveau de R<sub>2</sub> (Schéma 10), un carbonyle (fonction ester ou cétone), un halogène ou encore un groupe cyano. Les hétérocycles sont rarement utilisés à cette position deux exemples rencontrés dans la littérature sont ceux de l'hétérocycle pyrazine<sup>41</sup> et l'hétérocycle benzimidazole<sup>42</sup>. Notons, que la présence d'un second groupement attracteur sur le méthylure va permettre une stabilisation plus importante du dipôle-1,3. L'environnement chimique du carbanion va être déterminant dans la réactivité en cycloaddition.

Le mécanisme de la réaction de cycloaddition est de type [3+2], et procède en trois grandes étapes.

<sup>41</sup> Jaung, J.-Y.; Jung, Y.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1565.

<sup>42</sup> Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *Heterocycles*, **1989**, 29, 57.



**Schéma 10** : Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure de pyridinium.

Premièrement, en présence de base, le proton acide en  $\alpha$  de l'atome d'azote du sel de pyridinium est arraché, pour générer le dipôle, ici l'ylure de pyridinium.

La deuxième étape consiste en la réaction de cycloaddition en elle-même, qui s'effectue selon un processus suprafacial/suprafacial. Conformément aux règles de Woodward-Hoffmann<sup>43</sup>, l'obtention du cyclo-adduit, le dihydroindolizine, se fait de manière concertée. En effet, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium avec les dipolarophiles, implique 4 électrons  $\pi$  du dipôle-1,3 et 2 électrons  $\pi$  du dipolarophile, ainsi la réaction est une cycloaddition  $[\pi 2_s + \pi 4_s]$  concertée. Comme dans la réaction de Diels Alder, les réactifs se rapprochent les uns aux autres dans un plan parallèle impliquant l'HOMO du dipôle-1,3 et la LUMO du dipolarophile, et ce si le dipolarophile est substitué par un groupe électroattracteur. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électrodonneur (ERG), alors la réaction se fait entre l'HOMO du dipolarophile et la LUMO du dipôle<sup>44</sup>.

Enfin, le cycloadduit dihydroindolizine se réaromatise spontanément par oxydation à l'air en indolizine. Le produit oxydé est généralement le seul produit qui peut être isolé à la fin de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

#### 4.1. Quelques Exemples de synthèse d'indolizine *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :

On cite dans ce qui suit, quelques exemples de synthèse d'indolizine, basées sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium. Cette liste de réactions n'est pas exhaustive et nous n'avons présenté que les méthodes les plus significatives.

La synthèse des dérivés de pyrrolo [2,1-a] isoquinoléine a été décrite par F. Dumitrascu et coll.<sup>45</sup> selon un protocole impliquant une réaction à trois composants à partir d'isoquinoléine,

<sup>43</sup> Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The conservation of orbital symmetry *Weinheim/Bergstr, Verlag Chemie, New York, Academic Press, 1970*.

<sup>44</sup> Elender, K.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4261.

<sup>45</sup> Dumitrascu, F.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Popa, M. M.; dumitrescu, D. *Molecules*, **2013**, 18, 2635.



de 2-bromoacétophénones et de différents dipolarophiles acétyléniques non symétriques utilisant le 1,2-époxypropane comme solvant (Schéma 11). Les mêmes auteurs ont aussi rapporté la première synthèse multicomposants des dérivés benzindoliziniques à partir de la quinoléine<sup>46</sup>.

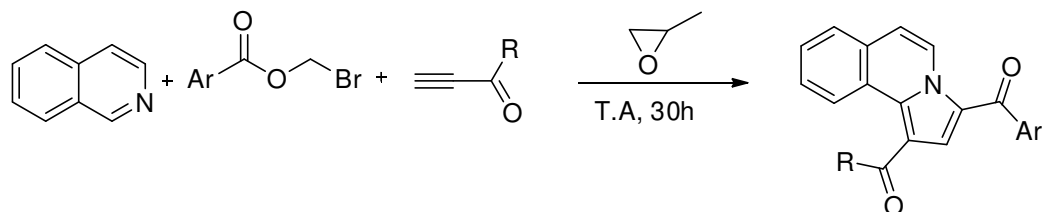


Schéma 11

Une voie de synthèse d'indolizine développée par A. R. Katritzky et coll.<sup>47</sup> à partir de sels N-[(benzotriazol-1-yl) alkyl] pyridinium et de 2- (benzotriazol-1-ylméthyl) d'isoquinoléinium, qui en présence de base conduisent aux ylures d'azométhine correspondants. Ces derniers en présence de dipolarophile subissent une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Le groupe benzotriazolyle peut activer le proton en position  $\alpha$ , pour une déprotonation plus facile et stabiliser le  $\alpha$ -carbanion qui résulte. Il sera par la suite éliminé au cours de l'étape de cyclisation (Schéma 12).

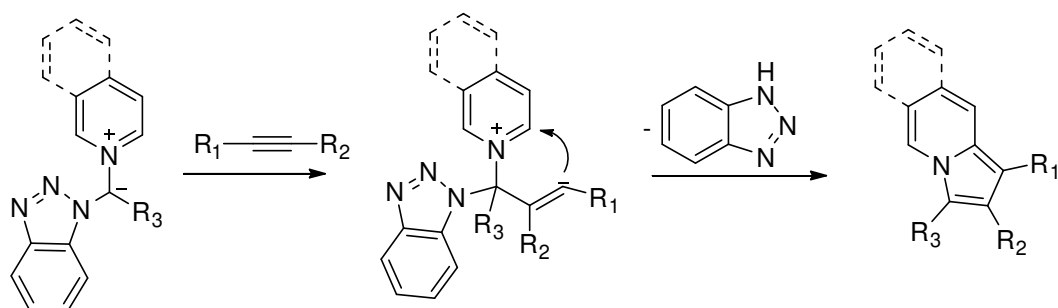


Schéma 12

J. Brioché et coll.<sup>48</sup> ont utilisé pour la première fois dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium stabilisés, les ynamides déficients en électrons possédants un groupement ynoate ou ynone. Cette réaction a permis d'obtenir une variété de dérivés 2-aminoindolizines qui peuvent être utilisés comme intermédiaire dans la synthèse d'autres hétérocycles azotés plus complexes (Schéma 13).

<sup>46</sup> Georgescu, E.; Caira, M. R.; Georgescu, F.; Drăghici, B.; Popa, M. M.; Dumitrascu, F. *Synlett*. **2009**, 11, 1795.

<sup>47</sup> Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.

<sup>48</sup> Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2800.

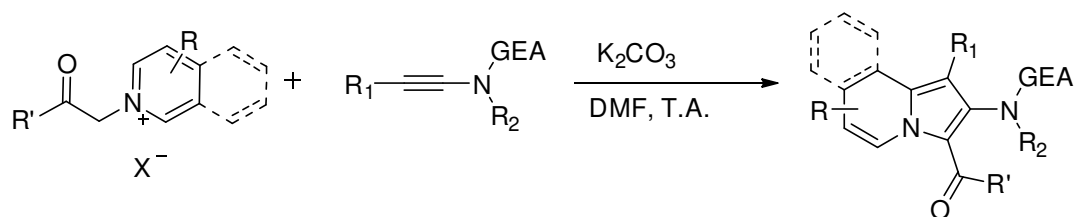


Schéma 13

Des dérivés indoliziniques portant la fonction cyclopropyle carbonyle ont été synthétisés par Y-M. Shen et *coll.*<sup>49</sup> via la réaction de cycloaddition type [3+2] des ylures de pyridinium avec des alcènes déficients en électrons (Schéma 14). Notons que la réaction a été effectuée en présence d'un oxydant doux le TPCD qui intervient dans l'étape d'aromatisation. Les dérivés indoliziniques synthétisés ont montré une forte activité antiproliférative contre Hep-G2, lignée cellulaire de cancer du foie humain.

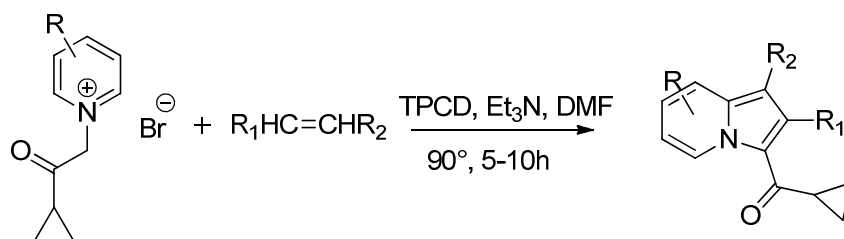


Schéma 14

C. Dumea et *coll.*<sup>50</sup> ont rapporté la synthèse d'une série de dérivés indoliziniques ayant une activité inhibitrice sur la protéine farnésyl transférase. Les composés indoliziniques ont été obtenus *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures de pyridinium générés *in situ* par l'action de la triéthylamine avec le propiolate d'éthyle. Les indolizines formés ont subi une série de réactions sur le carboxylate d'éthyle pour le transformer en amide ou ester (Schéma 15).

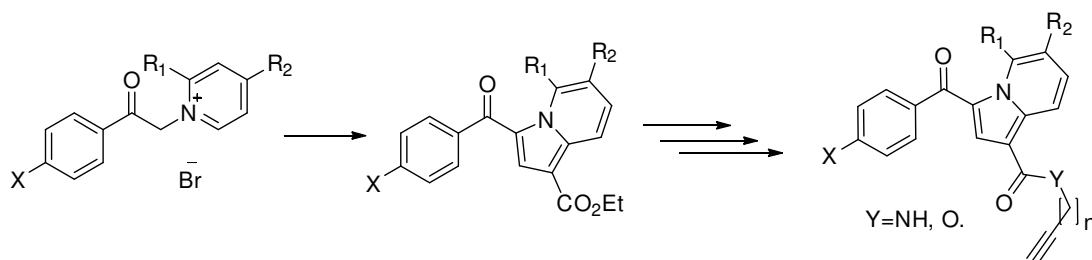


Schéma 15

<sup>49</sup> Shen, Y-M.; Lv, P-C.; Chen, W.; Liu, P-G.; Zhang, M-Z.; Zhu, H-L. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3184.

<sup>50</sup> Dumea, C.; Belei, D.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Bicu, E.; *Bioorg. Med.Chem.Lett.* **2014**, 24, 5777.

## 5. Résultats et discussion :

### 5.1. Synthèse des précurseurs d'ylures : les sels de pyridinium et d'isoquinoléinium :

La synthèse des sels de pyridinium se fait généralement par alkylation de la pyridine. Selon le réactif électrophile de départ, ces réactions permettent d'obtenir un sel de pyridinium substitué, comportant soit une fonction carbonyle soit un hétérocycle en position  $\beta$  de l'atome d'azote (Figure 7).

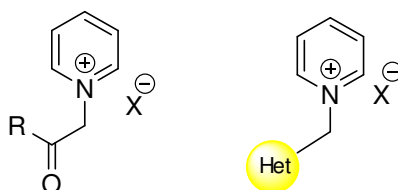


Figure 7 : Sels de N-alkyl pyridinium.

La méthode de synthèse des sels de pyridinium la plus utilisée met en jeu un dérivé halogéné **A**, généralement chloré, bromé ou iodé, en présence de la pyridine ou l'isoquinoléine (voie I, Schéma 16). Une autre méthode développée par Krohnke<sup>51</sup> qui en combinaison avec la réaction d'Ortoleva-King<sup>52</sup>, fait intervenir le groupe méthyle adjacent à un hétérocycle (composé **B**). En présence d'iode et dans la pyridine, le composé **B** conduit en une étape à la formation de sel de pyridinium correspondant (voie II, Schéma 16).

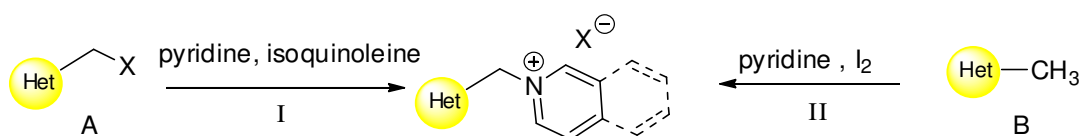


Schéma 16 : Méthodes de synthèse des sels utilisés.

Nous avons synthétisé différents sels de pyridinium et isoquinoléinium, (que nous nommerons aussi précurseurs d'ylure d'azométhine) en utilisant les deux voies synthétiques I et II (Schéma 16). La première famille de précurseur d'ylure envisagée regroupe les sels de pyridinium et isoquinoléinium dérivés du benzimidazole et du 5-nitrobenzimidazole et qui sont obtenus *via* la réaction de quaternisation (Schéma 17). La deuxième famille regroupe les sels de pyridinium portant le motif 1-méthylimidazole et 5-nitro-1-méthylimidazole, obtenus *via* les deux voies I et II respectivement. Enfin le troisième type du précurseur d'ylure est le sel de

<sup>51</sup> Krohnke, F. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1963**, 2, 380.

<sup>52</sup> King, L. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1944**, 66, 894.

pyridinium comportant le motif quinoléine obtenu par la réaction de Krhonke (voie II) à partir de la quinaldine. L'ensemble des synthèses effectués sera détaillé dans la section suivante.

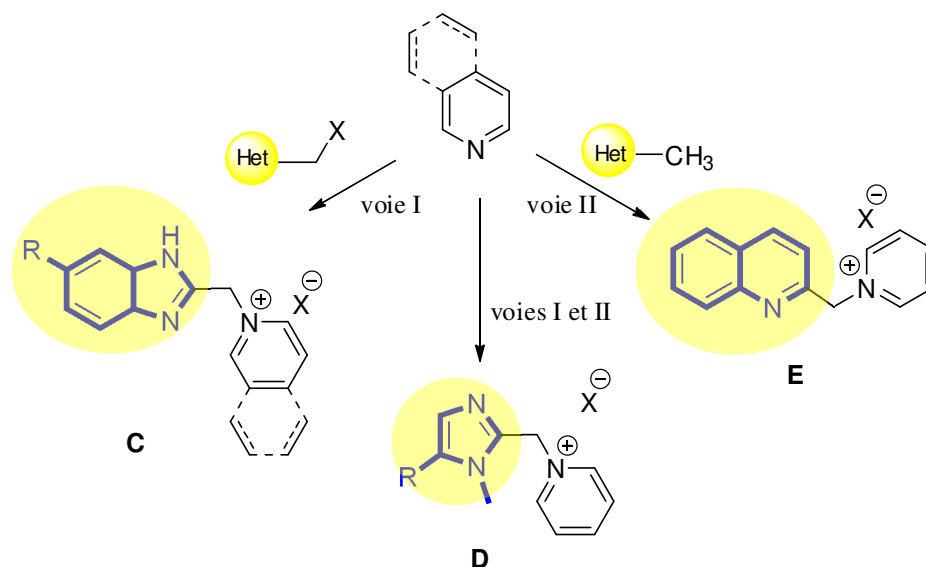


Schéma 17 : Synthèse des sels de pyridinium et d'isoquinoléinium utilisés.

### 5.1.1. A partir des dérivés du 2-(chlorométhyl)benzimidazole :

Dans un premier temps, nous avons synthétisé des précurseurs chlorés portant les motifs benzimidazole et 5-nitrobenzimidazole. Les deux précurseurs ont été préparés suivant la méthode classique de synthèse des benzimidazoles décrite par Phillips.<sup>53</sup> Ainsi l'*O*-phénylène diamine ou le 5-nitro-*O*-phénylène diamine réagissent à reflux avec l'acide 2-chloroacétique dans l'acide chlorhydrique (5N). Après un traitement, les dérivés 2-chlorométhyl-1*H*-benzo[d]imidazole **1** et le 2-(chlorométhyl)-5-nitro-1*H*-benzo[d]imidazole **2**, sont obtenus par filtration avec des rendements respectifs de 91% et 90% (Schéma 18).

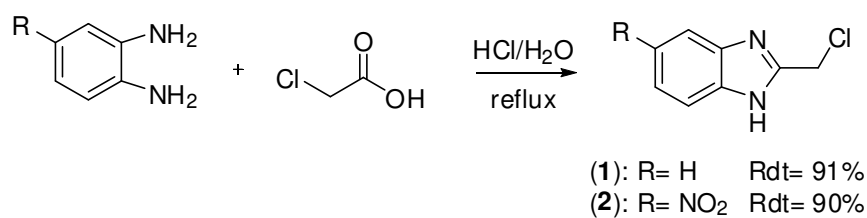


Schéma 18

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des deux composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.

<sup>53</sup>(a): Phillips, M. A. *J. Chem Soc.* **1928**, 172. (b): Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.

Ensuite, nous avons procédé à la synthèse des sels de N-alkyl pyridinium/isoquinoléinium à partir du 2-chlorométhyl-1*H*-benzo[d]imidazole **1** et du 2-(chlorométhyl)-5-nitro-1*H*-benzo[d]imidazole **2**. Ces derniers subissent une réaction de substitution du chlore par la pyridine ou l'isoquinoléine au reflux du THF. Après filtration et lavage au THF, on obtient les précurseurs d'ylure d'azométhine **3**, **4**, **5** et **6** avec des très bons rendements (75-95 %) (Schéma 19).

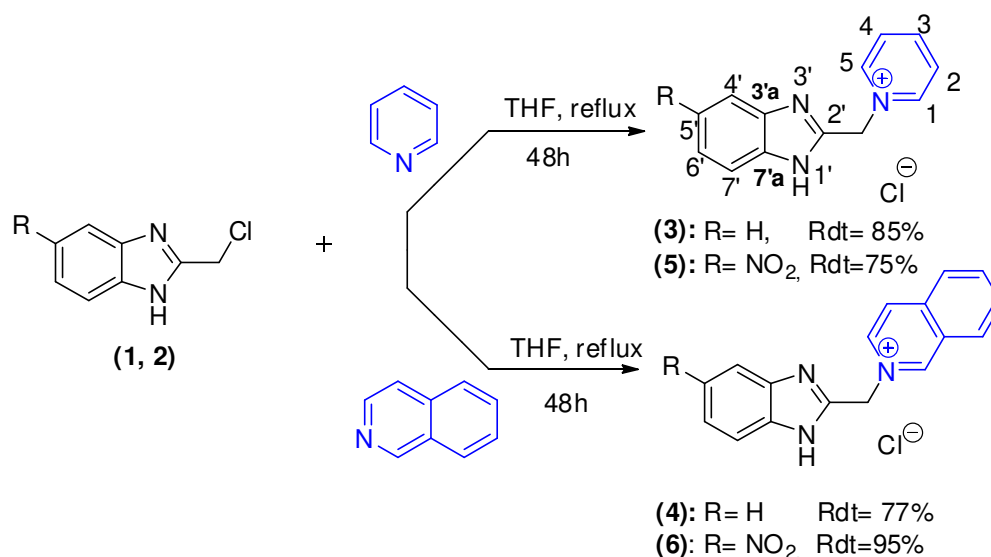
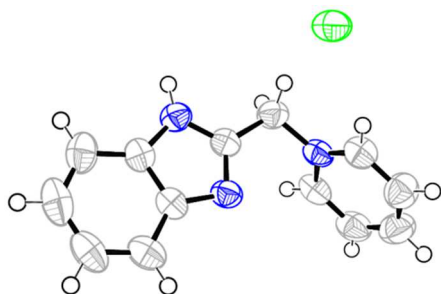


Schéma 19

Les résultats spectroscopiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H), montre pour le composé **3** par exemple, deux multiplets d'intégration 2H chacun. Le premier résonne dans l'intervalle 7.57-7.53 ppm et correspond aux deux protons H4' et H7' et le second résonne dans l'intervalle 7.24-7.20 ppm et correspond aux deux protons H5' et H6' du noyau benzimidazole. Les protons du méthylène apparaissent sous forme d'un singulet à 6.15 ppm. En ce qui concerne le noyau pyridine, on observe trois signaux caractéristiques : un multiplet d'intégration 2H entre 9.10-9.07 ppm, correspondant aux deux protons H1 et H5, un triplet résonnant à 8.63 ppm d'intégration 1H avec une constante de couplage  $J = 7.5$  Hz correspondant au proton H3 et un multiplet entre 8.17-8.12 ppm d'intégration 2H assigné aux protons H2 et H4.

Dans le cas du composé **5**, le proton H4' du noyau 5-nitrobenzimidazole résonne sous forme d'un doublet à 8.47 ppm ( $J = 2.2$  Hz). Le proton H7' résonne sous forme de doublet à 7.77 ppm ( $J = 8.9$  Hz). Tandis que le proton H6' résonnent à 8.12 ppm sous forme d'un doublet dédoublé ( $J = 8.8, 2.3$  Hz).

La structure du composé **3** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la Figure 8 et l'essentiel des données cristallographiques sont rassemblées dans le Tableau 2.



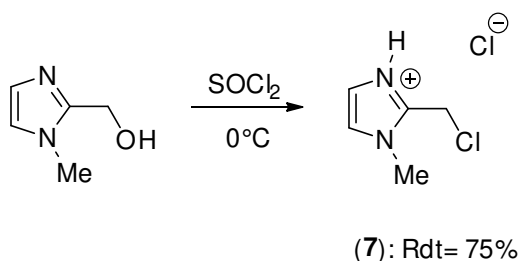
**Figure 8 :** Représentation ORTEP du composé **3**.

**Tableau 2 :** Données cristallographiques du composé **3**.

Système cristallin : Monoclinique	
$C_{13}H_{12}ClN_3$	M : 245.71 g/M
$a = 9.6358(6) \text{ \AA}$	$\beta = 91.813 (2)^\circ$
$b = 9.6452(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$c = 13.1453(7) \text{ \AA}$	Z = 4

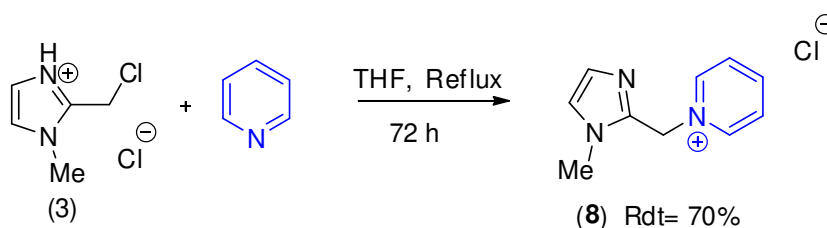
### 5.1.2. A partir du chlorhydrate de 1-méthyl-2-chlorométhyl-1H-imidazole :

Le 1-méthyl-2-chlorométhyl-1H-imidazole a été synthétisé, par l'action du chlorure de thionyle sur le (1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthanol à 0°C. Le chlorhydrate du composé désiré est obtenu avec un rendement de 75 % (Schéma 20).



**Schéma 20**

Le composé **7** obtenu, subit une réaction de substitution du chlore par la pyridine au reflux du THF. La réaction dure 3 jours, et conduit après filtration et lavage avec le THF à l'obtention du sel de pyridinium correspondant. Le chlorure de 1-((1-méthylimidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **8** a été obtenu avec un rendement de 70% (Schéma 21).



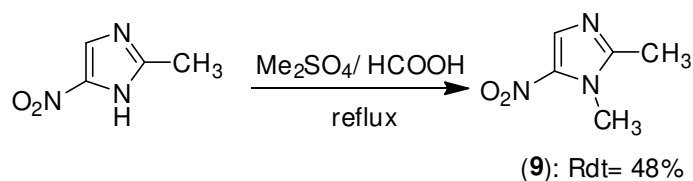
**Schéma 21**

L'analyse spectroscopique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **8** montre la présence des signaux correspondants aux protons du noyau pyridine dans la zone attendue [9.10 - 8.17] ppm. Les deux protons du noyau imidazole, résonnent sous forme de deux singulets à 7.65 ppm et 7.55 ppm. Les deux protons du méthylène, apparaissent sous forme d'un singulet à 6.34 ppm alors que le groupement méthyle lié directement à l'atome d'azote, résonne sous forme d'un singulet à 3.92 ppm.

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **8** on distingue les signaux correspondants aux atomes de carbones aromatiques dans l'intervalle [148.3-121.5] ppm. Le méthylène résonne à 53.4 ppm, alors que le méthyle porté par l'atome d'azote résonne à 35.7 ppm.

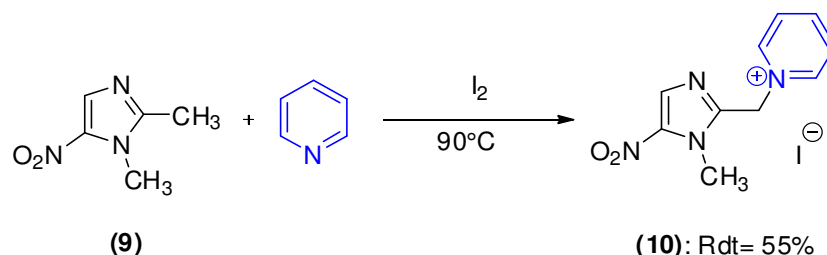
### 5.1.3. A partir du 1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazole :

Le 1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazole **9**, a été synthétisé *via* la réaction de méthylation du 2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole par l'action de diméthyle sulfate dans l'acide formique à 100°C. Après traitement (voir partie expérimentale), le produit attendu est obtenu avec un rendement de 48% (Schéma 22).



**Schéma 22**

Le sel de pyridinium correspondant a été préparé suivant la méthode décrite Albright & Shepherd.<sup>54</sup> Le 1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazole **9** réagit avec la pyridine en présence d'iode à 90°C, conduisant à la formation de l'iodure de 1-((1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl) méthyl) pyridinium **10**, avec un rendement de 55% (Schéma 23).



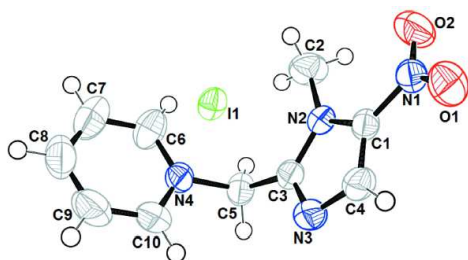
**Schéma 23**

L'analyse spectrale du composé **10** en RMN  $^1\text{H}$  montre la présence des signaux caractéristiques du noyau pyridine entre 9.01-8.15 ppm, un signal sous forme d'un singulet à

<sup>54</sup> Albright, J. D.; Shepherd, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 899.

7.92 ppm d'intégration 1H attribué au proton du noyau imidazole, suivi d'un second signal à 6.12 ppm (s, 2H) assigné aux protons du groupe méthylène et enfin un signal à 3.93 ppm (s, 3H) correspondant au groupement méthyle lié à l'atome d'azote.

L'analyse par diffraction des rayons X, nous a permis de confirmer la structure du composé **10**, la représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure 9, et l'essentiel des données cristallographiques sont résumés dans le tableau 3.



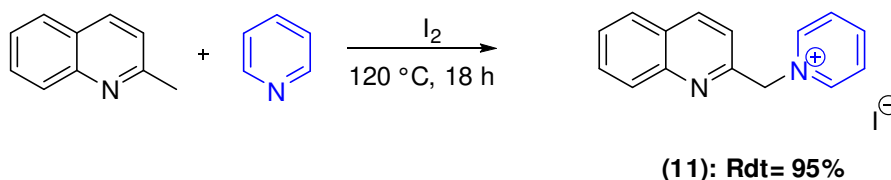
**Figure 9 :** Représentation ORTEP du composé **10**.

**Tableau 3 :** Données cristallographiques du composé **10**.

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
$C_{10}H_{11}N_4O_2I$	M: 346.13 g/M
$a = 11.035 (7) \text{ \AA}$	$\beta = 91.69 (2)^\circ$
$b = 9.073 (6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$c = 12.859 (8) \text{ \AA}$	$Z = 4$

#### 5.1.4. A partir de la quinaldine :

L'iodure de 1-((quinol-2-yl)méthyl)pyridinium **11** a été préparé suivant la réaction de Kröhnke<sup>51</sup>. La quinaldine réagit avec la pyridine en présence d'iode à 115-120°C pendant une nuit. Le sel de pyridinium **11** est obtenu avec un excellent rendement de 95% (Schéma 24).



**Schéma 24**

Le composé **11** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C). En RMN <sup>1</sup>H, les signaux correspondants aux protons du noyau pyridinium résonnent à 9.04, 8.62 et 8.14 ppm (d,  $J = 6.1$  Hz ; t,  $J = 7.8$  Hz ; t,  $J = 6.4$  Hz). Les protons du noyau quinoléine résonnent entre 8.41 et 7.54 ppm, tandis que les protons du groupement méthylène résonnent sous forme d'un singulet à 6.15 ppm (s, 2H). La RMN <sup>13</sup>C du composé **11** confirme la structure attendue. Les atomes de carbones du noyau quinoléine apparaissent dans l'intervalle [154.0-120.3] ppm, alors que l'atome de carbone du méthylène résonne à 65.4 ppm.



Pour confirmer la structure, ce composé a été soumis à une détermination de structure par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure 10, et l'essentiel des données cristallographiques sont résumés dans le tableau 4.

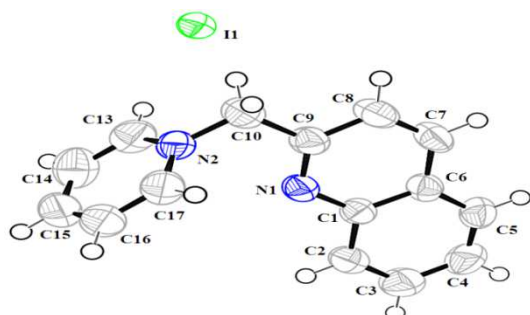


Figure 10 : Représentation ORTEP du composé 11.

Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 11

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
$C_{15}H_{13}N_2I$	$M : 348.17 \text{ g/M}$
$a = 9.9064(2) \text{ \AA}$	$\beta = 100.2240(10)^\circ$
$b = 12.0075(3) \text{ \AA}$	$V = 1400.47(6) \text{ \AA}^3$
$c = 11.9635(3) \text{ \AA}$	$Z = 4$

## 5.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures de pyridinium : Synthèse des dérivés indoliziniques

Comme décrit dans la section précédente, nous étions particulièrement intéressés par l'étude de la réactivité des ylures de pyridinium. En effet, ils constituent le moyen le plus simple et le plus efficace pour générer, grâce à une cycloaddition 1,3-dipolaire, le noyau indolizine.

Les halogénures de (benzo)pyridinium fonctionnalisés avec un groupement R électroattracteur et possédant un groupement méthylène actif (Schéma 25) peuvent subir une déprotonation en présence d'une base pour conduire aux ylures de (benzo)pyridinium correspondants. Il est essentiel que R soit un groupement électroattracteur, pour rendre plus acide le proton voisin de l'iminium et par le même fait, stabilise le carbanion résultant. Ainsi, il est possible d'utiliser des bases aminées peu nucléophiles comme la triéthylamine.<sup>55</sup>

Dans cette optique nous avons procédé à l'étude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ayant comme substrats de départ des sels de pyridinium ou isoquinoléinium fonctionnalisés avec des hétérocycles (imidazole, benzimidazole ou quinoléine) et différents dipolarophiles activés, acétylènes ou oléfines. La réaction est résumée dans le schéma synthétique suivant :

<sup>55</sup> Thèse de doctorat, François Lévesque, université de Sherbrook, 2009.

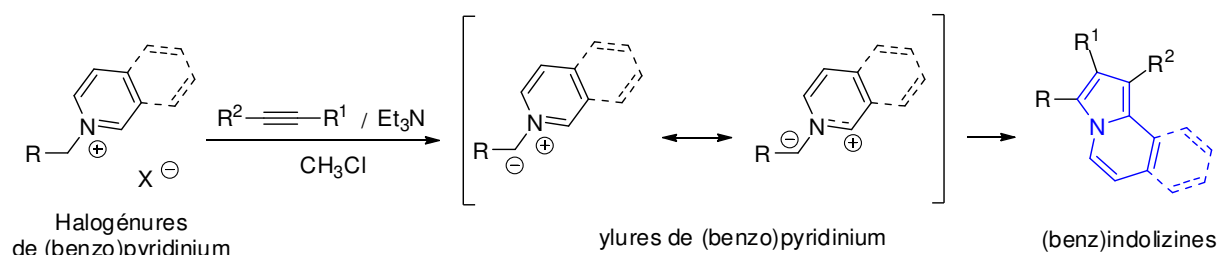


Schéma 25

### 5.2.1. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/benzimidazole :

Dans un premier temps, et afin de rechercher les meilleures conditions réactionnelles, nous avons fait réagir le chlorure de 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3** avec le diméthyle acétylène dicarboxylate (DMAD) dans différents solvants et en présence de différentes bases sous agitation et à température ambiante. L'évolution des réactions a été suivie par CCM. On voit apparaître un spot bleu sous la lampe UV ( $\lambda=365$  nm) indiquant la formation du produit aromatique final. Après 16-24 h de réaction, le cycloadduit désiré, le diméthyl3-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate **3a** (Schéma 26), est isolé par chromatographie sur colonne. Un résumé des différentes expériences est fourni dans le tableau 5.

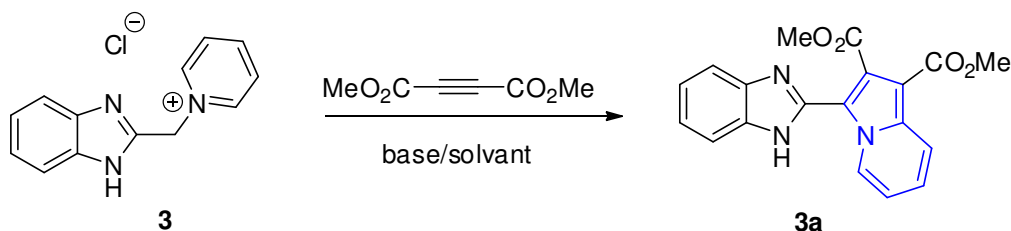


Schéma 26

Tableau 5 : Effet de changement base/solvant sur la réaction.

Entrée	Solvant	Base	Rdt %
1	Dioxane	DBU	8
2	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	28
3	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	32
4	DME	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	28
5	CH <sub>3</sub> CN	AgC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	12
6	CH <sub>3</sub> CN	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	15
7	MeOH	NaOH	/
8	Toluène	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	/

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans le dioxane et en présence de DBU (entrée 1, tableau 5) conduit à la formation du cycloadduit indolizinique **3a** avec un rendement très faible de l'ordre de 8 %. De même la réaction dans l'acétonitrile en présence d'acétate d'argent ou le carbonate de césium conduit à la formation du dérivé indolizinique avec des rendements de 12 % et 15 % respectivement. (Entrées 5 et 6, tableau 5)

Lorsque la réaction est conduite dans le MeOH en présence de NaOH (Entrée 7, Tableau 5), ou dans le toluène en présence de  $K_2CO_3$  (Entrée 8, Tableau 5) la formation du cycloadduit indolizinique **3a** n'est pas observé.

Enfin, on remarque une amélioration des rendements lorsque la réaction est conduite soit dans le DME en présence de  $K_2CO_3$  (Entrée 4, Tableau 5) soit dans l'acétonitrile en présence de  $Et_3N$  (Entrée 2, Tableau 5). Dans les deux cas le cycloadduit a été obtenu avec un rendement de 28% après purification sur colonne de gel de silice.

Le meilleur résultat de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire de l'ylure de pyridinium avec le DMAD était obtenu lors de l'utilisation du couple base/solvant :  $Et_3N/CHCl_3$ . Le composé indolizinique **3a** a été obtenu avec un rendement de 32% (Entrée 3, Tableau 5).

Après la détermination des conditions optimales de la réaction, nous avons exploré la réactivité de cet ylure avec un autre dipolarophile alcyne symétriques -le DEAD- et les alcynes dissymétriques (propiolate de méthyle, propiolate d'éthyle). Ainsi nous avons préparé avec succès quatre indolizines fonctionnalisés avec des rendements moyens entre 32 % et 45 % (Schéma 27). On notera que les meilleurs rendements ont été obtenus avec les deux dipolarophiles le propiolate d'éthyle et le propiolate de méthyle. Les résultats sont réunis dans le tableau 6.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du sel de pyridinium **3** avec les deux dipolarophiles : le propiolate d'éthyle et le propiolate de méthyle conduit de manière régiosélective à un seul régioisomère portant la fonction ester en position 1 du noyau indolizine. La position du groupement ester des deux composés a été confirmée par diffraction des rayons X.

On notera aussi que la formation du noyau indolizine n'a pas été observée lorsqu'on a fait réagir le sel pyridinium avec le phénylacétylène, propyne, pentyne ou hécyne.

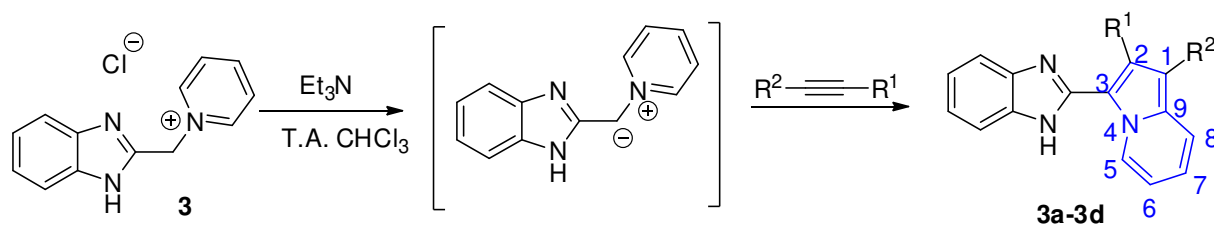


Schéma 27

Tableau 6 : Synthèse des dérivés hybrides indolizine/benzimidazole.

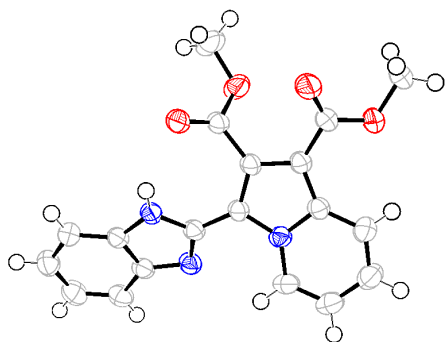
Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Structures	Rdt %
<b>3a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		32
<b>3b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		30
<b>3c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		45
<b>3d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		45

Les composés préparés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, IR et MS.

L'analyse en RMN <sup>1</sup>H des structures des dérivés indoliziniques **3a**, **3b**, **3c** et **3d**, montre particulièrement et par comparaison avec le précurseur de départ **3**, la disparition du signal des protons méthyléniques (CH<sub>2</sub>) et l'apparition de nouveaux signaux correspondants aux différents groupements méthyle ou éthyle esters. Par exemple en RMN <sup>1</sup>H du composé **3a**, on observe quatre signaux caractéristiques au noyau indolizine formé : un signal sous forme d'un doublet de triplet à 10.03 ppm caractéristique au proton H5 ( $J = 7.1, 1.0$  Hz). Un autre signal sous forme d'un doublet de triplet à 8.26 ppm avec des constantes de couplage ( $J = 9.0, 1.1$  Hz) qui correspond au proton H8. Le proton H6 apparaît sous forme d'un multiplet entre 7.21 - 7.15 ppm. Le proton H7 apparaît sous forme d'un triplet dédoublé à 6.88 ppm ( $J = 7.0, 1.3$  ppm). Les deux CH<sub>3</sub> des groupements méthyle esters résonnent sous forme d'un singulet à 3.88 ppm. Un

singulet large, à environ 13.12 ppm, correspondant au proton N-H. Enfin, les protons du noyau benzimidazole résonnent dans la zone attendue. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  montre entre autres, deux signaux à champ faible à 167.9 et 164.3 ppm attribués aux deux carbonyles et à 53.3 et 51.8 ppm, les signaux des méthyles des deux groupements méthyles esters. Les atomes de carbones quaternaires et tertiaires ( $\text{sp}^2$ ) des deux noyaux aromatiques, résonnent à champ faible entre 144.2 - 104.3 ppm.

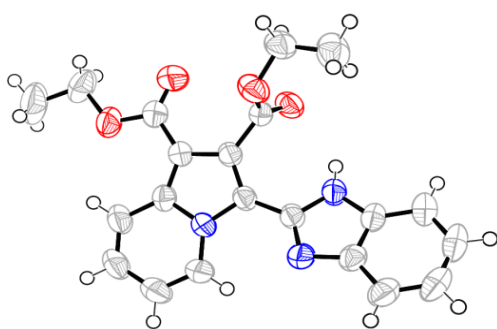
Les quatre dérivés indoliziniques synthétisés ont été soumis à une analyse par diffraction des rayons X, Les représentations ORTEP de leurs structures cristallines sont illustrées dans les figures 11, 12, 13 et 14 et les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans les tableaux 7, 8, 9 et 10 suivants :



**Figure 11** : Représentation ORTEP du composé **3a**.

**Tableau 7** : Données cristallographiques du composé **3a**

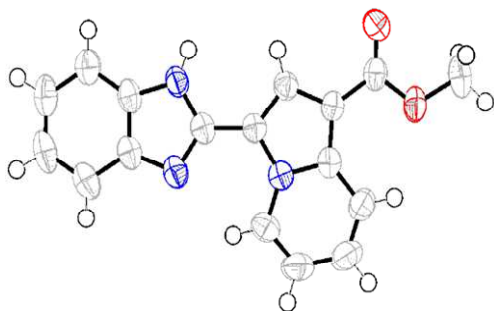
Système cristallin : Monoclinique	
$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	M : 349.34 g/M
$a = 7.3528(17) \text{ \AA}$	$\beta = 94.332(11)^\circ$
$b = 17.486(4) \text{ \AA}$	$V = 1590.5(6) \text{ \AA}^3$
$c = 12.406(3) \text{ \AA}$	Z = 4



**Figure 12** : Représentation ORTEP du composé **3b**.

**Tableau 8** : Données cristallographiques du composé **3b**

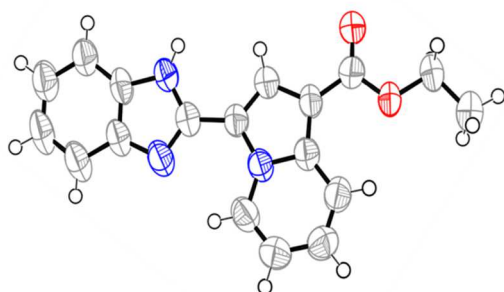
Système cristallin : Monoclinique	
$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	M : 377.39g/M
$a = 7.4268(2) \text{ \AA}$	$\beta = 94.9470(10)^\circ$
$b = 22.2753(6) \text{ \AA}$	$V = 1861.72(9) \text{ \AA}^3$
$c = 11.2956(3) \text{ \AA}$	Z = 4



**Figure 13 :** Représentation ORTEP du composé **3c**.

**Tableau 9 :** Données cristallographiques du composé **3c**

Système cristallin : Monoclinique	
$C_{17}H_{13}N_3O_2$	M : 291.3 g/M
$a = 6.7660(17) \text{ \AA}$	$\beta = 99.752(11)^\circ$
$b = 16.097(4) \text{ \AA}$	$V = 1374.4(6) \text{ \AA}^3$
$c = 12.805(3) \text{ \AA}$	Z = 4



**Figure 14 :** Représentation ORTEP du composé **3d**.

**Tableau 10 :** Données cristallographiques du composé **3d**

Système cristallin : Triclinique	
$C_{18}H_{13}N_3O_2$	M : 305.33 g/M
$a = 6.9876(4) \text{ \AA}$	$\beta = 100.096(3)^\circ$
$b = 9.6542(6) \text{ \AA}$	$V = 748.53(8) \text{ \AA}^3$
$c = 12.0140(7) \text{ \AA}$	Z = 4.

### 5.2.1.1. Optimisation de la réaction : synthèse sous Micro-ondes

La synthèse sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée, elle permet des conditions réactionnelles plus douces, plus rapides et plus sélectives. En effet, de nos jours l'intérêt pour la synthèse organique sous micro-ondes a considérablement augmenté. On donne l'exemple d'une étude récente de S. Chandrashekarappa et coll.<sup>56</sup> montrant l'intérêt des micro-ondes dans la synthèse de nouveaux dérivés indoliziniques ayant une activité larvicide, *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La synthèse a été effectuée à partir d'ylures de pyridinium formés *in situ* en présence de dérivés halogénés et de 4-méthylpyridine. En effet, l'utilisation des micro-ondes a permis l'obtention des dérivés indoliziniques en un temps très court avec des rendements excellents (Schéma 28).

<sup>56</sup> Chandrashekarappa, S.; Venugopala, K. N.; Nayak, S. K.; Gleiser, R. M.; García, D. A.; Kumalo, H. M.; Kulkarni, R. S.; Mahomoodally, F. M.; Venugopala, R.; Mohan, M. K.; Odhav, B. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1156, 377.

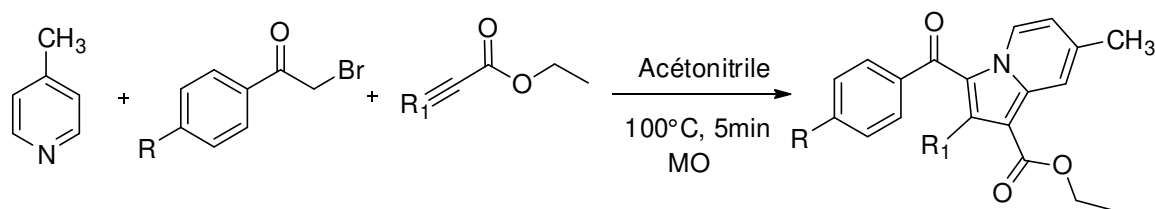


Schéma 28

Souhaitant améliorer les résultats de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de *N*-pyridinium générés à partir 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3**, dans la synthèse des composés hybrides indolizine/benzimidazole, nous avons testé la réaction sous micro-ondes. Pour cela les conditions expérimentales telles que, solvants, bases, températures, temps de réaction ont été modifiées. La réaction est représentée dans le schéma 29 et les résultats sont réunis dans le tableau 11.

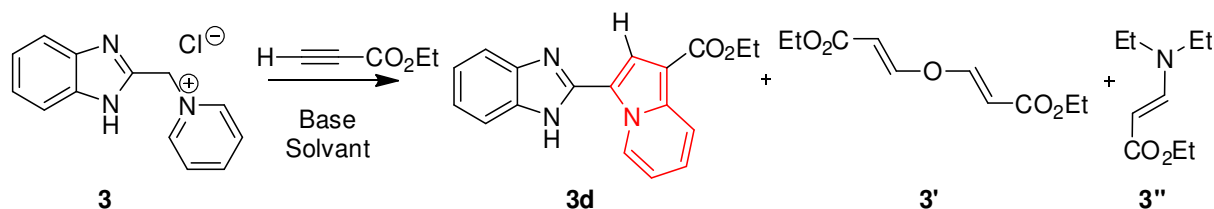


Schéma 29

Tableau 11 : Optimisation de la réaction sous micro-onde.

	Activation	Solvant	Base	T (°C)	Temps	Rdt 3d (%)	Rdt 3' (%)	Rdt 3'' (%)
1	Thermique	PhMe	Et <sub>3</sub> N	100	16h	12	/	40
2	MO	PhMe	Et <sub>3</sub> N	100	10mn	15	15	38
3	MO	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	130	5mn	17	6	43
4	MO	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N*	130	5mn	39	/	60
5	MO	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	100	20mn	22	/	62
6	MO	CH <sub>3</sub> CN	DBU	100	20mn	51	/	/
7	MO	DMF	DBU	130	20mn	61	/	/

Conditions expérimentales : 1éq du sel de pyridinium **3**, 1.2 éq. du propiolate d'éthyle et 1.3 éq. de la base. (\*) 2éq. de la Et<sub>3</sub>N.

Dans un premier temps, nous avons essayé la réaction en faisant réagir le sel de pyridinium **3** avec le propiolate d'éthyle (1.2 éq.) en présence de la Et<sub>3</sub>N et dans le toluène à 100°C. La réaction a été suivie par CCM pendant 16h, après évaporation du solvant et

purification par flash chromatographie (Puriflash), on obtient le produit de cyclisation **3d** avec un rendement de 12% ainsi que le sous-produit **3''** avec un rendement de 40% (Entrée 1, Tableau 11).

La même réaction a été reproduite sous activation micro-ondes. La réaction a été suivie par CCM. Ne présentant pas de modification entre 5 mn et 10 mn, la réaction est stoppée et le mélange réactionnel est évaporé. Après purification sur flash chromatographie, on obtient les deux produits déjà obtenus précédemment à savoir l'indolizine **3d** et le sous-produit **3''**, avec des rendements de 15 et 38 %, respectivement. De plus, un autre sous-produit a été séparé et identifié comme étant le dérivé **3'** obtenu avec un rendement de 15% (Entrée 2, Tableau 11).

La formation du sous-produit **3''** n'est pas inattendue car il est bien connu que les amines tertiaires réagissent avec des alcynes pour donner des énamines<sup>57</sup>. Le sous-produit **3'** résulte de la transformation du propiolate d'éthyle en présence d'eau, comme déjà mentionné dans la littérature.<sup>58</sup>

Ensuite nous avons voulu tester la réaction dans un autre solvant. La réaction a été lancée dans l'acétonitrile à 130 °C pendant 5 min. Après évaporation et purification sur flash chromatographie, on obtient l'indolizine **3d** dans un rendement de 17% ainsi que les sous-produits **3''** et **3'** avec des rendements respectifs de 43% et 6% (Entrée 3, Tableau 11).

La même réaction a été refaite en présence d'un excès de Et<sub>3</sub>N (2éq.). Dans ce cas nous avons remarqué une augmentation du rendement de la réaction à 39% en produit de cycloaddition **3d**, mais la formation du composé **3''** est majoritaire avec un rendement de 60%. Il est à noter que le composé **3'** n'a pas été observé (Entrée 4, Tableau 11).

Ensuite nous avons refait la même réaction en augmentant le temps. La réaction a été suivie par CCM à 10, 15 et 20 min. Après purification sur flash chromatographie, le produit de cycloaddition **3d** est obtenu avec un rendement de 22%, alors que le composé **3''** est encore obtenu avec un rendement important 62% (Entrée 5, Tableau 11).

D'autres investigations ont été menées. Lors de l'utilisation du DBU comme base et l'acétonitrile comme solvant à 100 °C, nous avons observé sur la CCM que la tâche du produit de cycloaddition. Après purification sur flash chromatographie, le produit **3d** est obtenu avec un rendement de 51 % (Entrée 6, Tableau 11). Motivés par ce résultat, nous avons testé un autre

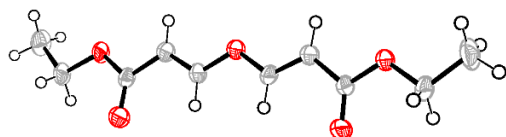
<sup>57</sup> Kaddar, H.; Hamelin J.; Benhaoua H. *J. Chem. Res.* **1999**, 718.

<sup>58</sup> Panda, N.; Mishra, P.; Mattan, I. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1047.



solvant avec le DBU. Le DMF a été utilisé et la température de la réaction a été augmenté à 130°C, après 20 mn de réaction, le produit de cycloaddition **3d** a été obtenu avec un rendement de 61 % après une flash chromatographie (Entrée 7, Tableau 11).

Les composés **3'** et **3''** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et la spectroscopie de masse. Les résultats sont en bon accord avec les structures proposées. La structure du composé **3'**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP de la structure cristalline est illustrée dans la figure 15, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 12.



**Figure 15** : Représentation ORTEP du composé **3'**.

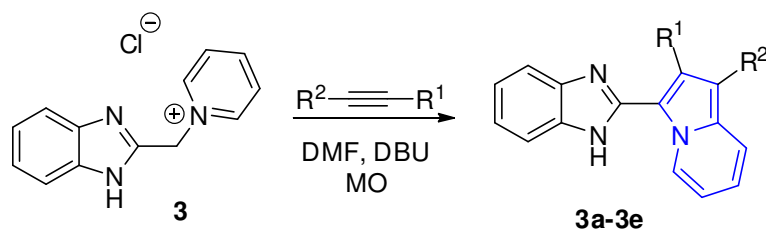
**Tableau 12** : Données cristallographiques du composé **3'**.

Système cristallin : <b>Triclinique</b>	
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$	M : 214.21 g/M
$a = 7.8473(5) \text{ \AA}$	$\beta = 96.054(3)^\circ$
$b = 8.5405(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 95.28^\circ$
$c = 8.5910(5) \text{ \AA}$	Z = 2.

En conclusion, le meilleur résultat de la réaction de cycloaddition sous irradiation micro-ondes en termes de rendement est obtenu lors de l'utilisation du DMF comme solvant et le DBU comme base en 20 min (Entrée 7, Tableau 11).

Après avoir mis au point les conditions de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sous micro-onde, le sel de pyridinium **3** a été engagé avec les dipolarophiles alcyriques symétriques et dissymétriques en adaptant à chaque fois le temps et la température selon le dipolarophile utilisé. Les réactions ont été suivies par CCM. Tous les composés indoliziniques ont été obtenus après purification par flash chromatographie (Schéma 30).

On notera que le temps des réactions a fortement diminué et les rendements dans certains cas ont considérablement augmentés par rapport à la réaction dans les conditions classiques. On remarque aussi que la réaction avec les alcynes dissymétriques : le propiolate de méthyle et le propiolate d'éthyle conduisent à des meilleurs rendements par rapport aux alcynes symétriques (DMAD, DEAD). Les conditions et les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 13.

**Schéma 30****Tableau 13** : Synthèse d'indolizine sous micro-ondes.

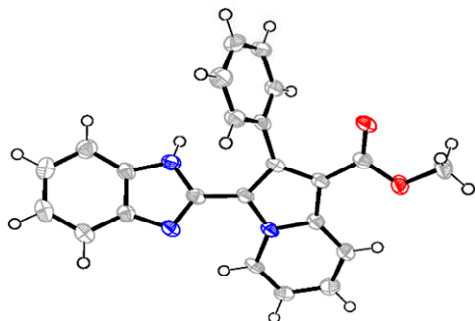
Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T (°C)	Temps (min)	Rdt MO (%)
<b>3a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	90	40	27 (32)*
<b>3b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	102	40	25 (30)*
<b>3c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me	100	20	56 (45)*
<b>3d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et	130	20	62 (45)*
<b>3e</b>	Ph	CO <sub>2</sub> Me	104	40	10 (traces)*

(\*) : Rendement de la réaction dans les conditions classiques

Le dérivé indolizinique **3e** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, MS et IR), et il est en accord avec la structure proposée. Sur son spectre RMN <sup>1</sup>H on distingue deux doublés de triplet d'intégration 1H chacun à 10.47 ppm ( $J = 7.1, 1.1$  Hz) et à 8.43 ppm ( $J = 9.1, 1.3$  Hz) attribués aux protons H5 et H8 respectivement du noyau indolizine. Le proton H6 résonne sous forme d'un multiplet dans l'intervalle [7.83-7.80] ppm et le proton H7 résonne sous forme d'un multiplet dans l'intervalle [7.39-7.34] ppm. Les protons du phényle apparaissent sous forme de deux massifs, le premier d'intégration 3H apparaît entre 7.66 - 7.56 ppm et le second qui intègre pour 2H apparaît dans l'intervalle [7.55 - 7.46] ppm enfin les protons du noyau benzimidazole résonnent sous forme de deux multiplets d'intégration 2H chacun entre les intervalles [7.30-7.16] ppm et [7.15-7.00] ppm respectivement. Le proton du méthylène porté par le noyau indolizine apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.75 ppm.

La formation du composé **3e** n'a pas été observé lors de la réaction de cycloaddition dans les conditions classiques c'est à dire à température ambiante, cependant il a pu être formé lors de la réaction effectuée sous micro-ondes. Cela peut être expliquer, par la nécessité d'une plus grande énergie d'activation de la réaction de cycloaddition d'ylure d'azolméthine avec les alcynes portant des groupements électrodonneurs comme le phényle. La réaction conduit à la formation d'un seul régioisomère **3e** qu'on a pu facilement purifier et identifier, l'analyse par

diffraction des rayons X a permis de confirmer la position des groupements ester et phényle portés par noyau indolizinique, La représentation ORTEP est illustrée ci-dessous, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 14.



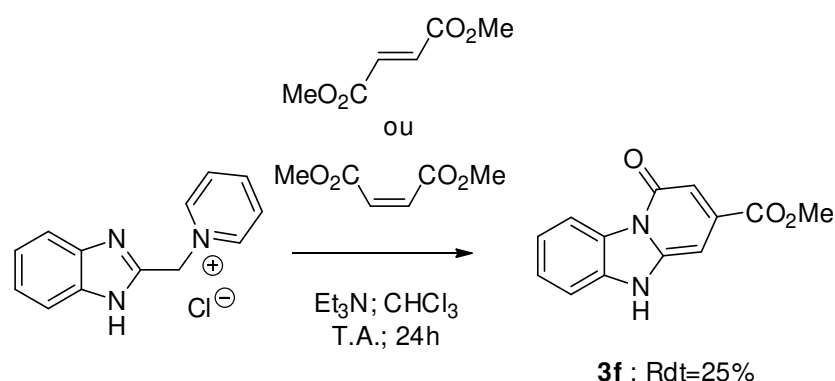
**Figure 16 :** Représentation ORTEP du composé **3e**.

**Tableau 14 :** Données cristallographiques du composé **3e**.

Système cristallin : Orthorhombique	
$C_{23}H_{17}N_3O_2$	M : 245.71 g/M
a = 18.436(2) Å	$\beta = 90^\circ$
b = 8.0921(9) Å	$\gamma = 90^\circ$
c = 24.338(3) Å	Z = 8

### 5.2.1.2. Réactions avec les alcènes :

D'autres dipolarophiles activés ont aussi attiré notre attention, ce sont les dérivés alcéniques. En effet, nous avons envisagé d'étudier la réactivité des ylures d'azométhine générés *in situ* à partir du sel de pyridinium **3** envers le fumarate de diméthyle (configuration E) ou le maléate de diméthyle (configuration Z). Les deux réactions ont été effectuées en présence de triéthylamine comme base, dans le chloroforme et à température ambiante. L'avancement des réactions a été suivi par CCM pendant 24h. Après purification sur colonne chromatographique du mélange réactionnel, on obtient le même produit inattendu **3f** avec des rendements comparables de l'ordre de 25% (Schéma 31).



**Schéma 31**

Un essai de la réaction sous micro-ondes a également été réalisé. Pour se faire, le sel de pyridinium a été traité avec le fumarate de diméthyle en présence de DBU dans le DMF pendant

20 min à 130°C. La réaction a été suivie par CCM. Après purification par flash chromatographie, le même produit **3f** a été obtenu avec un rendement de 58% (Schéma 32).

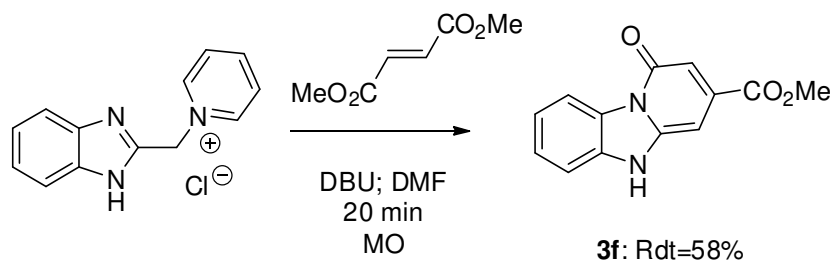


Schéma 32

A la différence des résultats de la réaction en présence des dipolarophiles alcyoniques, la réaction du N-ylure de pyridinium avec du maléate de diméthyle ou le fumarate de diméthyle, conduit au même produit polycyclique inattendu **3f** dans les deux conditions, classique et sous micro-ondes. Ce dernier étant le produit principal qui a pu être facilement isolé et identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles : RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, IR, et spectroscopie de masse, sa structure a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP est illustrée ci-dessous (Figure 17), et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 15.

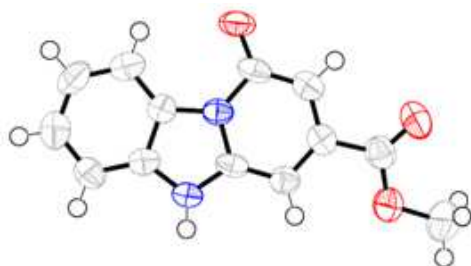


Figure 17 : Représentation ORTEP du composé **3f**

Tableau 15 : Données cristallographiques du composé **3f**

Système cristallin : Orthorhombique	
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	M : 242.23 g/M
a = 25.034(7) Å	β = 90°
b = 5.7033(15) Å	γ = 90°
c = 7.7384(16) Å	Z = 4.

Un mécanisme réactionnel plausible de la réaction de l'ylure de pyridinium avec le maléate de diméthyle peut être proposé (Schéma 33). Le chlorure 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-méthoxy-2-(méthoxycarbonyl)-4-oxobutyl)pyridinium X, a été formé *via* une réaction d'addition de Michael de l'ylure de pyridinium avec le maléate de diméthyle. Cet intermédiaire subit une réaction d'élimination pour générer le diméthyle 2-((1H-benzo [d] imidazol-2 yl) méthylène) succinate Y. Ce dernier peut être déprotoné par la Et<sub>3</sub>N donnant, par un procédé de

*N*-cyclisation de cycle à six chaînons, pour donner le dérivé 1-oxo-benzimidazo [1,2-*a*] pyridine correspondant **3f**.

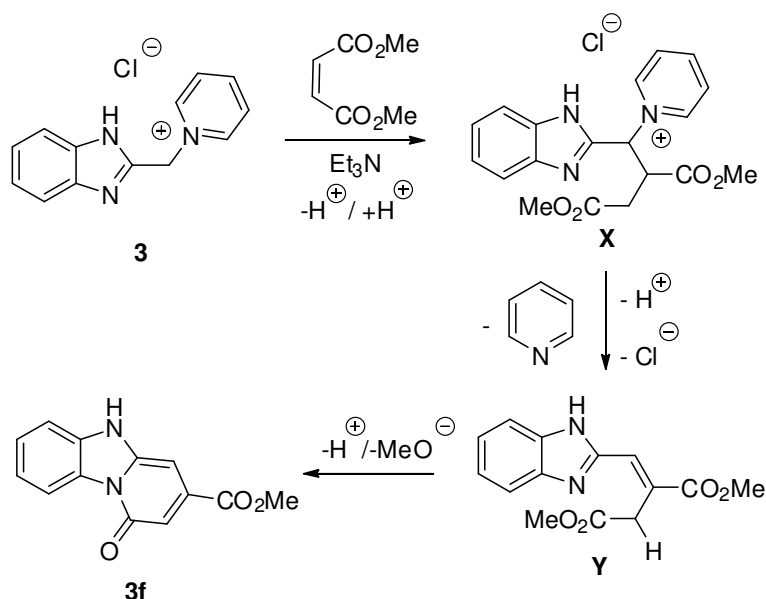


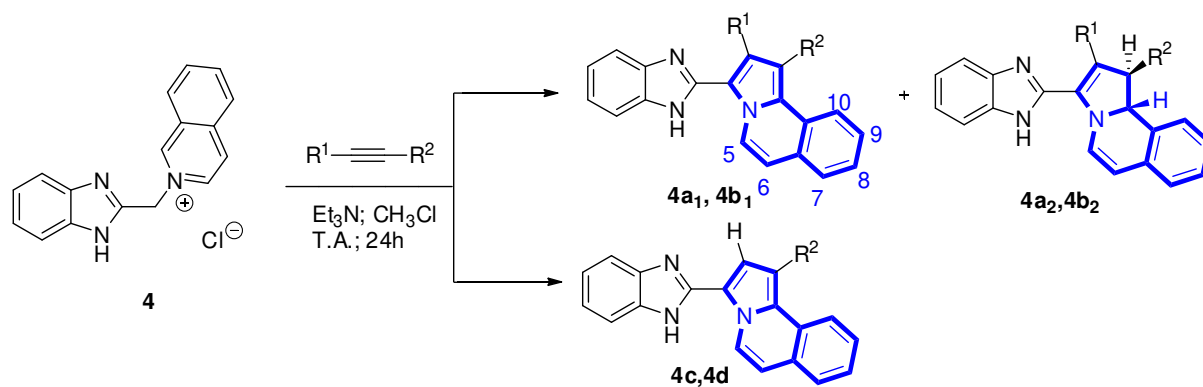
Schéma 33

### 5.2.2. Synthèse des dérivés hybrides benzindolizine/benzimidazole :

A partir du sel d'isoquinoléinium, une série de dérivés benzindoliziniques fonctionnalisés avec le noyau benzimidazole a été synthétisée *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, le champ d'application de cette réaction a été étudiée en utilisant les mêmes conditions opératoires classiques, c'est-à-dire  $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$  à température ambiante pendant 24h, en présence de dipolarophiles alcyriques symétriques et dissymétrique. Les produits obtenus ont été purifiés par colonne de chromatographie. La réaction est représentée dans le schéma 34 et les résultats sont réunis dans le tableau 16.

La réaction du sel d'isoquinoléinium avec le DMAD conduit à la formation de deux types de produits : l'un est la pyrrolo [2,1-*a*] isoquinoléine **4a1** obtenu de façon majoritaire et qui résulte de l'aromatisation oxydative de la pyrroline également isolée **4a2** (minoritairement), cette dernière étant initialement formée par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Le même résultat a été observé lors de l'utilisation du DEAD (entrées 1-4, Tableau16).

Cependant, dans les mêmes conditions, la réaction du sel isoquinoléinium **4** avec le propiolate de méthyle ou propiolate d'éthyle en présence de la triéthylamine, a donné exclusivement, et de façon régiosélective, les dérivés pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléine attendus **4c** et **4d** respectivement avec des bons rendements (entrées 5 et 6, tableau 16). L'analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer la position de l'ester porté par la benzindolizine (Figure 20).

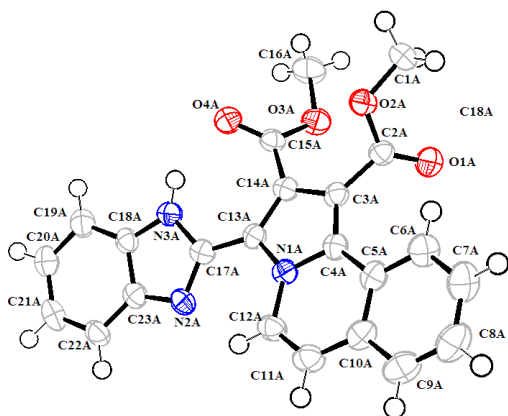
**Tableau 16 :** Synthèse des dérivés hybrides benzindolizine/benzimidazole.

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Structures	Rdt %
<b>4a1</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		29
<b>4a2</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		7
<b>4b1</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		30
<b>4b2</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		8
<b>4c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		40
<b>4d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		44

Tous les produits obtenus ont été analysés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, et la spectroscopie de la masse.

Les structures des composés **4a2** et **4b2** ont été établies par analogie et par comparaison spectroscopique avec les produits **4a1** et **4b1**. En RMN  $^1\text{H}$  du composé **4a1** par exemple, on distingue les signaux caractéristiques du noyau benzimidazole sous forme de deux multiplets d'intégrations 2H chacun entre les intervalles 5.58-7.50 ppm et 7.40-7.31 ppm. Les protons du noyau benzindolizinique apparaissent sous forme d'un doublet d'intégration 1H à 10.32 ppm ( $J = 7.7$  Hz) correspond au H5, de quatre multiplets dans l'intervalle 8.50-7.58 ppm correspondants aux protons H7, H8, H9 et H10, le proton H6 résonne sous forme d'un doublet à 7.14 ppm ( $J = 7.7$  Hz), enfin les deux méthyles apparaissent sous forme de deux singulets d'intégration 3H chacun à 4.07 ppm et 4.02 ppm. Cependant, sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé **4a2** on distingue l'apparition de signaux caractéristiques : deux doublets à 5.29 ppm et 4.58 ppm d'intégrations 1H avec des constantes de couplage de l'ordre de 13 Hz chacun, attribués aux protons du noyau pyrroline.

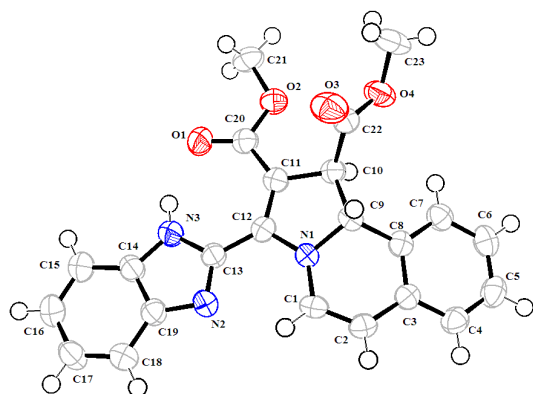
L'analyse cristallographique par diffraction des rayons X du composé **4a2** a confirmé la configuration relative *trans* et la stéréochimie (1*SR*, 10*bSR*) des deux nouveaux stéréocentres (Figure 19). Les représentations ORTEP des composés **4a1**, **4a2** et **4d** sont illustrées ci-dessous (Figures 18-20), et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans les tableaux 17, 18 et 19.



**Figure 18** : Représentation ORTEP du composé **4a1**.

**Tableau 17** : Données cristallographiques du composé **4a1**.

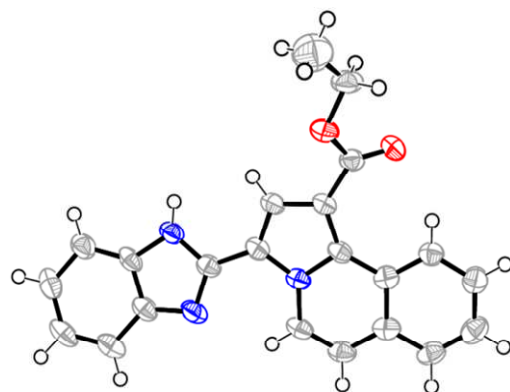
Système cristallin : Triclinique.	
$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	M : 399.4 g/M
$a = 5.7262(4) \text{ \AA}$	$\beta = 91.962(4)^\circ$
$b = 12.1802(8) \text{ \AA}$	$V = 921.28(11) \text{ \AA}^3$
$c = 13.9555(10) \text{ \AA}$	$Z = 2$



**Figure 19** : présentation ORTEP du composé **4a2**.

**Tableau 18** : Données cristallographiques du composé **4a2**.

Système cristallin : Monoclinique	
$C_{23}H_{19}N_3O_4$	M : 401.41 g/M
$a = 16.750(3) \text{ \AA}$	$\beta = 96.116(6)^\circ$
$b = 5.3725(8) \text{ \AA}$	$V = 1866.4(5) \text{ \AA}^3$
$c = 20.859(3) \text{ \AA}$	Z = 4



**Figure 20** : Représentation ORTEP du composé **4d**.

**Tableau 19** : Données cristallographiques du composé **4d**.

Système cristallin : Monoclinique	
$C_{23}H_{19}N_3O_4$	M : 401.41 g/M
$a = 11.7420(3) \text{ \AA}$	$\beta = 107.409(2)^\circ$
$b = 10.7200(4) \text{ \AA}$	$V = 1979.71(11) \text{ \AA}^3$
$c = 16.4827(5) \text{ \AA}$	Z = 4

### 5.2.2.1. Optimisation de la réaction : synthèse sous Micro-ondes

Dans le but d'améliorer les rendements de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium, générés à partir du sel isoquinoléinium **4** avec les dipolarophiles alcyniques, nous avons effectué la réaction sous micro-ondes. Le sel d'isoquinoléinium **4** a été engagé avec les dipolarophiles alcyniques symétriques et dissymétriques en présence de DBU comme base et dans le DMF comme solvant. La température et le temps de réaction ont été adaptés par rapport aux dipolarophiles utilisés. La réaction est illustrée dans le schéma 33.

On notera que la réaction sous micro-ondes a conduit aux mêmes résultats obtenus dans les conditions classiques mais en un temps plus court 20 à 40 min au lieu de 24 h. Pareillement, la benzindolizine **4a1** et **4b1** et la dihydrobenzindolizine **4a2** et **4b2** ont été obtenus lors de la réaction avec le DMAD et le DEAD avec des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus lors de la réaction dans les conditions classiques. Cependant la réaction avec le propiolate de



méthyle et le propionate d'éthyle conduit aux dérivés benzindoliziniques avec des meilleurs rendements 58% et 62 %. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 20.

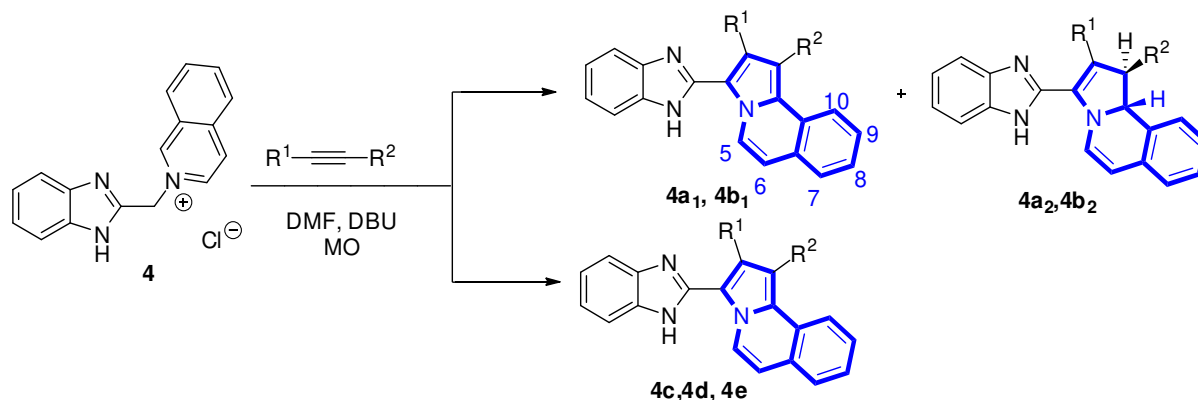


Schéma 33

Tableau 20 : Synthèse des benzindolizines sous micro-ondes.

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T. °C	Temps (Min)	Rdt MO (%)
4a <sub>1</sub>					27 (29)*
4a <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	90	40	3 (7)*
4b <sub>1</sub>					25 (30)*
4b <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	102	40	3 (8)*
4c	H	CO <sub>2</sub> Me	100	20	58 (40)*
4d	H	CO <sub>2</sub> Et	130	20	62 (44)*
4e	Ph	CO <sub>2</sub> Me	104	40	23 (traces)*

(\*) rendement de la réaction dans les conditions classiques.

Le composé **4e** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et MS. Sur son spectre RMN <sup>1</sup>H, on distingue en particulier, dans la zone caractéristique des protons aromatiques, la présence des signaux correspondants aux deux protons H5 et H6 du noyau benzindolizine, sous forme d'un doublet d'intégration 1H à 10.06 ppm avec une constante de couplage  $J = 7.6$  Hz, et le second à 7.18 ppm avec une constante de couplage  $J = 7.7$  Hz, respectivement. Les protons aromatiques du noyau benzénique et les deux noyaux phényles résonnent dans la zone prévue. On remarque aussi un singulet à 3.67 ppm d'intégration 3H correspondant au méthyle du groupement ester.

### 5.2.2.2. Réactions avec les alcènes :

La réaction de cycloaddition des sels d'isoquinoléinium **4** a été étudiée avec les deux alcènes symétriques le maléate de diméthyle (configuration *Z*) et le fumarate de diméthyle (configuration *E*). Les réactions ont été conduites en présence de Et<sub>3</sub>N comme base et dans le CHCl<sub>3</sub> comme solvant à température ambiante pendant 24 h. Dans le cas du maléate de diméthyle, nous avons pu obtenir, après purification sur colonne de gel de silice, un composé qui a été identifié comme étant le dihydropyrrolo [2,1-*a*] isoquinoléine **4a<sub>3</sub>** obtenu avec un rendement de 25%. Toutefois, lorsque le fumarate de diméthyle a été utilisé, nous avons obtenu après purification sur colonne de gel de silice, le dérivé déshydrogéné : le pyrrolo [2,1-*a*] isoquinoléine **4a<sub>1</sub>** avec un rendement de 30%. Ce dernier déjà obtenu lors de la réaction avec le DMAD (Schéma 34).

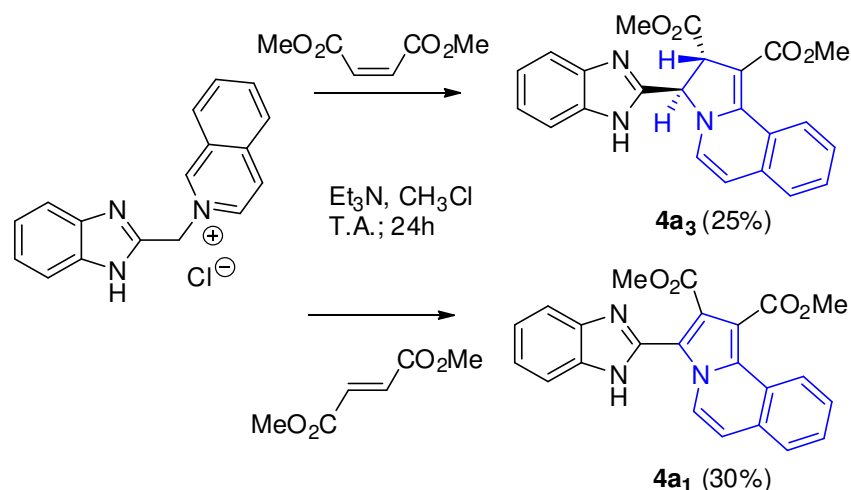
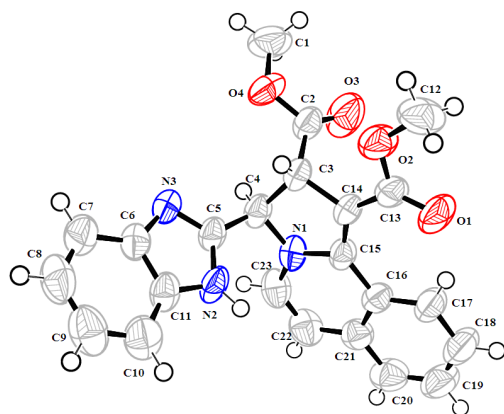


Schéma 34

Les dérivés benzindolizine **4a<sub>3</sub>** et **4a<sub>1</sub>** ont été caractérisés par RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et spectroscopie de masse.

La stéréochimie relative des groupements ester et benzimidazole, sur le nouveau noyau pyrroline du composé **4a<sub>3</sub>**, ne pouvait pas être déterminée de manière efficace par la spectroscopie RMN <sup>1</sup>H (protons de pyrroline à 5,85 ppm et à 4,35 ppm, *J* = 4.9 Hz). Toutefois, une détermination de la structure par diffraction des rayons X a révélé une configuration *trans*. La représentation ORTEP du composé **4a<sub>3</sub>**, est illustrée ci-dessous (Figure 21), et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 21.



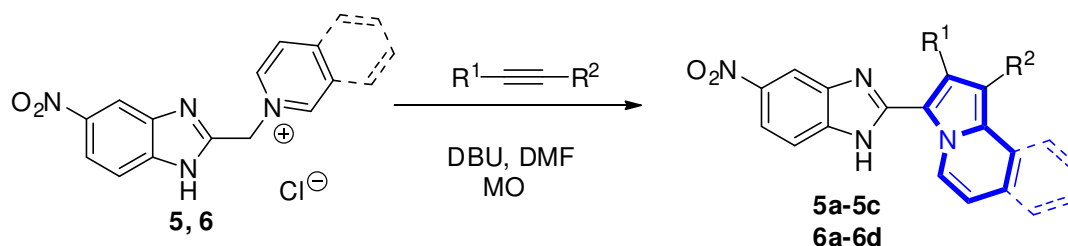
**Figure 21** : Représentation ORTEP du composé **4a3**.

**Tableau 21** : Données cristallographiques du composé **4a3**.

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
$C_{23}H_{19}N_3O_4$	M : 401.41 g/M
$a = 11.7420(3) \text{ \AA}$	$\beta = 107.409(2)^\circ$
$b = 10.7200(4) \text{ \AA}$	$V = 199.71(11) \text{ \AA}^3$
$c = 16.4827(5) \text{ \AA}$	Z = 4

### 5.2.3. Synthèse des dérivés hybrides (benz)indolizine/nitrobenzimidazole :

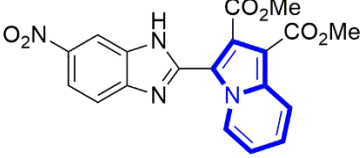
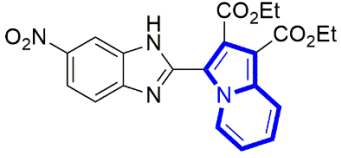
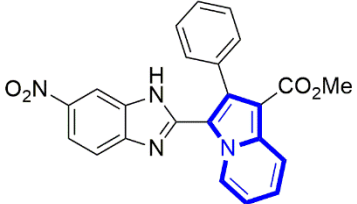
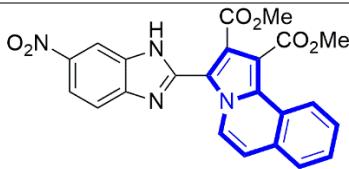
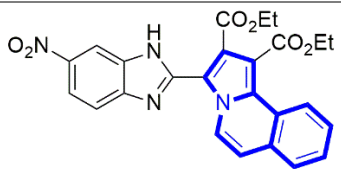
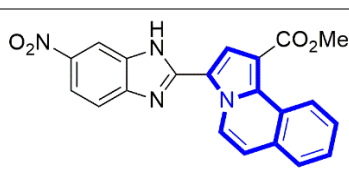
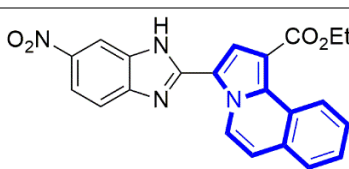
Les composés ayant le motif nitrobenzimidazole ont un large potentiel bioactif ainsi qu'un intérêt considérable dans la chimie médicinale et le développement des médicaments<sup>59</sup>. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés indoliziniques fonctionnalisés par le noyau nitrobenzimidazole, *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du chlorure de 1-((5(6)-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **5**, et du chlorure de 2-((5(6)-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)isoquinolèinium **6** avec différents dipolarophiles alcyiniques symétriques et dissymétriques en présence du DBU et dans le DMF sous micro-ondes. Le temps et la température des réactions ont été adaptés selon le dipolarophile utilisé, les dérivés indoliziniques et benzindoliziniques ont été obtenus après purification par flash chromatographie (Schéma 35) et les résultats sont récapitulés dans le tableau 22.



**Schéma 35**

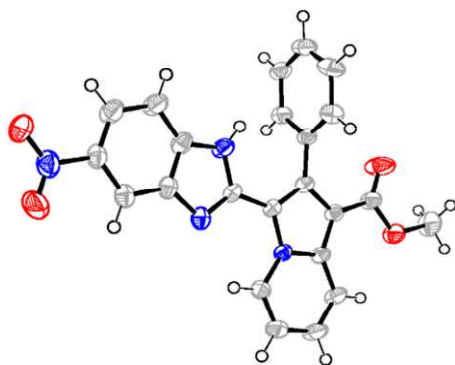
<sup>59</sup> Badgujar, D. M.; Talawar, M. B.; Asthana, S. N.; Mahulikar, P. P. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, 67, 54.

**Tableau 22** : Synthèse des dérivés hybrides (benz)indolizine/nitrobenzimidazole.

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Structures	Rdt %
<b>5a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		15
<b>5b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		37
<b>5c</b>	Ph	CO <sub>2</sub> Me		10
<b>6a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		27
<b>6b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		30
<b>6c</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		25
<b>6d</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		30

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

Une analyse par diffraction des rayons X du composé **5c** a permis de confirmer le positionnement des motifs méthyle ester et le phényle, portés par le noyau indolizine. La représentation ORTEP du composé **5c**, est illustrée ci-dessous (Figure 22), et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 23.



**Figure 22 :** Représentation ORTEP du composé **5c**.

**Tableau 23 :** Données cristallographiques du composé **5c**.

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	M : 412.40 g/M
a = 17.7593(10) Å	β = 109.958(2)°
b = 17.2426(10) Å	V = 3862.0(4) Å <sup>3</sup>
c = 13.4177(7) Å	Z = 8

### 5.2.3.1. Etude spectroscopique du dérivé indolizinique **6a** :

Le composé **6a** a été soumis à une étude RMN bidimensionnelle. Nous présentons ci-dessous les données obtenues.

Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **6a** (Figure 23) enregistré à une fréquence de 300 MHz, on distingue les signaux correspondant aux protons des groupements méthyl esters, sous forme de deux singulet d'intégration 3H à 4.00 et 3.85 ppm. Les protons aromatiques des noyaux benzimidazole et benzindolizine apparaissent dans la région [8.98-7.33] ppm.

Afin d'attribuer tous les signaux présents sur le spectre, une expérience COSY pour le composé **6a** a été réalisée.

Sur le spectre de corrélation magnétique COSY <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H (Figure 24), la corrélation entre protons nous a permis d'attribuer les différents protons de ce composé comme suit : Le doublet à 8.98 ppm est attribué au proton H5 avec une constante de couplage  $J = 7.1$  Hz, le proton H4' apparait sous forme d'un doublet à 8.61 ppm ( $J = 1.5$  Hz) tandis que le proton H10 résonne sous forme d'un multiplet dans l'intervalle [8.31-8.28] ppm. Le doublet dédoublé à 8.19 ppm correspond au proton H6' avec des constantes de couplage  $J = 8.9$  et 1.8 Hz. Un multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle [7.86-7.83] ppm attribué aux deux protons H7' et H7. Le second multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle [7.67-7.64] correspond aux deux protons H8 et H9 du noyau isoquinoléine. Le H6 résonne sous forme d'un doublet à 7.35 ppm avec une constante de couplage  $J = 7.6$  Hz.

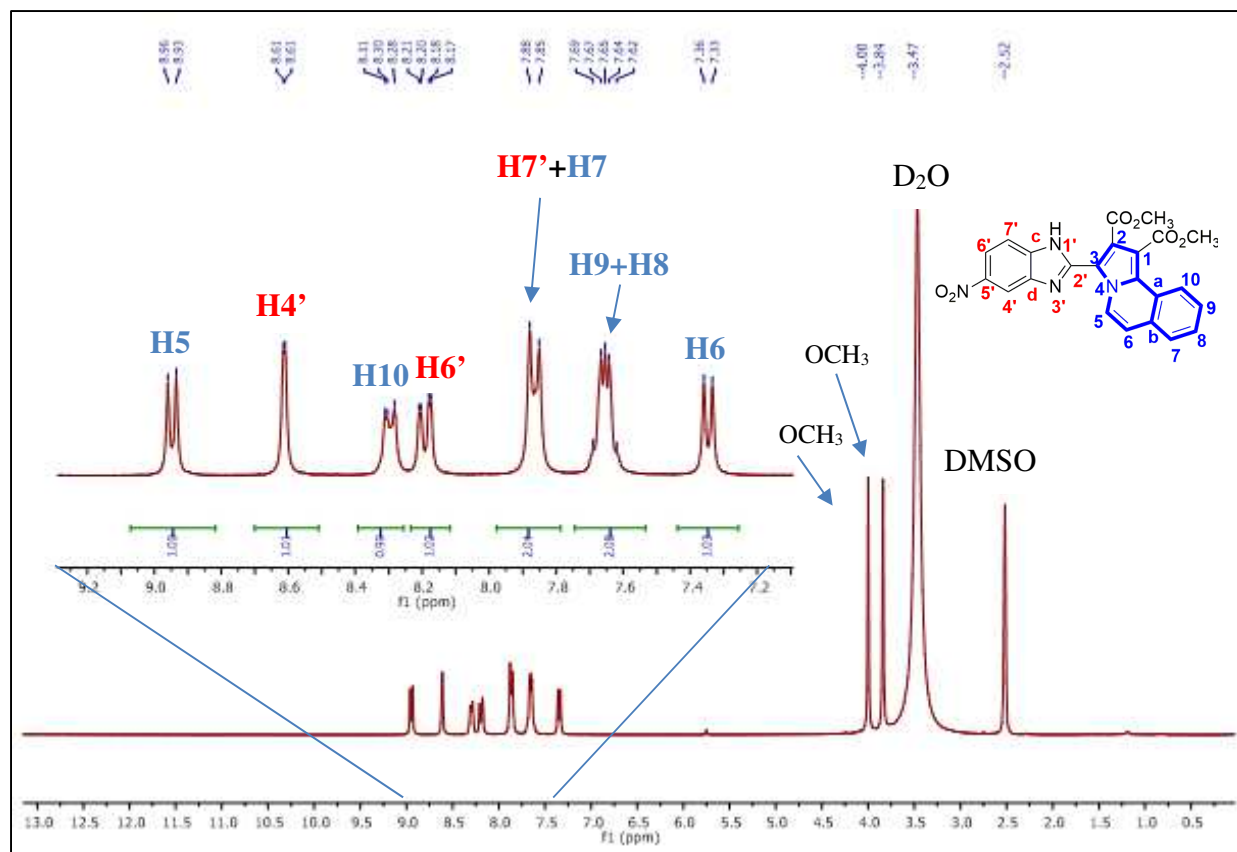


Figure 23 : spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **6a**.

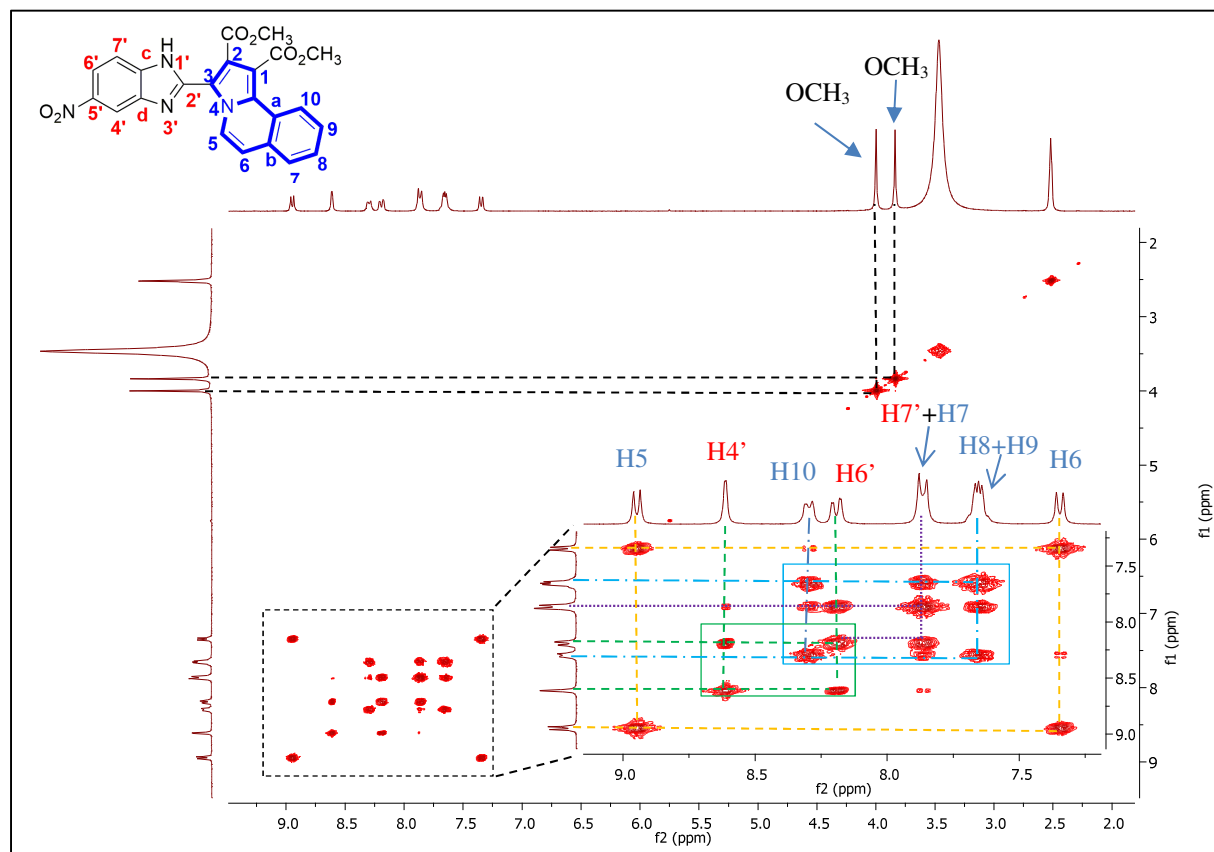


Figure 24 : Spectre COSY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  du composé **6a**.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  en  $J$  modulé du dérivé **6a** enregistré à une fréquence de 75 MHz est présenté sur la figure 25. Sur la partie positive du spectre on trouve les carbones secondaires et quaternaires et sur la partie négative du spectre, les carbones primaires et tertiaires. Les signaux à 53.3 ppm et à 53.0 ppm correspondent aux atomes de carbones des deux groupements méthyl esters. Les deux signaux caractéristiques aux groupements carbonyles résonnent à 166.9 ppm et à 164.0 ppm. Les deux signaux caractéristiques aux groupements carbonyles résonnent à 166.9 ppm et à 164.0 ppm. Les atomes de carbones aromatiques (CH et Cq) des deux noyaux benzimidazole et benzindolizine résonnent dans la région [146.9-113.1] ppm. Leur attribution n'a pas été possible qu'à partir du spectre de corrélation hétéronucléaire  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC et HMBC.

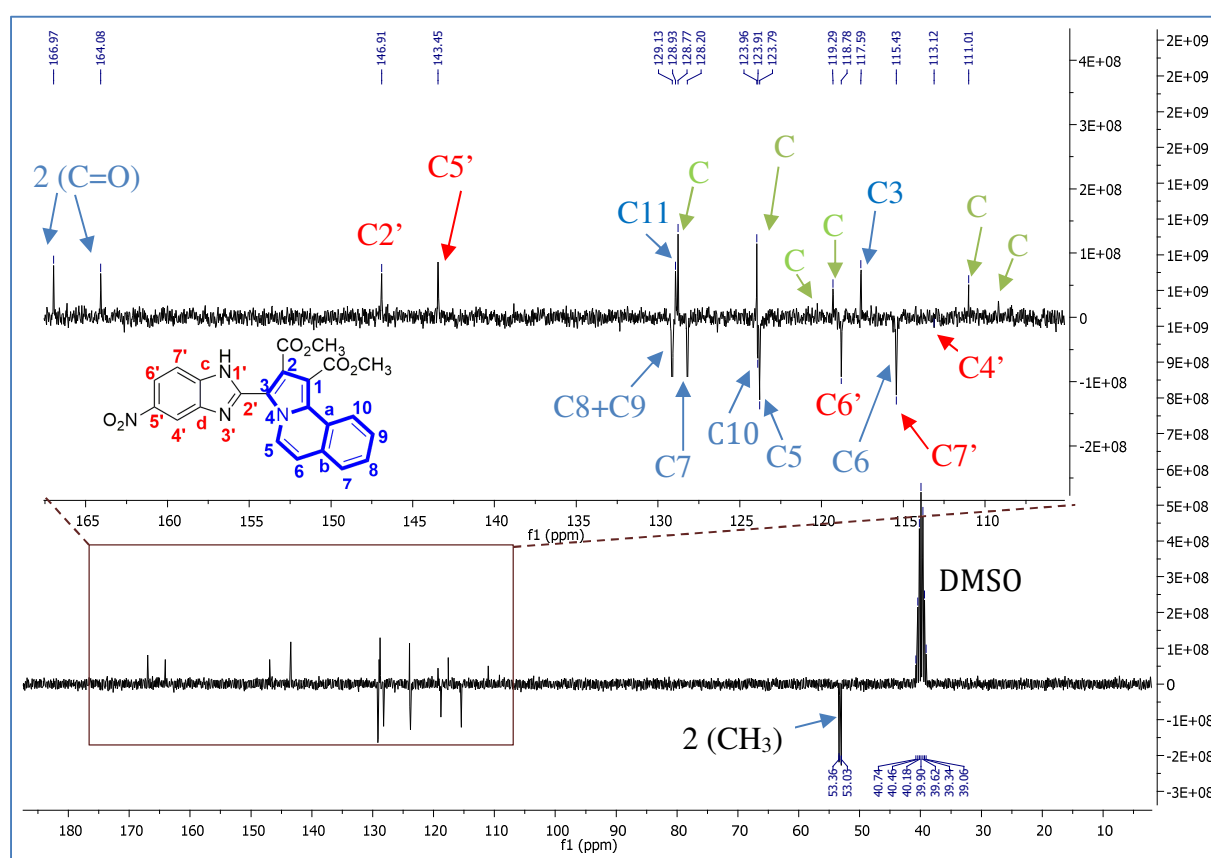
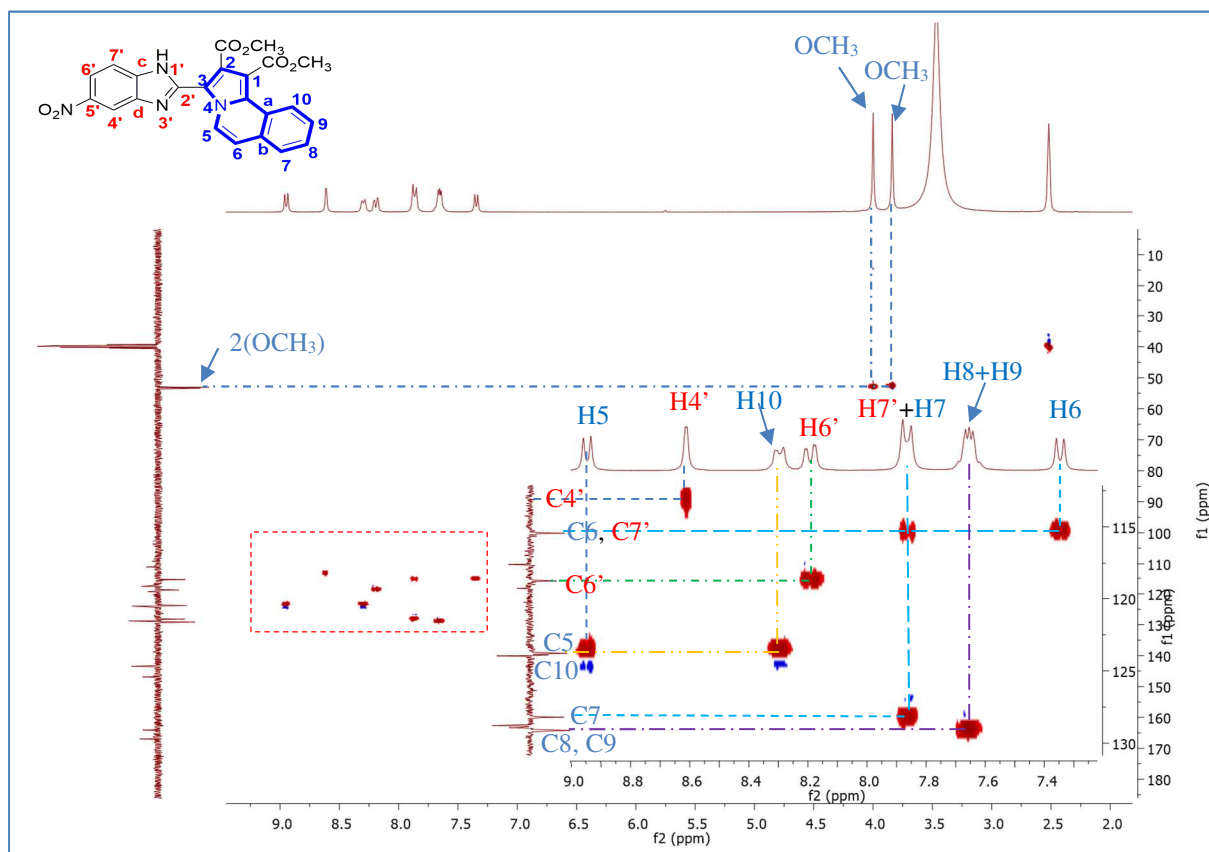


Figure 25 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **6a**.

Les corrélations obtenues à partir du spectre HSQC (Heteronuclear Single Quantum Connectivity) permettent de relier les CH et CH<sub>3</sub> avec leur proton correspondant. Les carbones n'ayant pas de corrélation correspondent à des carbones quaternaires. Ci-dessous la figure illustrant les corrélations entre les différents carbones et leurs protons. Les deux atomes de carbones C8 et C9 résonnent ensemble à 129.1 ppm, alors que l'atome de carbone C10 résonne à 123.9 ppm et le carbone C5 résonne à 123.7 ppm. Le carbone C6 résonne à 115.3 ppm. Les

taches de corrélation des deux protons H4' et H6' montrent que les deux carbones C4' et C6' du noyau benzimidazole résonnent à 113.1 ppm et à 118.7 ppm. L'attribution de tous les atomes de carbones n'a pu être possible qu'à partir du spectre de corrélation hétéronucléaire  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  à longue distance HMBC (Figure 27).



**Figure 26 :** Spectre HSQC du composé **6a**.

L'examen du spectre de corrélation hétéronucléaire à longue distance HMBC s'est avéré indispensable pour l'attribution des atomes de carbones quaternaires. Les atomes de carbone quaternaire C5' et C2' résonnent à 146.9 et à 143.4 ppm respectivement. La tache de corrélation correspondant au proton H5 permet d'identifier l'atome de carbone quaternaire C3 à 117.5 ppm et la tache de corrélation correspondant au proton H10 permet d'attribuer l'atome de carbone C11 à 129.1 ppm. Cependant les signaux à 128.3, 123.9, 120.5, 119.2, 111.0 et 109.1 ppm n'ont pas pu être clairement attribués.



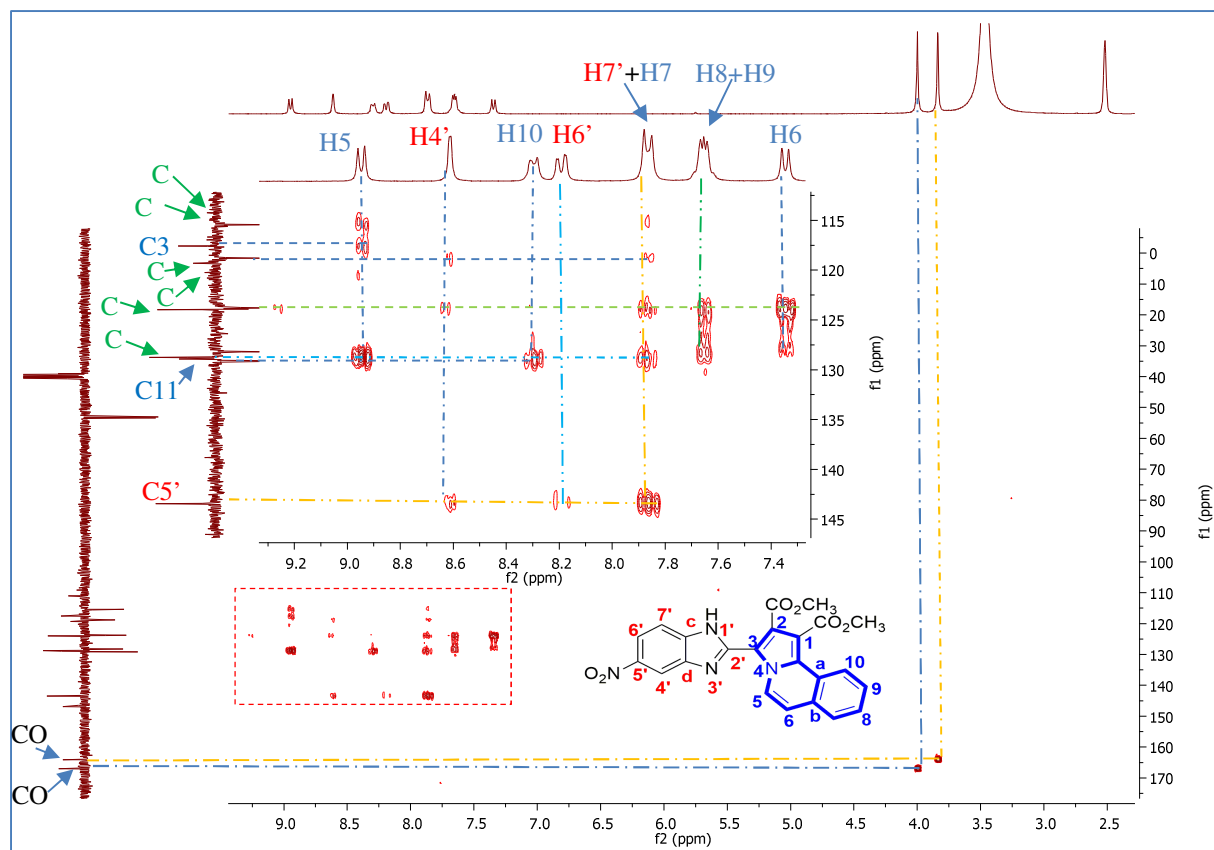


Figure 27 : Spectre HMBC du composé **6a**.

### Etude structurale du composé **5a** :

Un effet exceptionnel a pu être remarqué sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés en série nitrobenzimidazole/(benzo)indolizine (e.g. composé **5a**) et qui semble lié au facteur temps. En effet, après purification et analyse par RMN  $^1\text{H}$  d'un échantillon du composé **5a** par exemple, un dédoublement de deux signaux a été observé (figure 28). Ces signaux correspondent à deux protons de la partie nitrobenzimidazole (rapport 6/4). Fortuitement, lorsque le tube RMN du même échantillon a été de nouveaux re préparé et analysé, ce dédoublement des signaux disparaît pour donner naissance à des signaux larges (Figure 28).

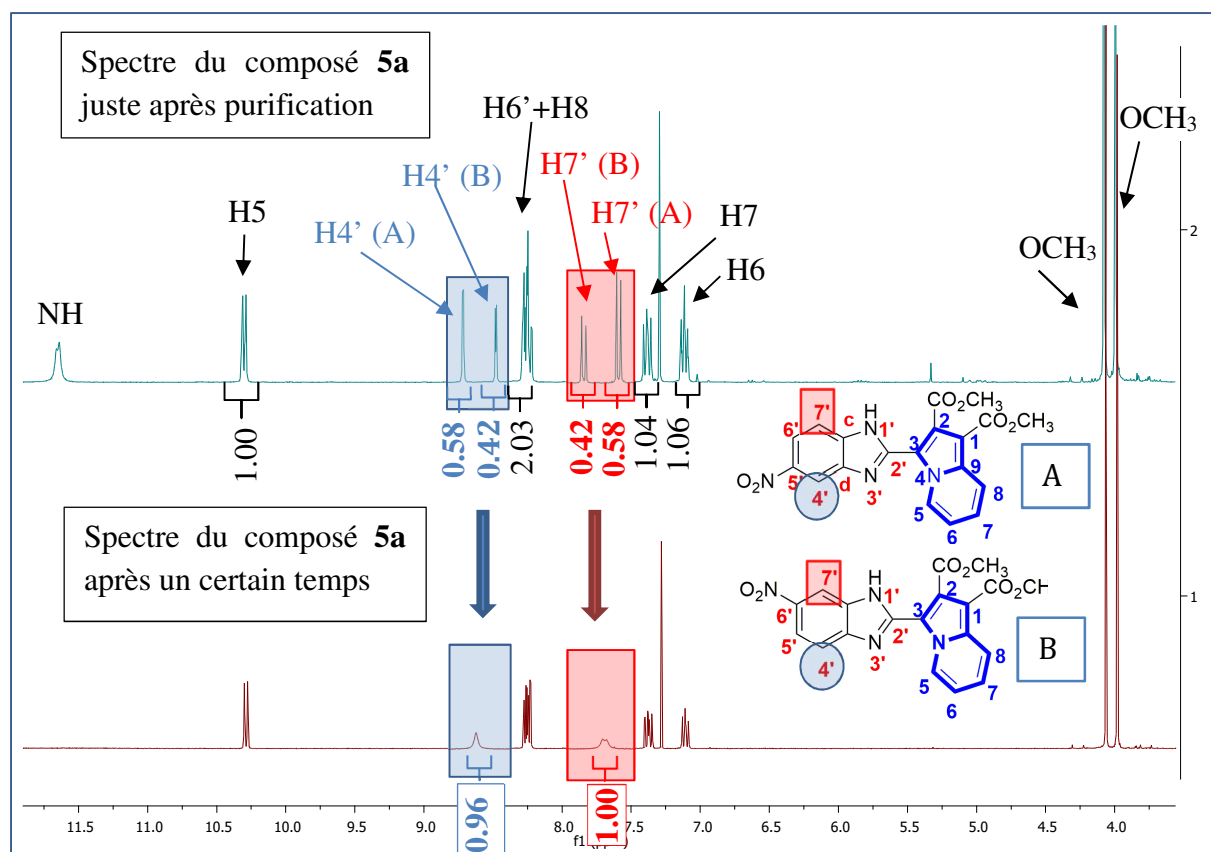


Figure 28 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **5a**.

Une hypothèse a pu être avancées. Le dédoublement des signaux est dû à un empêchement de rotation autour de la liaison C2' et C3 qui lie les deux hétérocycles induisant l'existence de deux conformères potentiels (Schéma 36). Ces derniers peuvent montrer des signaux fins distincts en RMN  $^1\text{H}$  à une basse température (échange lent). En revanche, lors du chauffage le taux d'échange devient rapide par rapport à l'échelle temporelle de la RMN et une seule espèce moyennée peut être observée en raison de la coalescence des signaux.

Afin de vérifier cette hypothèse, une étude en RMN en fonction de la température a été entreprise, en faisant varier la température pendant l'expérience RMN  $^1\text{H}$  de 10 °C à 50 °C. Nous n'avons observé aucune modification sur les différents spectres dans cette gamme de température, ceci étant en défaveur de l'hypothèse de l'empêchement de rotation influencé par la température.

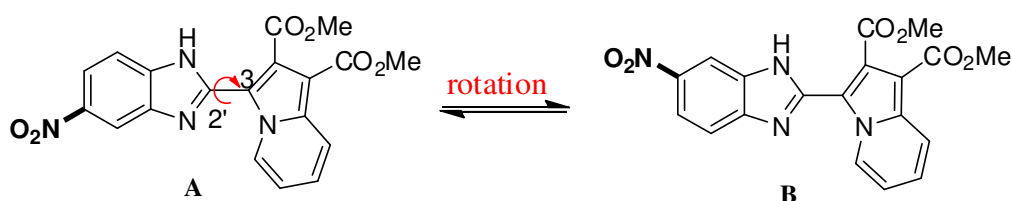
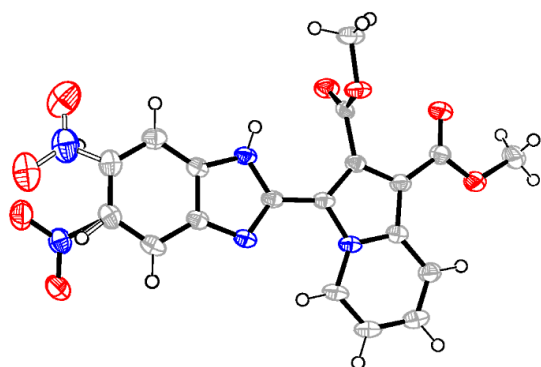


Schéma 36

Une analyse par diffraction des RX des cristaux du composé **5a** nous a permis de mettre en évidence l'existence de deux conformères possibles.

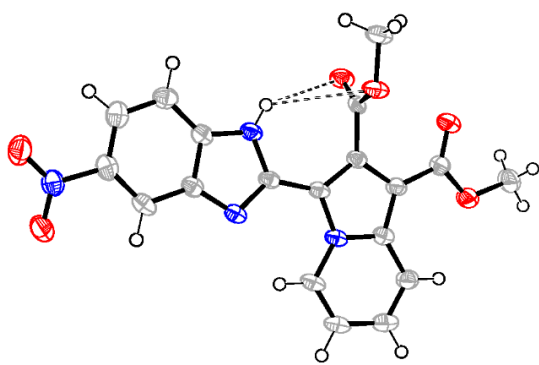


**Figure 29** : Représentation ORTEP du composé **5a** montrant les deux positions probables pour le groupement NO<sub>2</sub>.

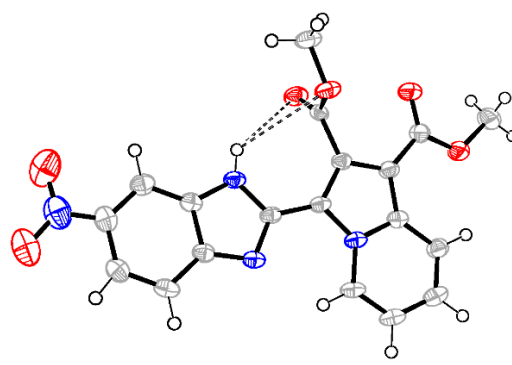
**Tableau 25** : Données cristallographiques du composé **5a**.

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	M : 394.34 g/M
a = 11.7249(8) Å	β = 108.908(3)°
b = 18.0523(12) Å	γ = 90°
c = 8.4690(6) Å	Z = 4.

En effet, l'existence de deux formes A et B est bien observé dans l'empilement moléculaire avec un pourcentage de présence de 70% pour **A** et de 30% pour **B** (Figure 30). Ces derniers sont stabilisés par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le NH et l'oxygène de la fonction carbonyle (N-H...O).



ORTEP du composé **5a** (forme **A**)



ORTEP du composé **5a** (forme **B**)

**Figure 30**

Une modélisation a donc été entreprise pour rationaliser ces résultats et comprendre la présence ces deux formes observées.

Les différents conformères ou tautomères possibles ont été modélisés par DFT. Les calculs ont été réalisés avec le logiciel GAUSSIAN 09<sup>60</sup> en utilisant la fonctionnelle hybride

<sup>60</sup> Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark,

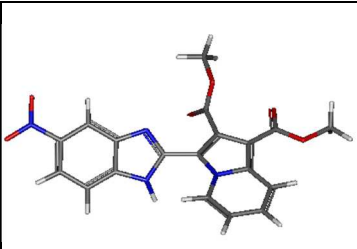
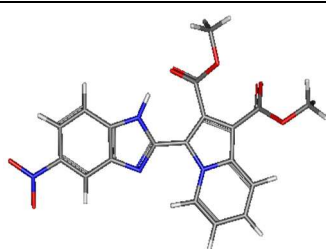
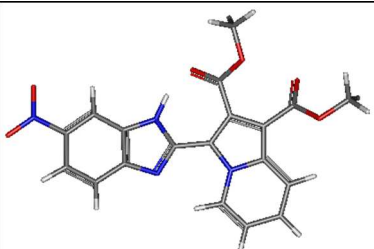
B3LYP/6-31+G(d,p)<sup>61</sup>. Les points stationnaires ont été caractérisés par analyse vibrationnelle des minima.

Dans un premier temps les deux rotamères A et C ont été modélisés. Le conformère A est beaucoup plus stable du fait de la présence d'une liaison hydrogène entre le NH et le carbonyle. Celle-ci entraîne une planéité entre les deux bicycles conjugués. Vu l'écart énergétique obtenu entre les deux rotamères ( $G_A - G_C = 9.74 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), et en utilisant la distribution de Boltzmann qui donne les proportions relatives des différentes populations :  $P_i/P_j = \exp((G_j - G_i)/k_B T)$ , on trouve que le conformère C est présent à  $4.10^{-6} \%$ , donc à l'état de traces.

Par contre par prototropie l'équilibre est en faveur du tautomère B plus stable du fait de la présence de la liaison hydrogène entre le NH et le carbonyle, comme pour l'isomère A. En phase gaz, l'écart des énergies libres de Gibbs entre les tautomères A et B est très faible :

$G_A - G_B = 0.02 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Les isomères A et B sont présents en quantité presque équivalente :  $P_A = 49\%$ , et  $P_B = 51\%$  (Tableau 24).

**Tableau 24 :** Géométries, écarts d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$  en Kcal/mol) pour les isomères A, B et C, dans le vide et dans le chloroforme (SMD).

			
	C	A	B
$\Delta G$ gaz	0	-9.74	-9.76
$\Delta G$ Chloroforme		0	+0.25

En prenant comme modèle de solvant un continuum polarizable (SCRF, SMD), et en calculant les énergies libres de Gibbs sur les géométries optimisées dans ce continuum, on peut

M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.; *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

<sup>61</sup> (a): Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (b): Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev.B*, **1988**, 37, 785.

accéder de même *via* la distribution de Boltzmann, aux proportions relatives de A et B : A à 60% et de B à 40%.

Les signaux observés en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont donc bien ceux des deux isomères A et B, observés dans l'empilement du cristal dans les mêmes rapports (Schéma 37).

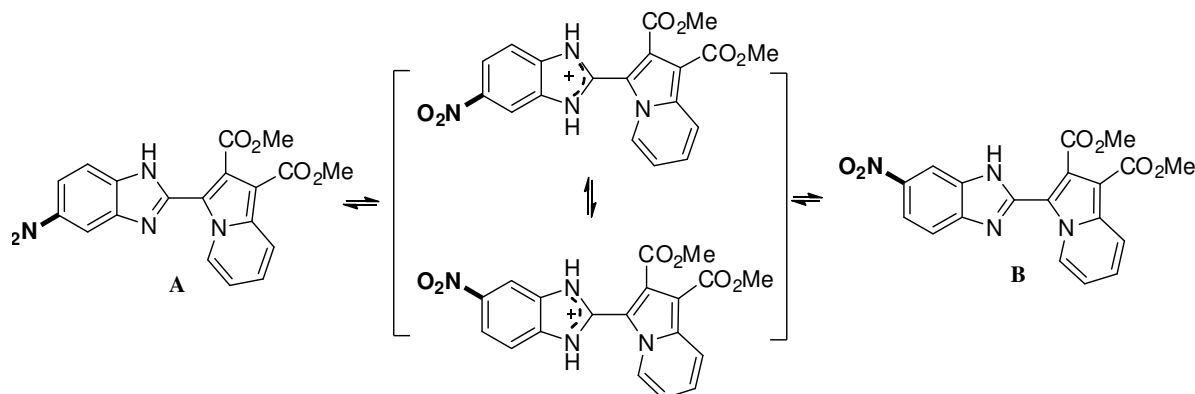


Schéma 37

On peut conclure, que dans le cas d'un échange de proton labile lent (tautomérie), les signaux des sites en échange sont observés à leur fréquence de résonance c'est-à-dire des signaux fins dédoublés. Cependant dans le cas d'un échange rapide (échange de proton labile entre deux molécules de nature différentes, comme dans notre cas benzimidazole/eau, un signal unique large est observé à une fréquence intermédiaire (moyenne pondérée).

#### 5.2.4. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/imidazole :

Dans ce qui suit nous rapportons la synthèse de nouveaux dérivés indoliziniques fonctionnalisés avec le fragment imidazole. En effet, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du chlorure de 1-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **8** avec les différents dipolarophiles activés symétriques et dissymétriques, dans le chloroforme comme solvant et en présence de la  $\text{Et}_3\text{N}$  pendant 24h, a conduit après purification sur plaques séparatives, aux dérivés indoliziniques correspondants. La réaction est représentée dans le schéma 38 et les résultats sont réunis dans le tableau 26.

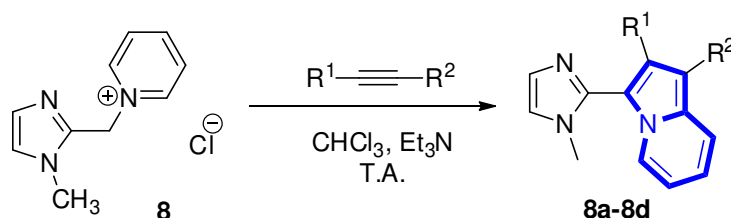
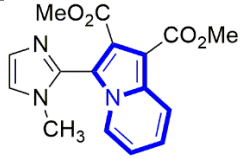
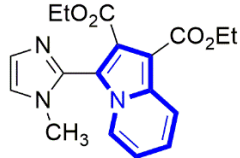
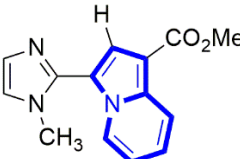
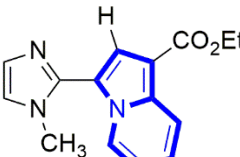


Schéma 38

**Tableau 26** : Synthèse des dérivés hybrides indolizine/imidazole.

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Structures	Rdt %
<b>8a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		35
<b>8b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		32
<b>8c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		25
<b>8d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		29

Les résultats spectroscopiques des composés **8a**, **8b**, **8c** et **8d** sont en bon accord avec les structures proposées.

L'étude spectrale de ces composés en RMN <sup>1</sup>H montre l'apparition des signaux caractéristiques au noyau indolizine. On prend comme exemple le spectre du composé **8c**, sur lequel on distingue les signaux caractéristiques au noyau indolizine formé, sous forme de deux doublés de triplet d'intégration 1H chacun à 9.35 ppm ( $J = 7.1, 1.0$  Hz) et à 8.29 ppm ( $J = 9.0, 1.2$  Hz) correspondants aux proton H5 et H8 respectivement. Le signal sous forme de multiplet dans l'intervalle 7.25-7.18 ppm correspond au proton H6 et le triplet de doublet à 6.87 ppm correspond au proton H7. Le proton H2 apparait sous forme d'un singulet à 7.49 ppm. Les protons du groupement méthyle ester apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.95 ppm. Enfin les signaux correspondants aux deux protons du noyau imidazole résonnent sous forme de deux doublés à 7.26 et à 7.05 ppm.

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **8c**, l'atome de carbone primaire hybridé sp<sup>3</sup> du groupement méthyle, apparait à 51.2 ppm (N-Me), et 34.7 ppm (O-CH<sub>3</sub>). L'atome de carbone de la fonction ester résonne à 172.2 ppm.

### 5.2.5. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/nitroimidazole :

Les dérivés indoliziniques portant le motif nitroimidazole ont été synthétisés *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine générés à partir de l'iodure 1-((1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **10**, avec les dipolarophiles alcyriques, en présence de la Et<sub>3</sub>N comme base et dans le CHCl<sub>3</sub> comme solvant, pendant 24h (Schéma 39). Les cycloadduits attendus sont obtenus après purification sur plaques séparatives, avec des rendements variants entre 30 et 40 % (Tableau 27).

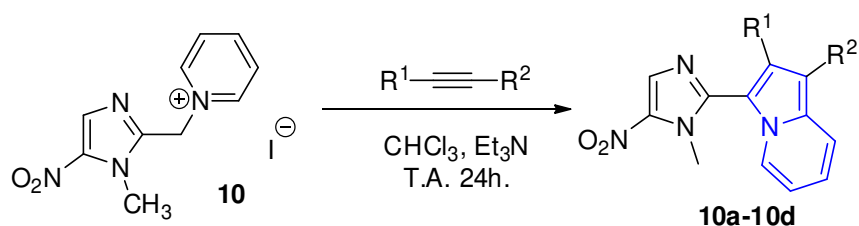


Schéma 39

Tableau 27 : Synthèse des dérivés hybrides indolizine/nitroimidazole.

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Structures	Rdt %
<b>10a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		30
<b>10b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		35
<b>10c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		40
<b>10d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		40

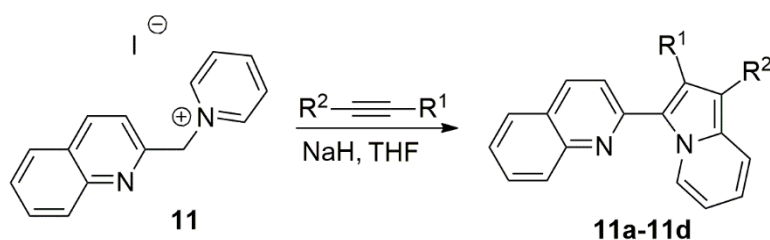
Les structures des dérivés hybrides **10a**, **10b**, **10c** et **10d** ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C).

Sur le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H) du composé **10b** par exemple, les protons du noyau indolizine résonnent sous forme de doublet doublé à 8.28 ppm ( $J = 9.1, 1.0$  Hz) attribué au proton H5, un autre doublet doublé à 8.14 ppm ( $J = 7.1, 0.9$  Hz) attribué au proton H8. Le proton H6 résonne sous forme d'un multiplet entre 7.30-7.24 ppm tandis que le H7 résonne sous forme d'un triplet à 6.90 ppm ( $J = 6.9$  Hz). Le proton du noyau nitroimidazole résonne sous forme d'un singulet à 8.23 ppm. Enfin les protons éthyléniques résonnent sous forme de multiplet d'intégration 4H entre 4.43-4.29 ppm, alors que les deux triplets à 1.42 ( $J = 7.0$  Hz) et à 1.29 ppm ( $J = 7.1$  Hz) correspondent aux deux groupements CH<sub>3</sub>.

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C, on retiendra particulièrement l'apparition des deux signaux des groupement (CO) des deux fonctions ester à 164.5 et à 163.4 ppm. Les deux atomes de carbones des groupements (CH<sub>3</sub>) résonnent à 14.5 et 14.1 ppm. Le N-CH<sub>3</sub> apparait à 35.5 ppm, alors que les deux (CH<sub>2</sub>) résonnent à 61.9 et 60.5 ppm.

### 5.2.6. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/quinoléine :

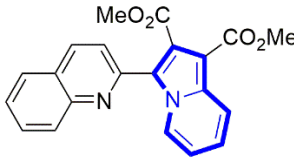
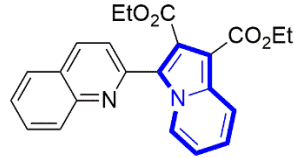
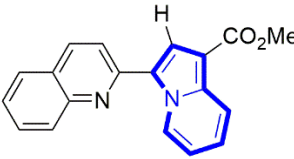
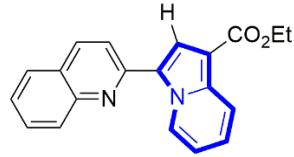
Les dérivés indoliziniques portant le motif quinoléine ont été synthétisés *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine, générés *in situ* à partir du sel de pyridinium **11**. L'iodure 1-(quinolin-2-ylméthyl) pyridinium **11** a été engagé avec les différents dipolarophiles alcyriques, en présence d'hydrure de sodium comme base et le THF anhydre comme solvant. La réaction se déroule à température ambiante, et permet d'obtenir les dérivés indoliziniques après filtration et lavage au méthanol glacé. Dans certains cas, une purification sur flash de chromatographie a été nécessaire. La réaction est représentée dans le schéma 40, et les résultats sont récapitulés dans le tableau 28.



*Schéma 40*



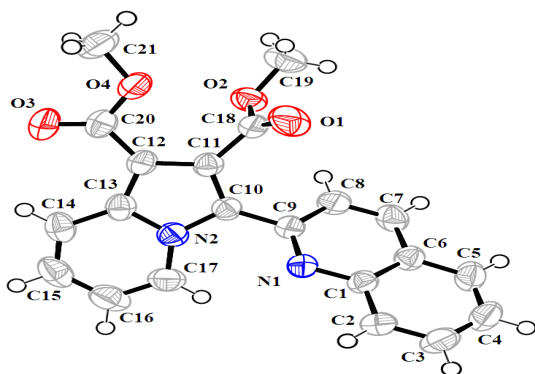
**Tableau 28** : Synthèse des dérivés hybrides indolizine/quinoléine.

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Structures	Rdt %
<b>11a</b>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me		24
<b>11b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et		18
<b>11c</b>	H	CO <sub>2</sub> Me		37
<b>11d</b>	H	CO <sub>2</sub> Et		40

Les résultats spectroscopiques des composés **11a**, **11b**, **11c** et **11d** sont en bon accord avec les structures proposées.

L'analyse spectrale en RMN <sup>1</sup>H, montre que le proton H5 du noyau indolizine des composés synthétisés, résonne sous forme d'un doublet ( $J \approx 7.1$  Hz) aux environ de 10 ppm. Les différents protons aromatiques résonnent dans l'intervalle [9.33-6.93] ppm. On notera également l'apparition des nouveaux signaux correspondants aux méthyles et éthyles des groupements esters. En RMN <sup>13</sup>C, tous les spectres exhibent les signaux caractéristiques attendus.

La structure du composé **11a**, a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP de la structure cristalline est illustrée dans la figure 31, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 29.



**Figure 31.** Représentation ORTEP du composé **11a**.

**Tableau 29 :** Données cristallographiques du composé **11a**

Système cristallin : Orthorhombique	
$C_{21}H_{16}N_2O_4$	M : 360.36g/M
$a = 7.6165(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
$b = 10.9576(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$c = 20.7831(5) \text{ \AA}$	Z = 4

## 6. Conclusion :

D'après les résultats obtenus dans ce premier chapitre, nous pouvons en tirer les conclusions suivantes :

- Les ylures de pyridinium et d'isoquinolèinium utilisés en cycloaddition 1,3-dipolaire conduisent à des rendements plus au moins comparables.
- L'introduction du groupement nitro sur le fragment benzimidazole de ces sels, conduit à des rendements plus faibles en indolizine.
- Les dérivés alcyniques monosubstitués (propiolates de méthyle et d'éthyle) ont montré une meilleure réactivité dans la majorité des cas par rapport à leurs analogues di-substitués (DMAD et DEAD).
- La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures d'azométhine avec les dipolarophiles dissymétriques est régiosélective.
- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires effectués sous micro-ondes conduisent à des meilleurs rendements et des temps de réaction plus courts.

---

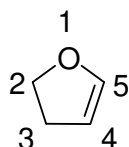
## **CHAPITRE 2 :**

Synthèse de nouveaux dérivés hybrides  
contenant le noyau 2,3-dihydrofurane

---

## 1. Les 2,3-dihydrofuranes :

Les 2,3-dihydrofuranes sont des composés organiques hétérocycliques, ils sont constitués d'un noyau non aromatique de quatre atomes de carbone et d'un atome d'oxygène (Figure 32). La classe de composés contenant de tels cycles est appelée dihydrofurane. Le 2,3-dihydrofurane est un liquide incolore et volatil avec un point d'ébullition de 54,6 °C et il est soluble dans les solvants organiques courants, y compris l'alcool, l'éther et l'acétone et reste insoluble dans l'eau.



2,3-dihydrofurane

*Figure 32*

## 2. Intérêt biologique des dérivés 2,3-dihydrofuraniques :

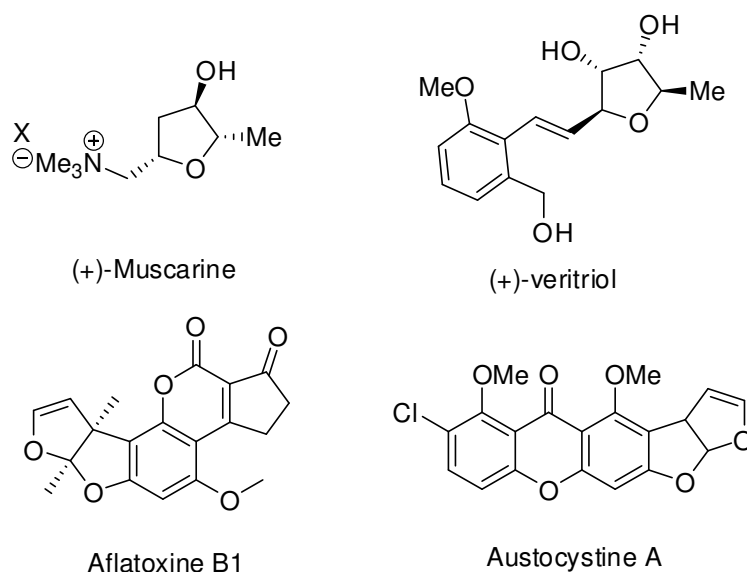
Les di- et les tétrahydrofuranes substitués forment la structure centrale de nombreuses familles de produits naturels très importants<sup>62</sup>. On pourrait citer la muscarine, composante principale du champignon toxique *Amanita muscaria* : prototype des agents cholinomimétiques muscariniques<sup>63</sup>. Le (+)- varitriol qui a été isolé du champignon marin *Emericella varicolor* possède un pouvoir anticancéreux. Les dihydrofuranes sont aussi des sous-unités d'une gamme de composés naturels biologiquement actifs comme l'aflatoxine B1 : mycotoxine produite par certains champignons<sup>64</sup> et l'austocystine D isolée du champignon *Aspergillus* identifié en tant qu'agent cytotoxique puissant et sélectif dans un panel de 26 lignées cellulaires<sup>65</sup> (Figure 33).

<sup>62</sup> (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 603. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605.

<sup>63</sup> Blount, P. J.; Nguyen, C. D.; McDeavitt, J. T. *J. Head Trauma Rehab.* **2002**, 17, 314.

<sup>64</sup> Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23, 4929.

<sup>65</sup> Marks, K. M.; Park, E. S.; Arefolov, A.; Russo, K.; Ishihara, K.; Ring, J. E.; Clardy, J.; Clarke, A. S.; Pelish, H. *E. J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 567.



**Figure 33** : dérivés di- et tétrahydrofuranes naturels.

Plusieurs dérivés di-hydrofuraniques synthétiques ont montré un profil pharmacologique intéressant, comme agents antifongiques<sup>66</sup>, antivirales (contre le virus influenza)<sup>67</sup>, ainsi qu'anticancéreux<sup>68</sup>. Certaines molécules ont montré la possibilité de corriger les anomalies métaboliques du diabète par leurs effets agonistes puissants des PPAR $\alpha$ , et ainsi réduire les risque cardiovasculaire associé à la dyslipidémie par leurs effet hypolipémiant<sup>69</sup> (Figure 34).

Les dérivés 2,3-dihydrofuraniques constituent également des intermédiaires potentiellement utiles dans la synthèse de diverses substances tels que les  $\gamma$ -hydroxyaldéhydes, les  $\gamma$ -hydroxycétones, les  $\gamma$ -lactones, les furanes, les cyclopropylaldéhydes et les hydroxyaminoacides.<sup>70,71</sup> Ils peuvent aussi être transformés avec une bonne stéréosélectivité en divers dérivés tétrahydrofuraniques hautement fonctionnalisés<sup>72</sup>.

<sup>66</sup> Pessoa, C.; Freire, V.; Ferreira, S. B.; Melo de Oliveira, N. S.; Jackisch Matsuura, A. B.; Gama, I. L. Silva, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Lima, E. S.; Ferreira, V. F. *Med. Chem. Commun.* **2010**, 1, 229.

<sup>67</sup> Matsuya, Y.; Suzuki, N.; Kobayashi, S.; Miyahara, T.; Ochiai, H.; Nemoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1477.

<sup>68</sup> Tangella, Y.; Manasa, K. L.; Nayak, V. L.; Sathish, M.; Sridhar, B.; Alarifi, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6837.

<sup>69</sup> Shi, G.Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernandez, M.; Wright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5589.

<sup>70</sup> Wiemann, J.; Thoai, N.; Weisbuch, F. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1963**, 256, 178.

<sup>71</sup> Wilson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3002.

<sup>72</sup> Hudlicky, T.; Lovelace, T.C. *Synth. Commun.* **1990**, 11, 1721.

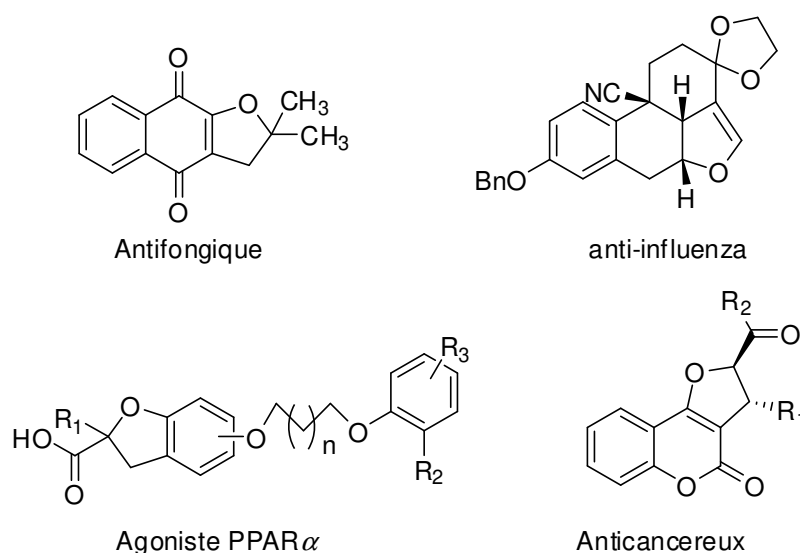


Figure 34 : dérivés 2,3-dihydrofuraniques synthétiques bioactifs.

### 3. Synthèse des 2,3-dihydrofuranes : quelques exemples

Le développement de méthodes nouvelles et efficaces pour la synthèse des dérivés 2,3-dihydrofuranes reste une zone d'intérêt actuelle. Toute une série de nouvelles approches de synthèse est apparue dans la littérature. Quelques exemples sont rapportés ci-dessous.

S. Son et *coll.*<sup>73</sup> ont décrit les premiers exemples de cycloadditions [4+1] diastéréo et énantiosélectives, d'énones avec des composés diazoïques catalysées par le cuivre et le ligand chirale 2,2'-bipyridine (*bpyr*\*). Le nouveau procédé fournit efficacement et stéréosélectivement, des dérivés 2,3-dihydrofuraniques hautement fonctionnalisés (Schéma 41).

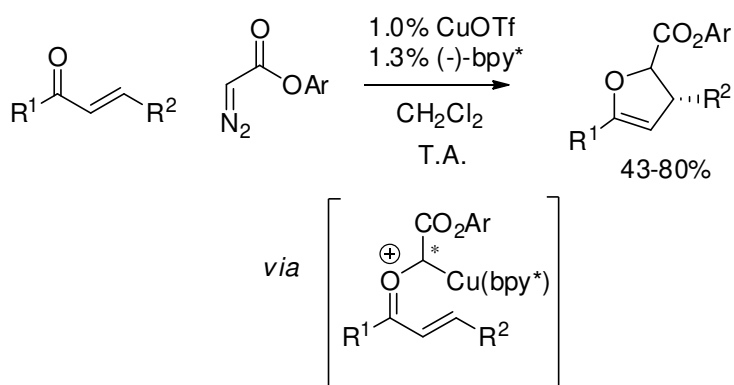


Schéma 41

<sup>73</sup> Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1046.

Un autre exemple de synthèse facile et hautement stéréosélective de dérivés 2,3-dihydrofuraniques contenant le trifluorométhyle comme substituant a été développé par J. Qian et *coll.*<sup>74</sup> via une réaction d'addition de Michael d'ylure d'arsenic sur des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées (Schéma 42).

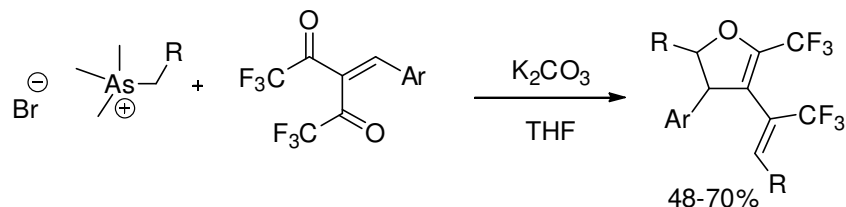


Schéma 42

Une nouvelle méthode de synthèse élaborée par C. P. Chuang et *coll.*<sup>75</sup> à partir d'énone et de composés  $\alpha$ -nitro-carbonylés. Ce protocole fournit une nouvelle méthodologie efficace pour la préparation des 2,3-dihydrofuranes d'une manière stéréosélective (Schéma 43).

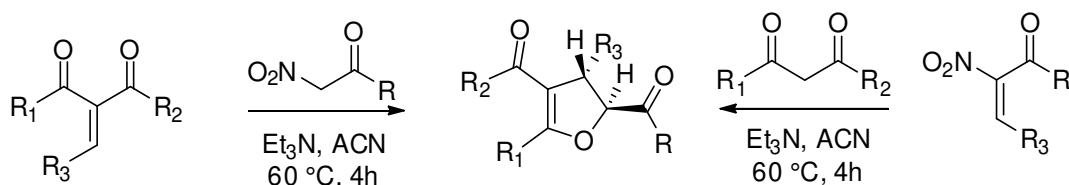


Schéma 43

S. Cacchi et *coll.*<sup>76</sup> ont développé une approche efficace de synthèse des 2,3-dihydrofuranes via une réaction d'oxyarylation catalysée par le palladium (tris (dibenzylidèneacétone) dipalladium ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) et le ligand 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (RuPHos), à partir d' $\alpha$ -allyl- $\beta$ -cétoesters. La procédure est simple et fournit les produits désirés dans des rendements moyen à excellents (Schéma 44).

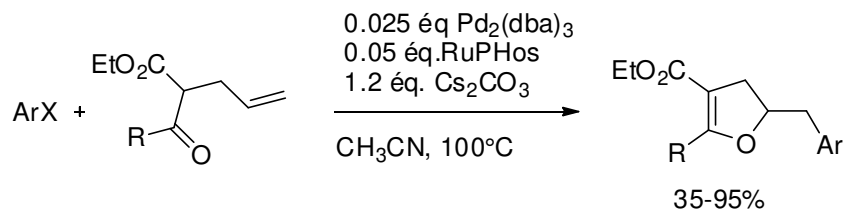


Schéma 44

<sup>74</sup> Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 207.

<sup>75</sup> Chuang, C. P.; Chen, K. P.; Hsu, Y. L.; Tsai, A. I.; Liu, S. T. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 7511.

<sup>76</sup> Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A.; Madec, D.; Polic, G.; Prestatc, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8233.

La synthèse énantiosélective de 2,3-dihydrofuranes hautement fonctionnalisés *via* la réaction de cycloaddition [3+2] asymétrique de bêta-cétoesters avec des esters propargyliques catalysée par le cuivre a été développée par F. Zhu et *coll.*<sup>77</sup>. Cette réaction met en jeu une combinaison de Cu (OTf)<sub>2</sub> et d'un ligand tridentate P, N, N chiral comme catalyseur. La réaction conduit à la formation d'une variété de 2,3-dihydrofuranes portant une double liaison exocyclique en position 2, avec de bons rendements et une énantiosélectivité élevée (Schéma 45).

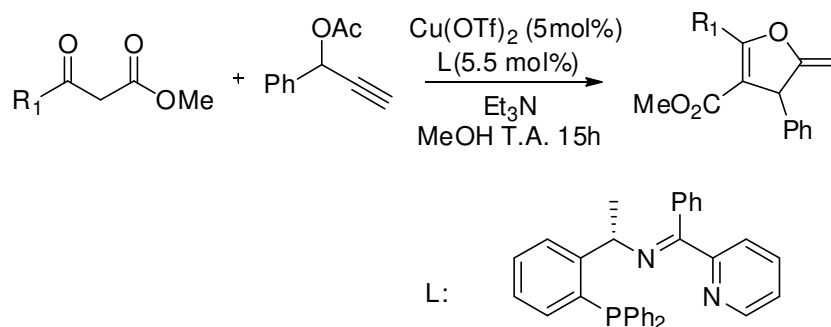


Schéma 45

### 3.1. Synthèse des 2,3-dihydrofurane à partir des sels de pyridinium :

Les sels de pyridinium ont été largement utilisés dans la synthèse des dérivés 2,3-dihydrofuranes. On peut citer les travaux de P. Gunasekaran et *coll.*<sup>78</sup> qui ont décrit une méthode de synthèse diastéréosélective de dérivés hybrides dihydrofurane/indole *via* une réaction entre des composés type chalcone portant le motif indole et les sels de N-phénacyl pyridinium. Cette réaction se déroule probablement *via* une séquence domino comprenant : génération d'ylure/ addition de Michael/ annulation en une seule opération synthétique (Schéma 46).

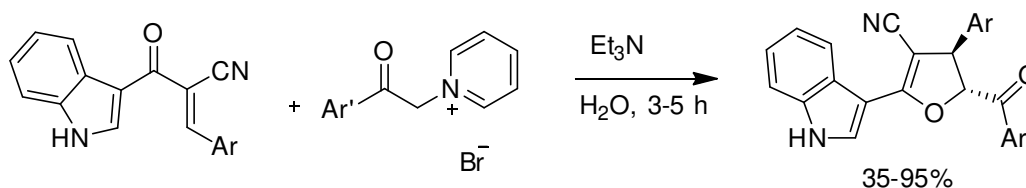


Schéma 46

Une autre synthèse facile à partir des sels de pyridinium a été développée par C. Feng et *coll.*<sup>79</sup> utilisant le poly (éthylène glycol) (PEG) en tant que support. En effet, les sels de

<sup>77</sup> Zhu, F. L.; Wang, Y. H.; Zhang, D. Y.; Xu, J.; Hu, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10223.

<sup>78</sup> Gunasekaran, P.; Balamurugan, K.; Sivakumar, S.; Perumal, S.; Menéndez J. C.; Almansour, A. I. *Green Chem.* **2012**, 14, 750.

<sup>79</sup> Feng, C.; Lu, C.; Chen, Z.; Dong, N.; Shi, J.; Yang, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 671.



pyridinium supportés par le PEG réagissent avec la 3-arylidène-2,4-pentanedione en présence de  $K_2CO_3$  par addition conjuguée, pour former des dérivés de 2,3-dihydrofurane supportés par le PEG. Ces derniers sont ensuite clivés par 1% de KCN dans l'EtOH (Schéma 47).

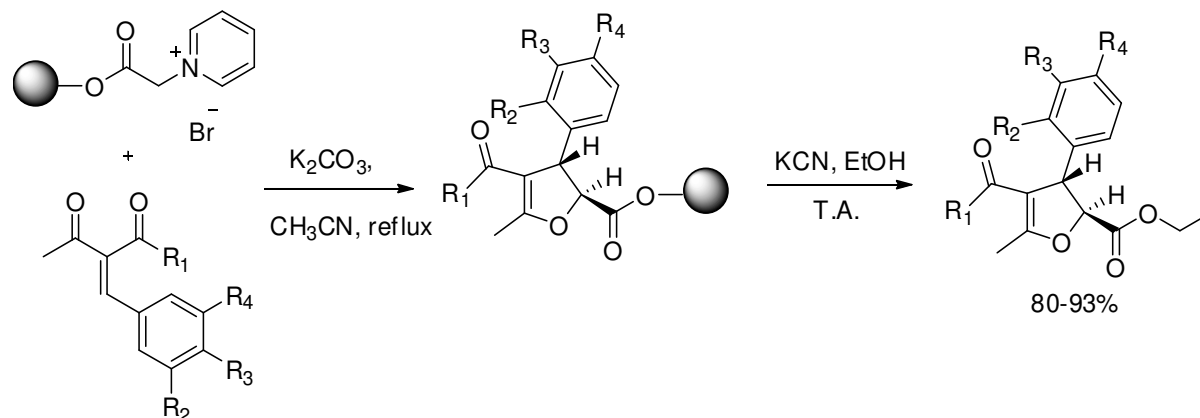


Schéma 47

### 3.2. Les réactions à composants multiples :

Les réactions multicomposants<sup>80</sup> (RMC), sont définies comme des réactions dans lesquelles 3 composés ou plus réagissent entre eux en même temps (*one-pot*), pour former un produit unique incorporant l'essentiel des atomes des réactifs de départ (Figure 35). Elles offrent des avantages remarquables comme la convergence, la simplicité opérationnelle, l'automatisation facile et la réduction du nombre de traitement poste réactionnel. Les RMC sont utiles pour la création rapide de bibliothèques chimiques de composés ayant des niveaux élevés de complexité moléculaire et de diversité.<sup>81</sup>

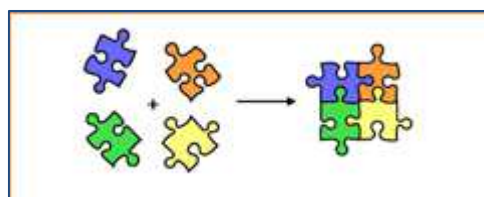


Figure 35

C. P. Chuang et coll.<sup>82</sup> ont développé un procédé de synthèse à trois composants (RMC) des 2,3-dihydrofuranes hautement fonctionnalisés à partir des composés 1,3-dicarbonylés, d'aldéhydes aromatiques et de bromures de N-phénylpyridinium. Les composés de

<sup>80</sup> Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 1.

<sup>81</sup> Burke, M. D.; Schreiber S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.

<sup>82</sup> Chuang, C. P.; Chen, K. P.; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1401.

benzylidène-1,3-dicarbonyle générés *in situ* à partir de la réaction entre les aldéhydes aromatiques et les composés 1,3-dicarbonylés, vont réagir avec le bromure de phénacylpyridinium pour produire des 2,3-dihydrofuranes dans des bons rendements (Schéma 48).

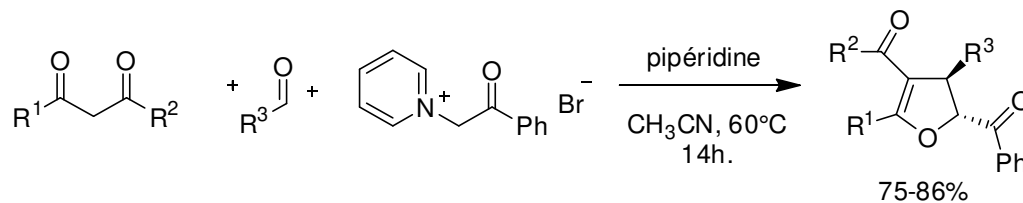


Schéma 48

#### 4. Résultats et discussion :

L'objectif envisagé dans cette partie est la synthèse de nouveaux composés hybrides fonctionnalisés contenant le noyau benzimidazole et le noyau dihydrofurane, *via* une réaction multicomposants qui implique la formation *in situ* des ylures de pyridinium.

#### 4.1. Réaction multicomposants : synthèse des dérivés hybrides benzimidazole/2,3-dihydrofuranes

La synthèse des dérivés hybrides benzimidazole/2,3-dihydrofurane a été réalisée selon le protocole décrit par C. P. Chuang et *coll.*<sup>82</sup>. Similairement, nous avons fait réagir le chlorure de 1-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3** avec différents dérivés à méthylène actif et différents dérivés du benzaldéhyde. La réaction s'effectue à 60 °C dans l'acétonitrile en présence de pipéridine et est suivie par CCM jusqu'à constatation de non avancement. Le solide obtenu a été récupéré par filtration après traitement du mélange réactionnelle par de l'eau glacée puis purifié sur plaques séparatives. Les composés hybrides benzimidazole/furanes ont été obtenus avec des rendements variants entre 25 % et 71 %. La réaction est représentée dans le schéma 49, et les résultats récapitulés dans le tableau 30.

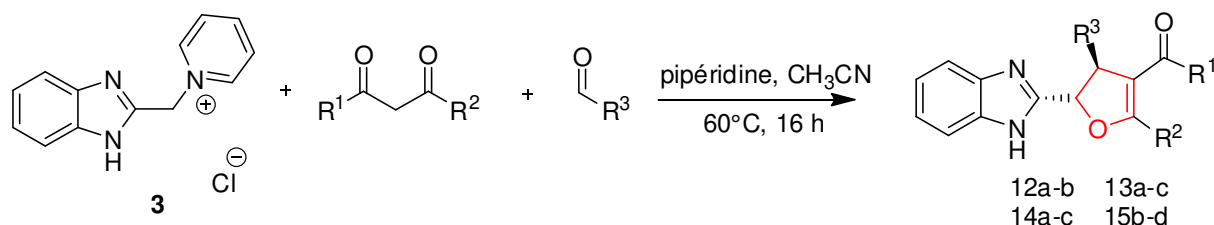
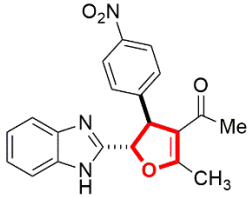
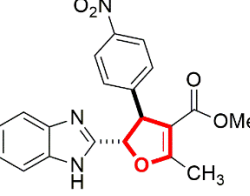
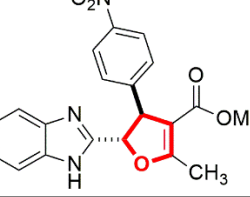
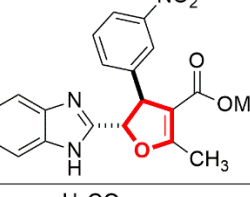
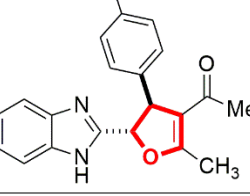
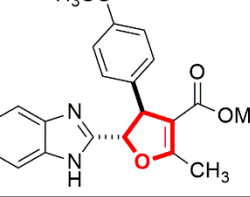
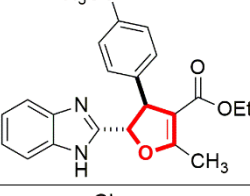
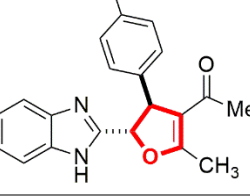
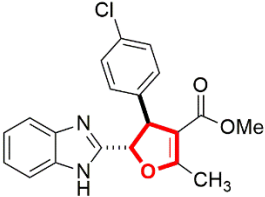
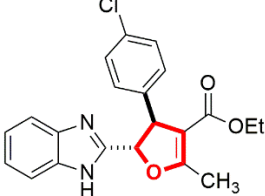
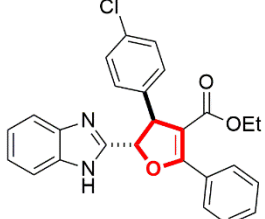


Schéma 49

Tableau 30 :

Composés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Structures	Rdt %
12a	OMe	Me	Ph		33
12b	OEt	Ph	Ph		25

<b>13a</b>	Me	Me	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		60
<b>13b</b>	OMe	Me	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		40
<b>13c</b>	OEt	Me	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		31
<b>13d</b>	OMe	Me	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		60
<b>14a</b>	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		30
<b>14b</b>	OMe	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		35
<b>14c</b>	OEt	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		45
<b>15a</b>	Me	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		54

<b>15b</b>	OMe	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		52
<b>15c</b>	OEt	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		71
<b>15d</b>	OEt	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		30

Tous les dérivés hybrides indolizine-dihydrofurane ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par analyse spectrométrique de la masse. Les 2,3-dihydrofuranes synthétisés sont de stéréochimie trans (analyse RMN mono et bidimensionnelle). Un exemple d'analyse spectrale est donné dans la section suivante.

#### 4.1.1. Essai sous micro-ondes :

Dans le souhait d'améliorer les résultats obtenus, nous avons testé la réaction RMC sous micro-ondes. Pour ce faire, la réaction multicomposants du sel de pyridinium, avec le 3-nitro benzaldéhyde et l'acétoacétate de méthyle en présence de pipéridine comme base et l'acétonitrile comme solvant a été effectuée. La réaction été complète après 20 min au lieu de 14h sous chauffage classique. Elle conduit après un traitement avec de l'eau glacée à un très bon rendement en produit brut. La purification de ce dernier étant très difficile, nous avons cherché d'autres conditions de traitement post-réactionnel. L'application d'un traitement basique (lavage avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> suivi de NH<sub>4</sub>Cl et saumure) a permis l'amélioration de la pureté du produit final, mais une purification par flash chromatographique reste nécessaire. Trois types de chromatographie ont été testés, colonne de gel de silice, colonne alumine et colonne en phase inverse, dans chaque cas l'éluant optimal a été recherché et le meilleur résultat a été obtenu en phase inverse (isocratique H<sub>2</sub>O/ MeOH : 2/8). Le (4*S*,5*S*)-5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl) -2-méthyl-4-(3-nitrophényl) -4,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle **13d** a été obtenu dans un rendement de 83% (60% sous chauffage classique) la réaction est illustrée dans le schéma 50.

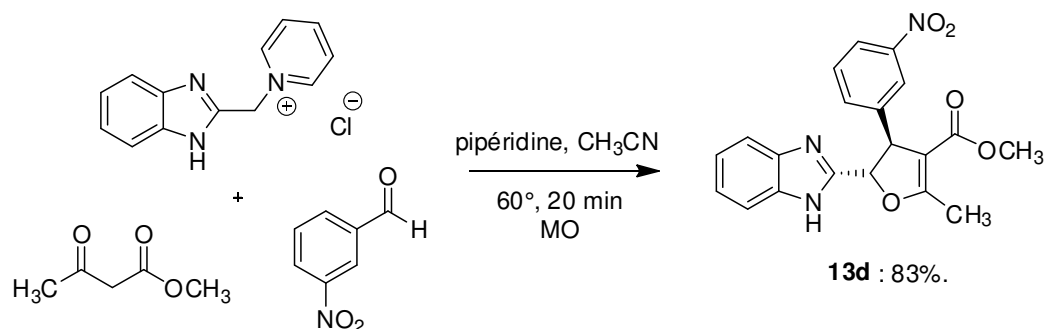


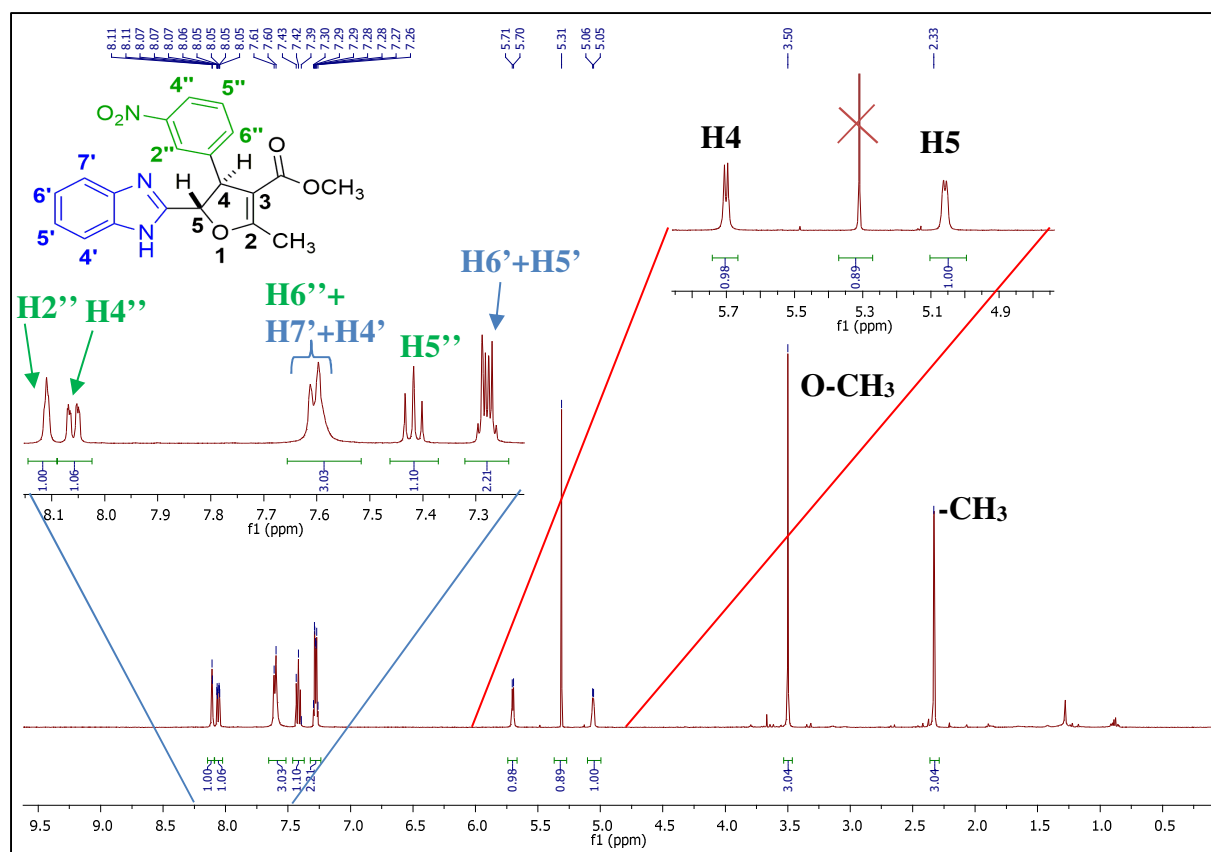
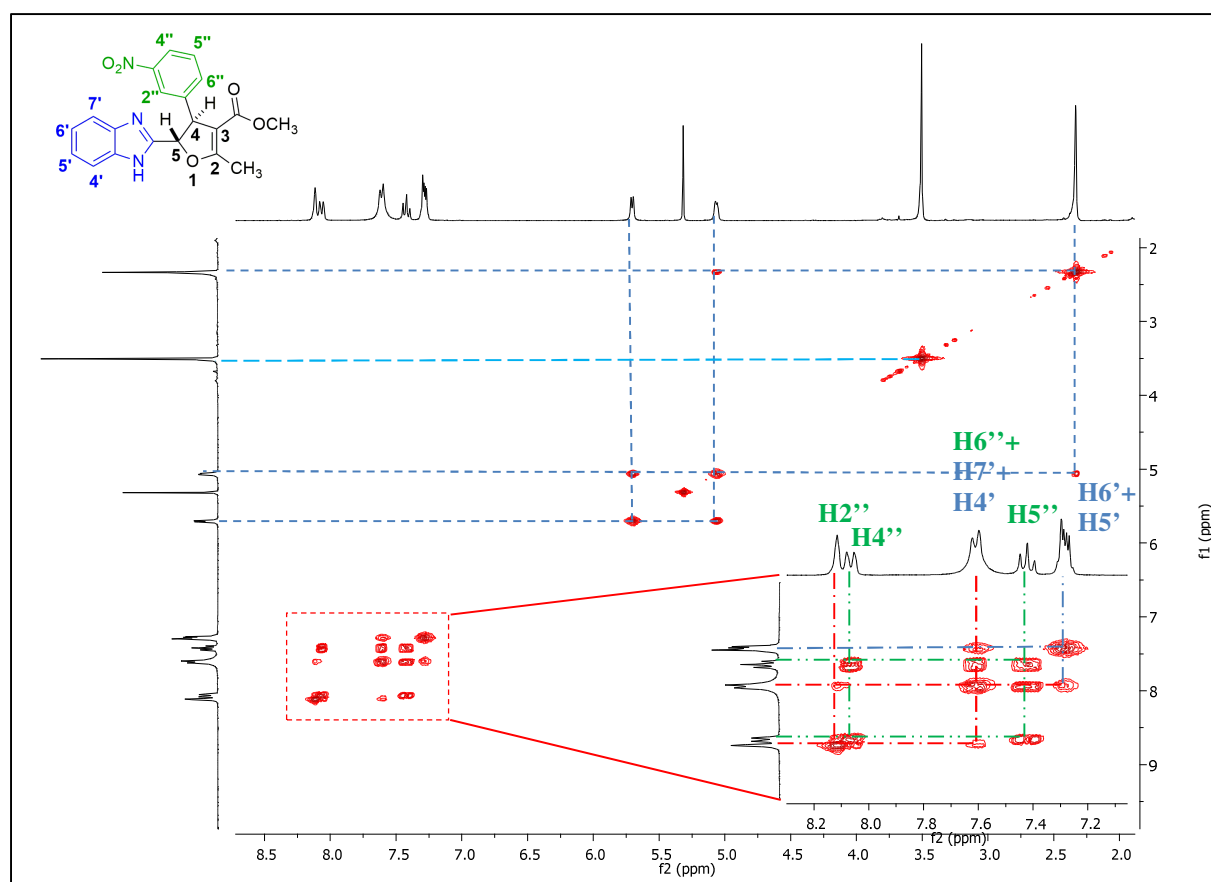
Schéma 50

#### 4.1.2. Etude spectroscopique du dérivé furanique 13d :

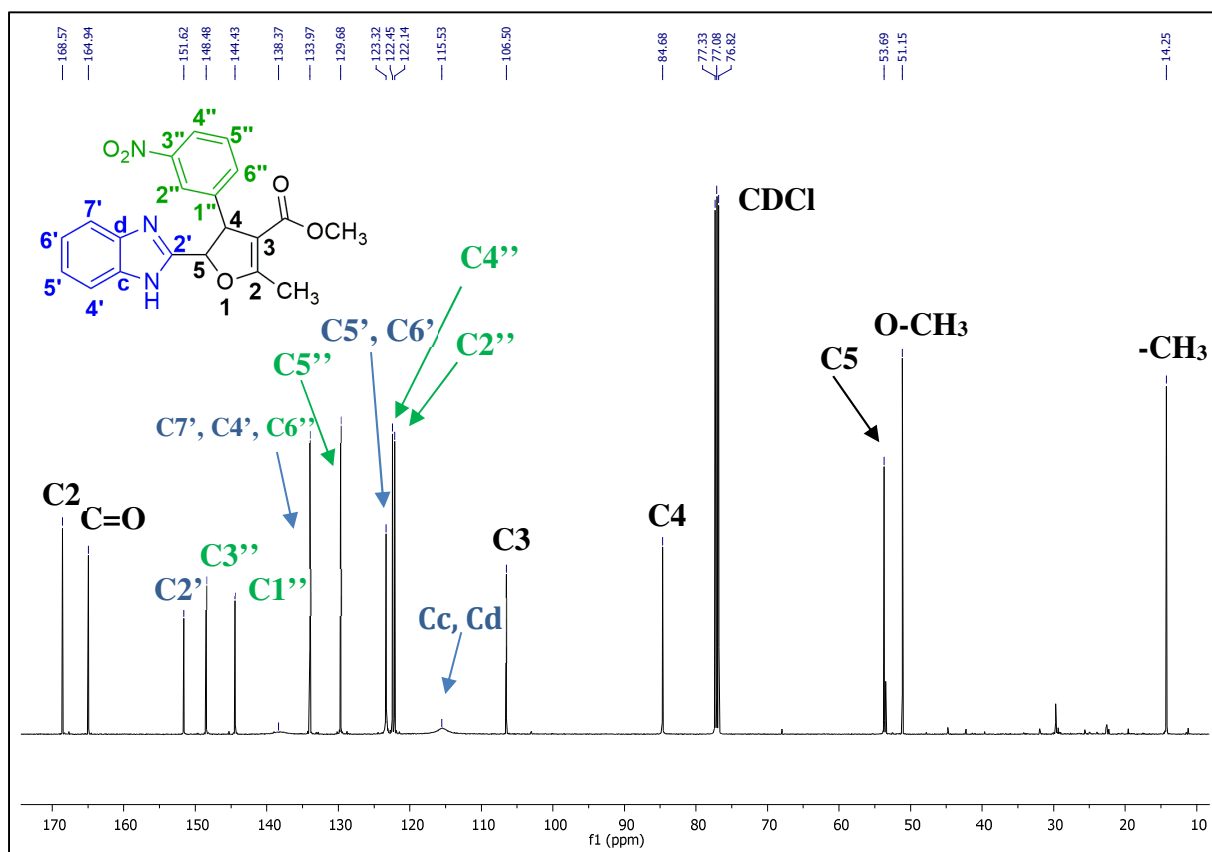
Afin de mieux comprendre la structure des composés synthétisés, le composé **13d** a été pris comme exemple et soumis à une analyse spectroscopique en deux dimensions.

Sur le spectre RMN du proton du composé **13d** (Figure 36), on peut distinguer les signaux correspondants aux protons du noyau dihydrofurane. Le premier signale apparaît sous forme d'un doublet à 5.71 ppm (1H,  $J = 5.0$  Hz) tandis que le deuxième apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H dans l'intervalle [5.08-5.05] ppm. Le méthyle du groupement ester résonne à 3.51 ppm sous forme de singulet et le méthyle porté par le noyau dihydrofurane résonne à 2.33 ppm (s, 3H). Les protons aromatiques des deux noyaux nitrophényle et benzimidazole résonnent dans la région caractéristique des protons aromatiques dans l'intervalle [8.08-7.25] ppm.

Le spectre COSY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (figure 37) a été effectué et analysé. Les taches de corrélation H-H nous ont permis d'attribuer les différents protons aromatiques de ce composé. Ainsi le signal à 8.12 ppm sous forme d'un singulet large d'intégration 1H est attribué au proton H2'', le multiplet entre 8.08-8.05 ppm est assigné au proton H4''. Ensuite le proton H6'' du noyau 3-NO<sub>2</sub> phényle et les deux protons H4' et H7' du noyau benzimidazole résonnent sous forme d'un multiplet d'intégration 3H entre 7.65-7.56 ppm. Le proton H5'' apparaît sous forme d'un triplet à 7.42 ppm avec une constante de couplage  $J = 7.9$  Hz. Enfin le multiplet entre 7.31-7.25 ppm est attribué aux deux protons H5' et H6' du noyau benzimidazole. On remarque aussi que, en plus des taches de corrélation entre les protons H4 et H5 du noyau dihydrofurane montrant leur couplage, une tache de corrélation entre le proton H5 et le CH<sub>3</sub>. Ceci nous a permis d'attribuer le multiplet entre 5.07-5.06 ppm au proton H5 et le doublet à 5.71 ppm au proton H4 ( $J = 5.0$  Hz). Cette constante de couplage correspond à un couplage vicinale trans des deux protons méthines.

Figure 36 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **13d**.Figure 37 : Spectre RMN COSY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  du composé **13d**.

Le spectre  $^{13}\text{C}$  du dérivé dihydrofurane **13d** enregistré à une fréquence de 125 MHz est présenté sur la figure 38. On peut identifier la fonction méthoxy  $\text{O}-\text{CH}_3$  à 51.1 ppm et le groupement  $\text{CH}_3$  à 14.2 ppm. L'attribution des autres atomes carbones n'a pu être possible qu'à partir du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  en  $J$  modulé ainsi que le spectre de corrélation hétéronucléaire  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC et HMBC.



**Figure 38** : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **13d**.

Le spectre de corrélation hétéronucléaire  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC révélant les couplages à faible distances, s'est avéré nécessaire pour l'attribution sans ambiguïté de tous les atomes de carbone porteurs de protons, le spectre de corrélation  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC est présenté sur la figure 39.



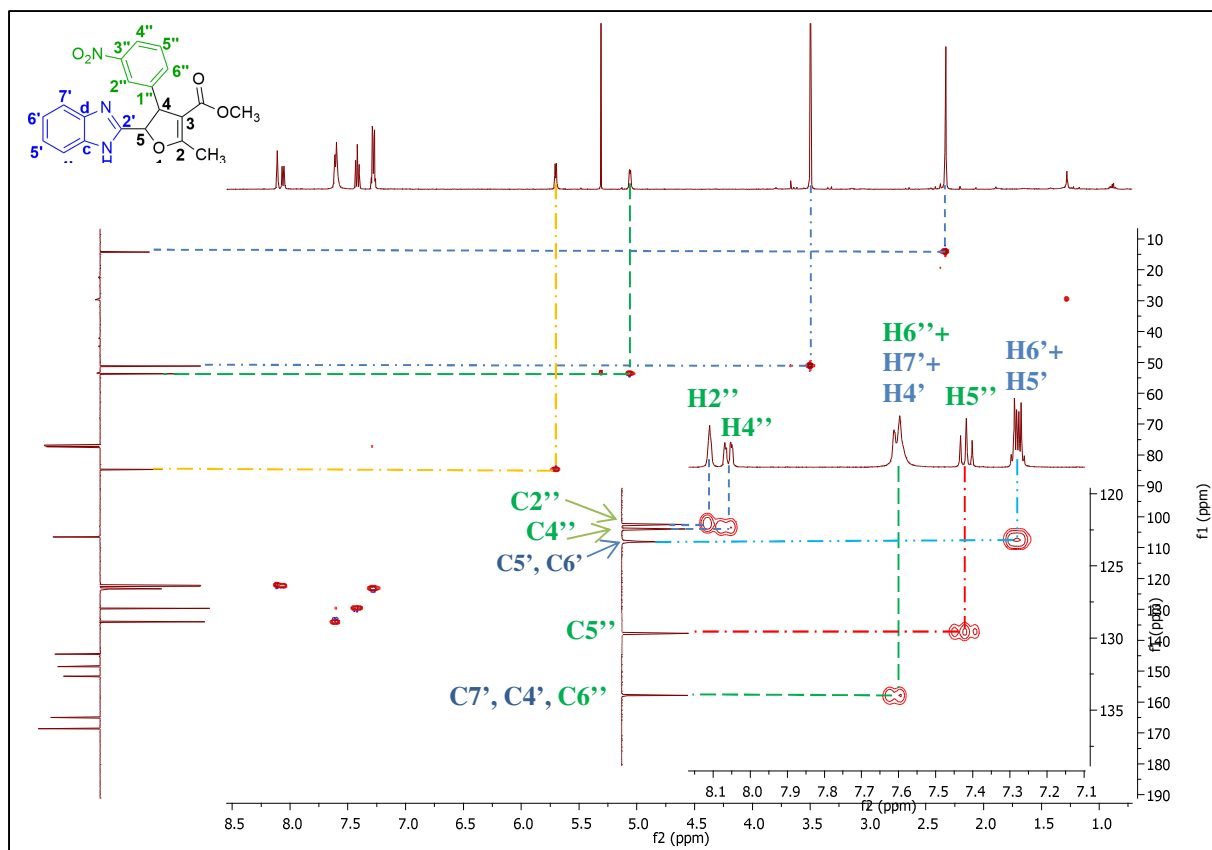
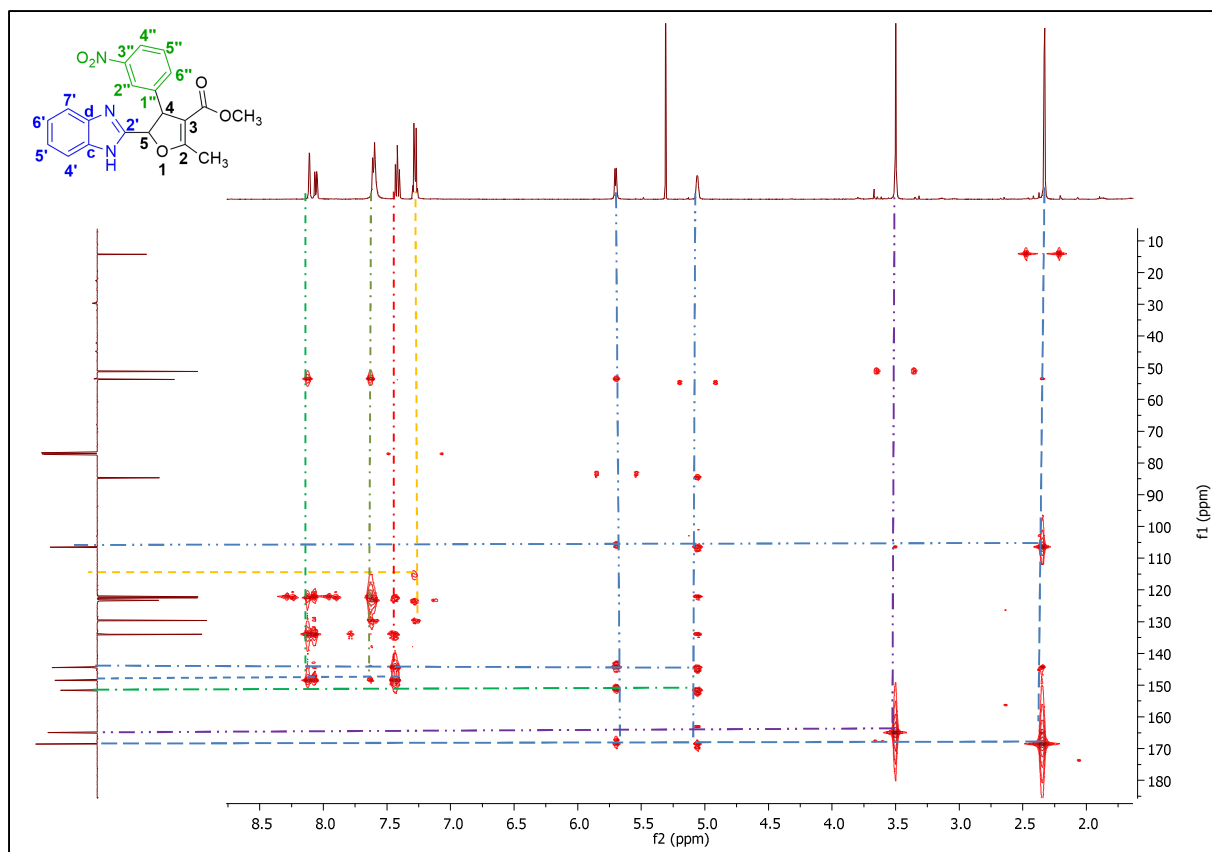


Figure 39 : Spectre HSQC du dérivé 13d.

Sur le spectre HSQC, La tache de corrélation correspondant au massif comportant les trois protons 7', 4' et 6'' montre que les trois atomes de carbone C7', C4' et C6'' résonnent à 133.9 ppm. L'atome de carbone C5'' résonne à 129.6 ppm. Les deux atomes de carbones C5' et C6' du noyau benzimidazole résonnent à 123.3 ppm, et les deux atomes de carbones C4'' et C2'' sont identifiés à 122.4 et 122.1 ppm respectivement. L'atome de carbone C4 résonne à 84.6 ppm et l'atome de carbone C5 à 53.7 ppm. Le CH<sub>3</sub> du groupement ester (O-CH<sub>3</sub>) résonne à 51.1 ppm, et l'atome de carbone du méthyle lié à la position 2 du noyau furanique apparaît à 14.2 ppm. Pour attribuer sans ambiguïté l'ensemble des carbones quaternaires, un spectre de corrélation hétéronucléaire <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C HMBC a été réalisé et présenté sur la figure 40.



**Figure 40 :** Spectre HMBC du dérivé dihydrofurane **13d**.

Le spectre de corrélation hétéronucléaire HMBC s'est avéré indispensable pour l'attribution de tous les atomes de carbones quaternaires. Sur le spectre HMBC, on peut distinguer le signal correspondant à l'atome de carbone C2 à 168.5 (tache de corrélation avec le CH<sub>3</sub>), ainsi que le signal qui correspond à la fonction (C=O) qui apparaît à 148.5 ppm (tache de corrélation avec le O-CH<sub>3</sub>). Ensuite, les signaux à 151.6, 148.5 et 144.4 ppm sont attribués respectivement aux atomes de carbones C2', C3'' et C1''. La tache de corrélation correspondant aux deux protons H5' et H6' permet d'identifier les deux atomes de carbones quaternaires Cc et Cd à 115.5 ppm (qu'on peut voir sur le spectre RMN <sup>13</sup>C effectué à 125 MHz, figure 38). Enfin la tache de corrélation (tache intense) qui correspond au groupement CH<sub>3</sub> et celle qui correspond au O-CH<sub>3</sub> confirme le déplacement du carbone C3.

Les différentes interactions  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  observé sur le spectre HMBC, sont indiquées sur la figure 41.

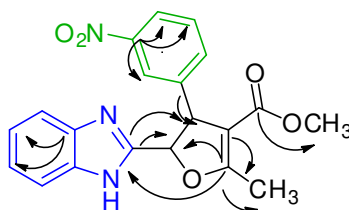


Figure 41 : Interactions  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  du dihydrofurane **13d** observées sur le spectre HMBC.

#### 4.2. Mécanisme de la réaction :

Bien que le mécanisme exact de cette réaction ne soit pas très clair, une proposition a été faite (Schéma 51). La réaction de Knoevenagel de l'acétoacétate de méthyle avec le benzaldéhyde conduit au 2-(benzylidène)-3-acétoacétate de méthyle (A) (condensat de Knoevenagel). Ce dernier subit une réaction d'addition de Michael de la part de l'ylure d'azométhine (B) formé *in situ* par déprotonation du chlorure de 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium en présence de pipéridine. L'énolate (C) est ensuite généré, et subit une O-cyclisation conduisant à un cycle à cinq chaînons, le 2,3-dihydrofurane désiré **12a**.

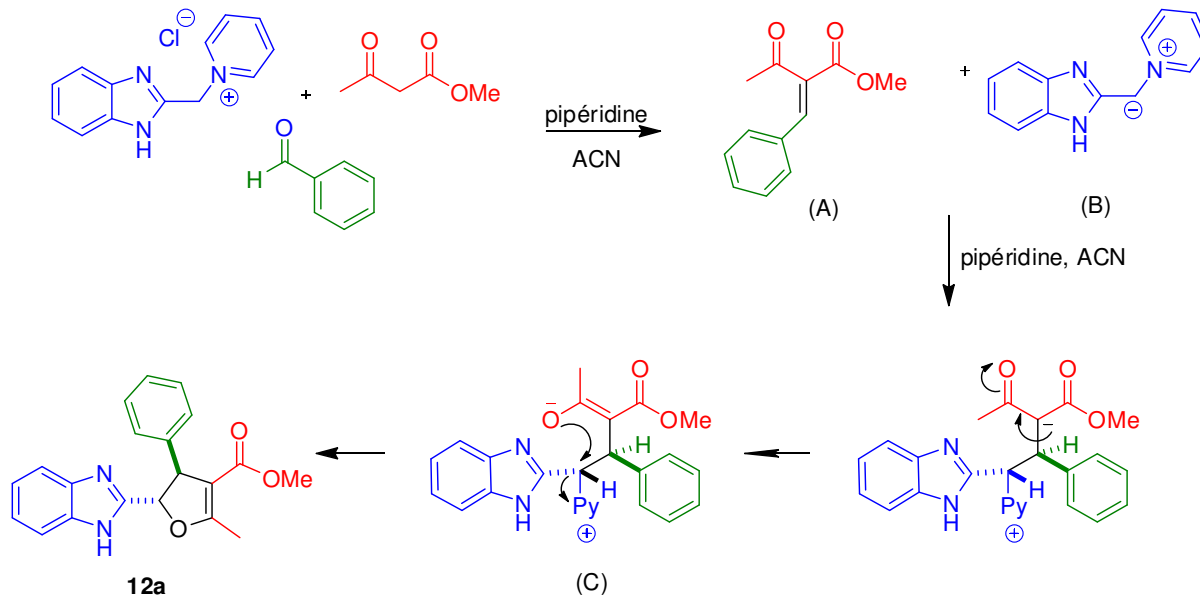


Schéma 51

Au cours de la fermeture du cycle à cinq chaînons **12a**, les deux groupements encombrants voisins (benzaldéhyde et benzimidazole) sont positionnés préférentiellement de manière trans afin d'éviter la gêne stérique. Un seul diastéréoisomère est ainsi formé.

### 4.3. Séparation énantiomérique :

Les dérivés benzimidazole/ dihydrofuranes synthétisés sont obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère possédant deux atomes de carbone asymétriques (C4 et C5) mais de configuration absolue inconnue. Ils sont obtenus sous forme racémique. En vue de tests biologiques il est important d'avoir des composés optiquement purs. La séparation des deux énantiomères des deux composés **13b** et **14a** a été ainsi entreprise par chromatographie sur support chirale, on donne l'exemple de la séparation du composé **14a**.

La séparation a été faite sur un appareil de chromatographie HPLC semi préparative en utilisant une colonne chirale de type i-cellulose (250mm x 10cm). Les conditions optimales trouvées sont : éluant mélange eau/acétonitrile (60:40) ; débit 7.1 mL / min.

Le composé racémique **14a** (10 nmol) a été injecté et sa séparation suivie par l'absorbance UV (275 nm). Dans ces conditions opératoires, le temps de rétention pour l'énantiomère (d) (pic A) était de 12.2 min et celui pour l'énantiomère (l) (pic B) était de 14.5 min (Figure 42).

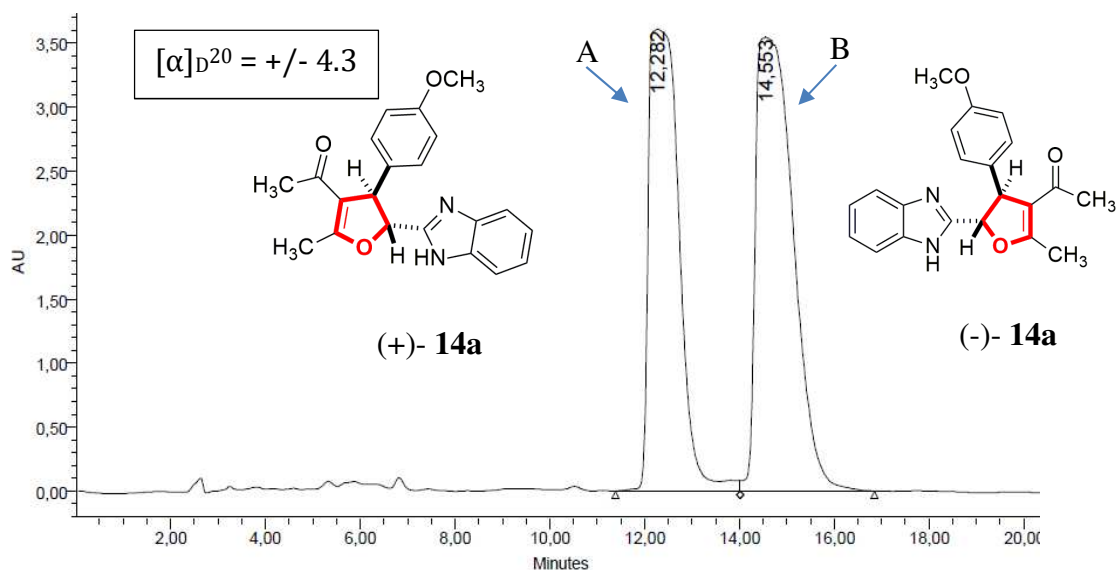


Figure 42 : HPLC préparative chirale du composé ( $\pm$ ) **14a**.

### 5. Conclusion :

Cette partie a été consacrée à la synthèse des dérivés 2,3-dihydrofuranes *via* une réaction multicomposants à partir des ylures de pyridinium. D'après les résultats obtenus nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Le rendement de la réaction multicomposants varie entre 25 % et 71% selon les réactifs utilisés (composés 1,3-dicarbonylés et dérivés du benzaldéhyde).

- On note que, dans la majorité des cas, les rendements de la réaction augmentent selon l'ordre des benzaldéhydes substitués suivant : 4-Cl  $\geq$  4-NO<sub>2</sub>  $\geq$  4-OMe  $\geq$  4-H.
  - Nous avons aussi remarqué que les rendements sont liés à la nature des dérivés dicarboxylés utilisés et suit l'ordre suivant : pentadione  $\geq$  acétoacétate de méthyle  $\geq$  acétoacétate d'éthyle.
- Tous les dérivés 2,3-dihydrofurane obtenus sont exclusivement des dérivés trans, ceci a été confirmé par l'analyse RMN mono et bidimensionnelle.
- Les produits 2,3-dihydrofuranes synthétisés sont obtenus en tant que mélange racémique d'un seul diastéréoisomère. L'obtention de chaque énantiomère pur a pu être effectuée par HPLC semi préparative chirale dans le cas du composé **14a**.

---

**CHAPITRE 3 :**  
Valorisation biologique

---

## 1. Introduction :

La recherche de nouvelles molécules à activité thérapeutique potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente de la chimie médicinale. En effet, ces dernières années la découverte de nouveaux composés hétérocycliques hybrides avec un double mode d'action pour créer de nouveaux médicaments efficaces a fait l'objet de plusieurs brevets et publications. Les molécules hybrides sont définies comme des entités chimiques avec deux ou plusieurs domaines structuraux ayant différentes fonctions biologiques et une double activité, ce qui indique qu'une molécule hybride peut agir comme deux pharmacophores distincts.<sup>83</sup>

Au centre d'un design bio-inspiré et parmi les entités hétérocycliques répertoriées, les molécules hybrides comportant principalement des hétérocycles azotés et/ou oxygénés. Les dérivés comportant le motif imidazole, benzimidazole, indolizine et les 2,3-dihydrofuranes constituent des classes de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée. On cite quelques exemples de ces composés décrit pour leur potentiel antituberculeux<sup>84,85</sup>, anti leishmanien<sup>86,87,88</sup> et antioxydant<sup>89,90,91</sup> dans la figure ci-dessous :

---

<sup>83</sup> Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 69.

<sup>84</sup> Olaru, A. M.; Vasilache, V.; Danac, R.; Mangalagiu, I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, 32, 1291.

<sup>85</sup> Yadav, S.; Narasimhan, B.; Lim, S. M.; Ramasamy, K.; Vasudevan, M.; Shah, S. A. A.; Mathur, A. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* **2018**, 5, 100.

<sup>86</sup> Tonelli, M.; Gabriele, E.; Piazza, F.; Basilico, N.; Parapini, S.; Tasso, B.; Loddo, R.; Sparatore, F.; Sparatore, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 210.

<sup>87</sup> Oh, S. Kim, S.; Kong, S.; Yang, G.; Lee, N.; Han, D.; Goo, J.; Siqueira-Neto J. L.; Freitas-Junior, L.H.; Song, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 395.

<sup>88</sup> Jaisankar, P.; Pal, B.; Manna, R. K.; Pradhan, P. K.; Medda, S.; Basu, M. K.; Giri, V. S. *Arkivoc*, **2003**, 9, 150.

<sup>89</sup> Özil, M.; Parlak, C.; Baltas, N. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 468.

<sup>90</sup> Østby, O.; Dalhus, B.; Gundersen, L.; Rise, F.; Bast, A.; Haenen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3763.

<sup>91</sup> Baharfar, R.; Azimi, R.; Asdollahpour, Z.; Bagheri, H. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 859.

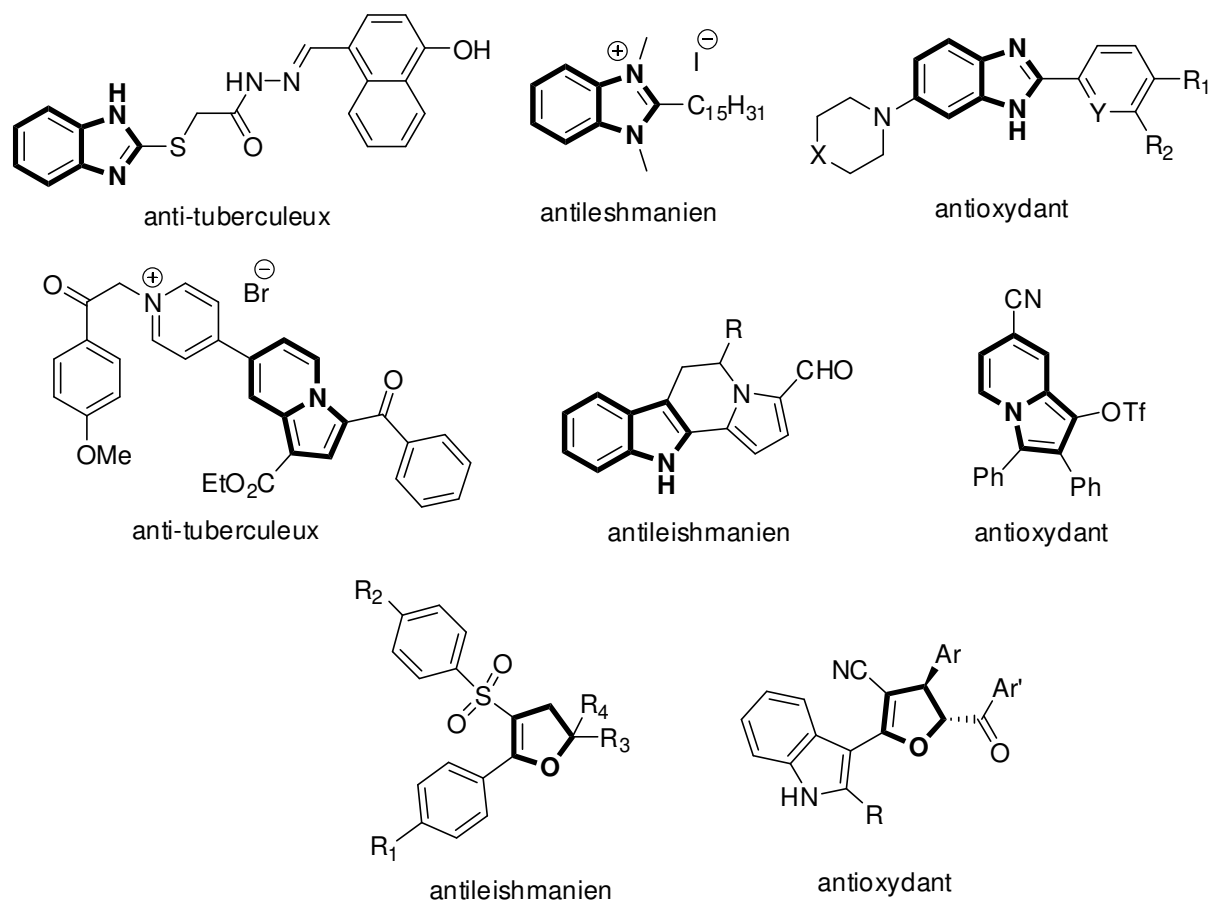


Figure 43

De ce fait, nous avons envisagé d'étudier l'activité de certains de nos composés hybrides, constitués essentiellement de pharmacophores potentiels : le benzimidazole, le nitrobenzimidazole, l'indolizine et le 2,3-dihydrofurane, vis-à-vis des deux bactéries *M. Tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv et *Burkholderia cepacia* K56-2L, et sur le parasite *L. donnovani* LV9 ainsi que leur pouvoir antioxydant (test DPPH).

Dans cette partie consacrée à la valorisation biologique, nous commençons par donner quelques définitions des pathologies étudiées, suivie d'une discussion des résultats des tests biologiques effectués sur certains de nos composés.



## 2. Evaluation de l'activité antimicrobienne :

### 2.1. *Mycobacterium tuberculosis* :

Le genre *Mycobacterium*, seul genre appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae* dans l'ordre des Actinomycétales, est composé de plus de 90 espèces mycobactériennes. Ce sont des bactéries pathogènes intracellulaires à Gram positif, aérobies, acido-alcool-résistantes.

Les mycobactéries à l'origine de la tuberculose sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*<sup>92</sup>. La tuberculose pulmonaire (la plus répandue) est presque toujours due à *M. tuberculosis*. La contamination est essentiellement interhumaine, par voie aérienne, à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge)<sup>93</sup>.

#### 2.1.1. La maladie : La tuberculose

La tuberculose<sup>94</sup> est l'une des dix principales causes de décès dans le monde par rapport aux autres maladies infectieuses telles que le paludisme ou toutes les autres maladies tropicales et ce malgré l'existence d'un vaccin et d'antibiotiques. En effet, l'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté, soit près de deux milliards de personnes, la plupart vivant dans les pays en voie de développement<sup>95</sup>.

Le seul moyen préventif actuellement disponible pour lutter contre la tuberculose est le BCG, étant un vaccin paradoxal dans la mesure où il se trouve être à la fois le plus répandu au niveau mondial et celui dont l'efficacité est la plus controversée. Son mode d'action dans la prévention des infections à mycobactéries essentiellement la tuberculeuse, reste l'un des plus mal connus.<sup>96</sup> Malgré l'existence de traitements antibiotiques contre cette maladie, on assiste à une recrudescence des cas de tuberculose depuis une quinzaine d'années. Face à cette situation, l'OMS a décrété la tuberculose comme priorité de santé publique à l'échelle mondiale. La résurgence de la tuberculose est étroitement liée à l'émergence de souches multirésistantes (MDR-TB) et ultrarésistantes (XDR-TB) aux antibiotiques.

<sup>92</sup> Gordon, S. V.; Parish, T. *Microbiology*, **2018**, 164, 437.

<sup>93</sup> Desenclos, J. C. *Med. Mal. Infect.* **2008**, 38, 449-451.

<sup>94</sup> World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report **2017**. Repéré à : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516\\_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1)

<sup>95</sup> World Health Organization (WHO), Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde **2017**, Repéré à : [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_fr.pdf)

<sup>96</sup> Davenne, T.; McShane, H. *Expert Rev. of Vaccines*, **2016**, 8, 1009.

## 2.2. *Burkholderia cepacia* :

*Burkholderia cepacia* est l'une des espèces les plus virulentes du complexe *Burkholderia cepacia* (Bcc), un groupe de bactéries d'au moins 17 espèces étroitement apparentées qui sont apparues au début des années 1980. Elles sont présentes dans divers milieux naturels. Elles ont été isolées du sol, d'eau, des plantes, de la rhizosphère et chez les animaux, y compris les humains<sup>97</sup>. Les Bcc sont des bactéries pathogènes opportunistes responsable d'infection importante chez les patients souffrant de fibrose kystique ou de maladie granulomateuse chronique, aux patients dont le système immunitaire est débilitant et causent des infections pulmonaires fatales pour les patients atteints de mucoviscidose connues sous le nom syndrome *cepacia*<sup>98</sup>.

La résistance intrinsèque de ces bactéries et spécialement *B. cepacia* et *B. multivorans* à la majorité des antibiotiques disponibles cliniquement<sup>99</sup> et au syndrome *cepacia*, cause des taux accrus de mortalité chez les patients infectés. C'est pour cela que la recherche de nouveaux antimicrobiens efficaces sur *B. cepacia* reste un objectif majeur<sup>100</sup>.

## 2.3. Evaluation Biologique :

L'ensemble des tests d'activité sur *M. tuberculosis* et sur *Burkholderia cepacia* a été réalisé par l'équipe dirigée par le Dr Maria Rosalia Pasca au département de Biologie et Biotechnologie "Lazzaro Spallanzani" à l'université de Pavie, Italie.

### 2.3.1. Principe du test d'évaluation sur *M. tuberculosis* :

La sensibilité de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv aux différentes molécules est testée en déterminant la concentration minimale inhibitrice ou CMI, déterminée comme la plus faible concentration qui inhibe 100% de la croissance bactérienne. Cette sensibilité est évaluée par l'utilisation d'un test colorimétrique basé sur la capacité qu'ont les cellules vivantes à métaboliser, par réduction, le MTT<sup>101,102</sup> (bromure de [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium], Sigma) pour former des cristaux de formazan (Schéma 52).

<sup>97</sup> Tsang, J. S. H. *Adv. Appl. Microbiol.* **2004**, 54, 71.

<sup>98</sup> Ramos, C. G.; Sousa, S. A.; Grilo A. M.; Eberl, L.; Leitão, J. H. *Microb. Pathog.* **2010**, 48, 168.

<sup>99</sup> Leitão, J. H.; Sousa, S. A.; Cunha, M. V.; Salgado, M. J.; Melo-Cristino, J.; Barreto, M. C.; Sa-Correia, I. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, 27, 1101.

<sup>100</sup> Scoffone, V. C.; Chiarelli, L. R.; Trespidi, G.; Mentasti, M.; Riccardi, G.; Buroni, S. *Front. Microbiol.* **2017**, 8, 1592.

<sup>101</sup> Getahun, A.; Abraham, A.; Alemayehu, S.; Solomon, G.; Bekele, F.; Dawit, W.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 42, 871.

<sup>102</sup> Robert, N. M.; Genet, T.; Getahun, A.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, 36, 1214.

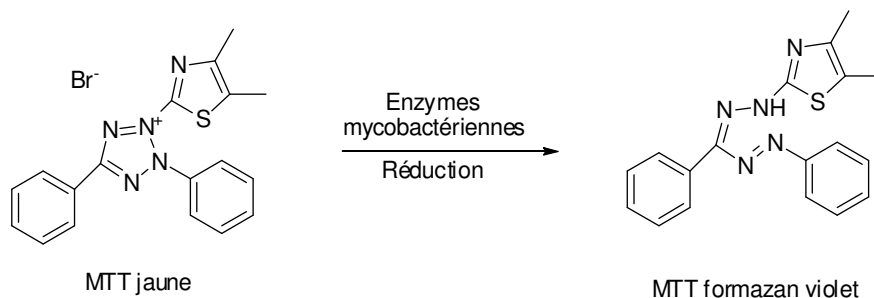


Schéma 52

Le sel de tétrazolium (MTT) de couleur jaune, se réduit en présence de bactéries de *M. tuberculosis* développées. Cette réduction induit un changement de couleur, dû à la formation du formazan (violet). Par contre si la croissance des bactéries est complètement inhibée par un de nos composés, la réduction ne peut plus avoir lieu et la solution reste jaune. Une lecture de la densité optique (DO) à 570 nm permet d'observer la formation du MTT formazan.

### 2.3.2. Principe du test d'évaluation sur *Burkholderia cepacia* K56-2L :

L'efficacité des composés indoliziniques sélectionnés contre les isolats cliniques de *B. cepacia* K56-2L (gram négatif), a été évaluée en déterminant les CMI. Cette efficacité est évaluée par l'utilisation du test colorimétrique Alamar blue basé sur l'oxydoréduction de la résazurine (7-hydroxy-3*H*-phénoxazin-3-one). En effet, les cellules vivantes ont la capacité à métaboliser par réduction la résazurine qui est de couleur bleu pour former la résorufine qui est de couleur rose (Schéma 53). Ainsi un changement de couleur du bleu au rose indique la croissance des bactéries.

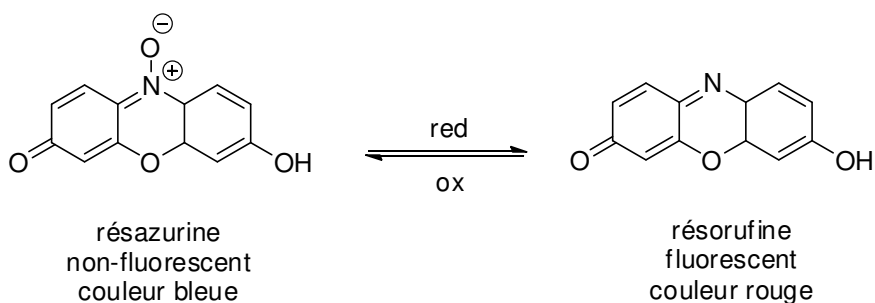
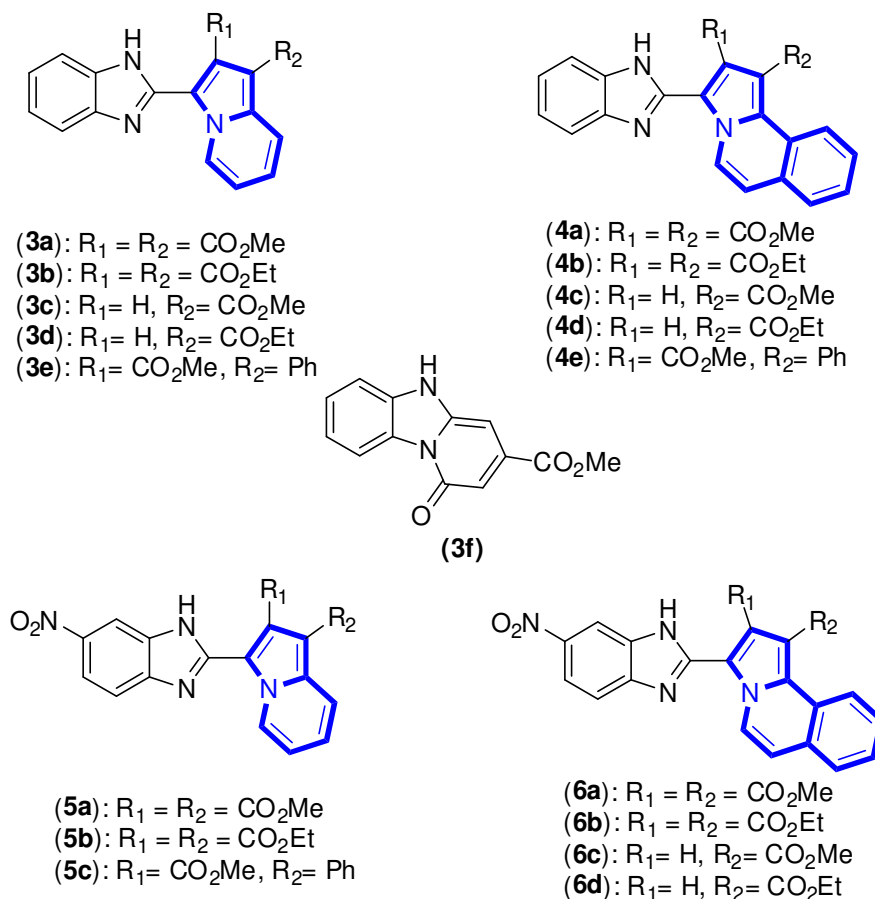


Schéma 53

### 2.4. Résultats et discussion :

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de quelques dérivés hybrides précédemment préparés (Figure 44) vis-à-vis les deux bactéries *M. Tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv et *Burkholderia cepacia* K56-2L (gram négatif) a été effectuée.

Les résultats des tests sur *M. Tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv<sup>103 115</sup> ont été analysés par comparaison avec l'activité antimycobactérienne de l'isoniazide (INH) dont la CMI est de 0,05 µg/mL et les résultats des tests sur *Burkholderia cepacia* K56-2L ont été analysés par comparaison avec l'activité antimycobactérienne du ciprofloxacine (CIP) dont la CMI est de 4 µg/mL et sont regroupés dans le tableau 31.



**Figure 44** : Composés évalués pour leur activité antimicrobienne.

<sup>103</sup> Sullivan, T. J.; Truglio, J. J.; Boyne, M. E.; Novichenock, P.; Zhang, X. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 43.

**Tableau 31** : Résultats des tests sur *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv et *Burkholderia cepacia* K56-2 des dérivés hybrides benzimidazole/indolizines

Composés	<i>M. Tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv CMI [µg/mL]	<i>Burkholderia cepacia</i> K56-2 CMI [µg/mL]
<b>3a</b>	>20	>256
<b>3b</b>	>20	>256
<b>3c</b>	>20	>256
<b>3d</b>	>20	>256
<b>3e</b>	>20	>256
<b>4a<sub>1</sub></b>	>20	>256
<b>4b<sub>1</sub></b>	>20	>256
<b>4c</b>	<b>20</b>	>256
<b>4d</b>	<b>10</b>	>256
<b>4e</b>	>20	>256
<b>3f</b>	>20	>256
<b>5a</b>	>20	>256
<b>5b</b>	>20	>256
<b>5c</b>	>20	>256
<b>6a</b>	>20	>256
<b>6b</b>	>20	>256
<b>6c</b>	>20	>256
<b>6d</b>	>20	>256
	<b>INH = 0.05</b>	<b>CIP = 4</b>

L'analyse des résultats des tests antimicrobiens sur *M. tuberculosis* montre que parmi les composés testés **3a** à **6d**, les meilleurs CMI sont obtenues avec les dérivés hybrides benzimidazole/benzindolizine, avec une CMI de 10 µg/mL lorsque l'indolizine est substitué par un ester éthylique en position 1 (composé **4d**) et une CMI de 20 µg/mL lorsque l'indolizine est substituée avec un ester méthylique en position 1 (composé **4c**). Cependant le reste des composés présentent des CMI supérieures à 20 µg/mL.

En ce qui concerne les résultats des tests antimicrobiens sur *B. cepacia* K56-2, tous les composés testés se sont avérés inactifs avec des CMI supérieures à 256 µg/mL.

### 3. Evaluation de l'activité antiparasitaire :

#### 3.1. *Leishmania donovani* :

D'une façon générale, les parasites sont des organismes qui vivent ou se développent au sein d'un organisme hôte. Pour survivre : ils s'y nourrissent et s'y reproduisent, ce qui peut créer des infections plus ou moins graves allant d'une simple lésion cutanée jusqu'à la dégradation importante de l'organisme et le décès.

*Leishmania donovani* est une espèce de parasites intracellulaires appartenant au genre *Leishmania*, un groupe de kinétoplastides hémoflagellés. Responsable de la leishmaniose viscérale ou kala-azar, la forme la plus grave de leishmaniose <sup>104</sup>.

*Leishmania donovani* est un parasite du sang humain, Il infecte le système des phagocytes mononucléaires, y compris la rate, le foie et la moelle osseuse. Le parasite est capable de survivre sous deux formes différentes ; en tant que promastigote mobile chez le vecteur (phlébotome femelle) et un amastigote intracellulaire non mobile chez l'hôte mammifère.<sup>105</sup>

##### 3.1.1. La maladie : Leishmaniose

Les leishmanioses sont des maladies infectieuses chroniques provoquées par des parasites protozoaires, plus de 20 espèces différentes du genre *Leishmania*, qui sont transmis à l'homme par la piqûre de phlébotomes femelles infectés (dont 98 espèces sont vecteurs de la maladie). Il existe 4 formes principales de la maladie, la leishmaniose viscérale (LV, aussi connue sous le nom de kala-azar), la leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA), la leishmaniose cutanée (LC) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM)<sup>106</sup>. La leishmaniose cutanée est la forme la plus fréquente de la maladie, mais la leishmaniose viscérale est la plus grave, presque toujours mortelle en l'absence de traitement. En outre, la leishmaniose peut être anthroponosique ou zoonotique, selon que l'homme ou l'animal constitue le réservoir naturel du parasite<sup>104</sup>.

Cette maladie fait partie des six maladies parasitaires majeurs présentes dans le monde, selon les estimations (OMS 2017), de 50 000 à 90 000 nouveaux cas de LV surviennent chaque année. Cette parasitose préoccupe de plus en plus les organisations internationales de santé étant donné son expansion régulière due au réchauffement climatique et au déplacement des

---

<sup>104</sup> Banuls, A. L.; Hide, M.; Prugnolle, F. *Adv. Parasitol.* **2007**, 64, 1.

<sup>105</sup> World Health Organization (WHO), *Weekly Epidemiological Record*, **2017**, 92, 557. Repéré à : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf?sequence=1>

<sup>106</sup> Vijayakumar, S.; Das, P. *Acta Tropica*, **2018**, 181, 95.

populations, mais également à cause l'augmentation de la résistance des parasites aux traitements disponible<sup>107</sup>.

De nombreux médicaments utilisés aujourd'hui, présentent des effets secondaires non négligeables et très inconfortables, le développement de nouvelles molécules efficaces et sélectives est devenu ainsi un objectif principal de la recherche en synthèse organique<sup>108</sup>.

### 3.2. Evaluation biologique :

L'ensemble des tests antiparasitaires sur *Leishmania donovani* LV9 a été réalisé au sein du laboratoire du Pr Philippe Loiseau (Chimiothérapie Antiparasitaire), BioCIS, Faculté de Pharmacie, de l'université Paris-Sud, France.

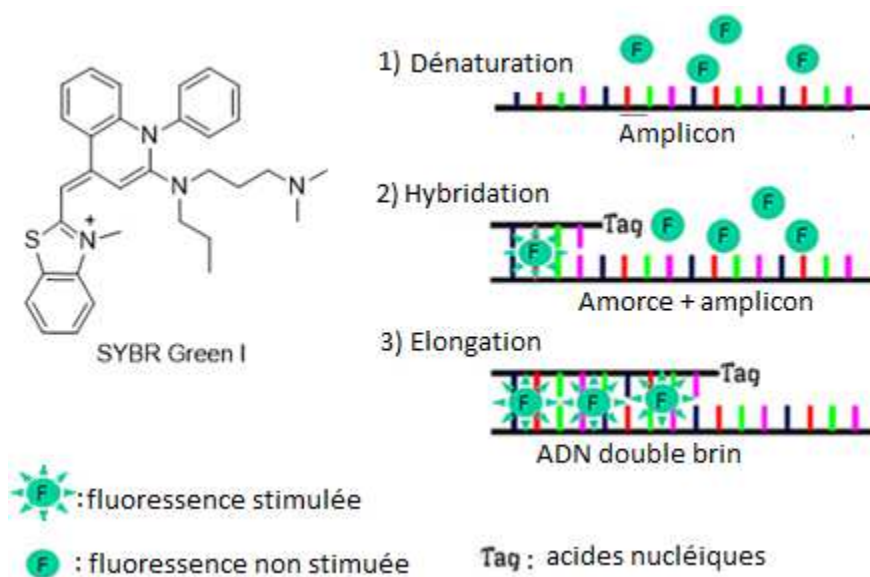
#### 3.2.1. Principe du test d'évaluation :

La sensibilité de *Leishmania donovani* LV9 aux différentes molécules est testée en déterminant les concentrations minimales nécessaires pour inhiber 50% de la croissance parasitaire (IC<sub>50</sub>). Cette sensibilité est évaluée par l'utilisation d'un test colorimétrique SYBR Green I. basée sur la capacité des molécules du colorant SYBR Green I de se lier aux acides nucléiques de l'ADN double brin du parasite et d'émettre une fluorescence. En effet, une fois fixés, ils deviennent de très bons fluorophores. Ainsi, le complexe ADN double brin/SYBR green I absorbe la lumière bleue ( $\lambda_{\text{max}} = 497 \text{ nm}$ ) et émet de la lumière verte ( $\lambda_{\text{max}} = 520 \text{ nm}$ ). L'émission de fluorescence est mesurée par un système de lecture intégré à l'appareil de PCR en temps réel qui permet de suivre l'augmentation de la quantité d'ADN amplifié durant le test. Une augmentation de la fluorescence est associée à la quantité de colorant se fixant à l'ADN double brin du parasite naissant<sup>109</sup> (Figure 45).

<sup>107</sup> Mohapatra, S. *Trop. Parasitol.* **2014**, 4, 4.

<sup>108</sup> (a) : Singh, N.; Mishra, B. B.; Bajpai, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 18. (b) : Cheuka, P. M.; Mayoka, G.; Mutai, P.; Chibale, K. *Molecules*, **2017**, 22, 58. (c) : De Monte, C.; Bizzarri, B.; Gidaro, M. C.; Carradori, S.; Mollica, A.; Luisi, G.; Granese, A.; Alcaro, S.; Costa, G.; Basílico, N.; Parapini, S.; Scaltrito, M. M.; Masia, C.; Sisto, F. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 1027. (d) : Balaraman, K.; Vieira, N. C.; Moussa F.; Vacus, J.; Cojean, S.; Pomel, S.; Bories, C.; Figadère, B.; Kesavane V.; Loiseau, P. M. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, 76, 127.

<sup>109</sup> Poitras, E.; Houde, A. *Rev. Biol. Biotech.* **2002**, 2, 2.



**Figure 45** : Principe de fonctionnement du test SYBR Green I.

### 3.3. Résultats et discussion :

L'évaluation de l'activité antiparasitaire de certain de nos composés synthétisés : les dérivés hybrides benzimidazole/2,3-dihydrofurane et quelques dérivés benzimidazole /indolizine (Figure 46) vis-à-vis le parasite *Leishmania donovani* LV9 a été effectuée. Les résultats des tests ont été analysés par comparaison avec l'activité antiparasitaire du médicament Miltefosine (HePC) dont l'IC<sub>50</sub> est de 1.04 ± 0.25 μM, et sont représentés dans les tableaux 32 et 33.



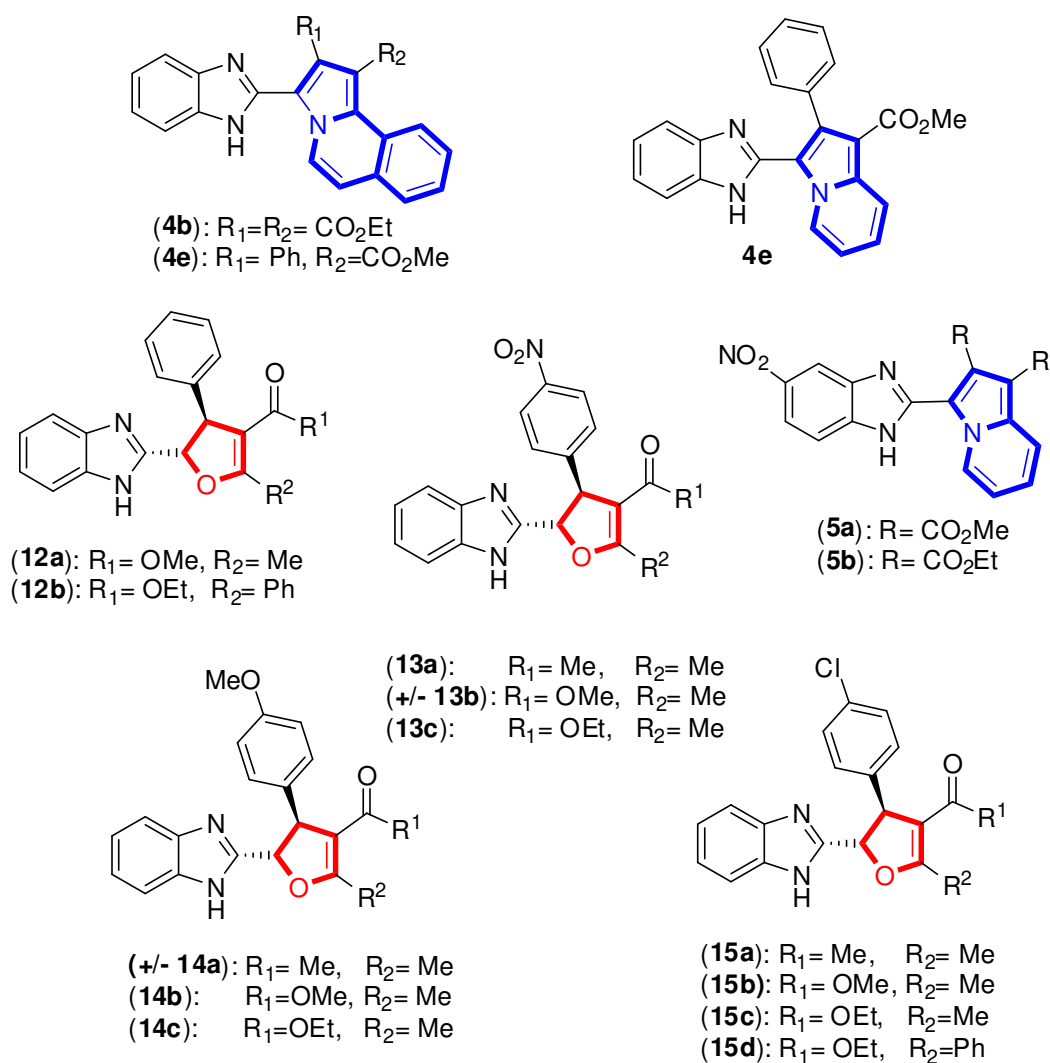


Figure 46 : Composés testés sur *L. donovani* LV9.

Tableau 32 : Résultats des tests sur *L. donovani* LV9 des dérivés hybrides benzimidazole/dihydrofurane.

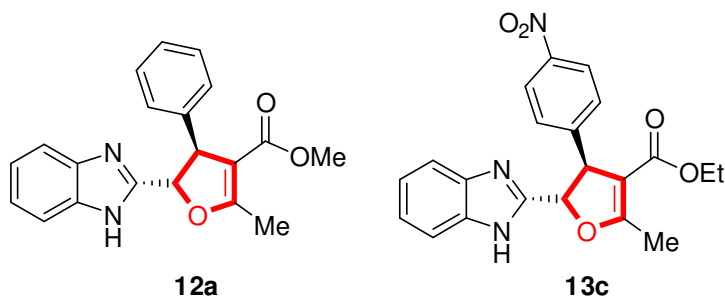
Composés	IC <sub>50</sub> ±SD µM
12a	3.30 ± 0.78
12b	>100
13a	34.01 ± 1.55
(+)13b	73.06 ± 9.39
(-)13b	51.57 ± 1.08
13c	6.64 ± 0.86
(+)14a	88.27 ± 9.46
(-)14a	>100

<b>14b</b>	38.56 ± 3.50
<b>14c</b>	23.40 ± 4.07
<b>15a</b>	>100
<b>15b</b>	>100
<b>15c</b>	28.85 ± 4.02
<b>15d</b>	>100
<b>HePC</b>	<b>1.04±0.25</b>

**Tableau 33** : Résultats des tests sur *L. donovani* LV9 des dérivés hybrides benzimidazole/indolizine :

Composés	IC <sub>50</sub> ±SD µM
<b>3e</b>	>100
<b>4b</b>	23.60 ± 2.28
<b>4e</b>	>100
<b>5a</b>	>100
<b>5b</b>	27.68 ± 4.4
<b>HePC</b>	<b>1.04±0.25</b>

L'analyse des résultats montre que parmi les 12 dérivés hybrides Benzimidazole/dihydrofurane, deux dérivés (**12a** et **13c**) ont présenté une activité intéressante sur les amastigotes intramacrophages et proches de celle de la miltéfosine. Ainsi pour le composé **12a** nous obtenons une valeur d'IC<sub>50</sub> de **3.30 ± 0.78 µM** et pour le composé **13c** la valeur d'IC<sub>50</sub> est de **6.64 ± 0.86 µM** (Figure 47). Il est à noter qu'à ces concentrations aucune cytotoxicité n'a été observée sur la morphologie des macrophages.



**Figure 47**

Les tests sur la série des composés hybrides benzimidazole/indolizine, ont montré que les composés ont une faible activité sur *L. donovani* avec des IC<sub>50</sub> entre 21 µM et 27 µM, par ailleurs le reste des composés se sont avéré inactifs contre la *L. donovani* avec des IC<sub>50</sub> >100 µM.

#### 4. Evaluation *in-vitro* de l'activité antioxydante :

##### 4.1 Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif est une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés dû à un déséquilibre antioxydants/prooxydants, ce dernier est causé par la surproduction de composés prooxydants (espèces réactives d'oxygène) ou par déficit en substances antioxydantes.

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de leur évolution. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes<sup>110</sup>, le stress oxydant sera la principale cause de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire, vieillissement accéléré. Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tel le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires.<sup>111</sup>

##### 4.1.1. Les radicaux libres en biologie : les espèces réactives de l'oxygène (ROS) :

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant), soit en céder un (agissant alors comme un réducteur).

Parmi les espèces radicalaires susceptible de se former dans les cellules : les espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species*, ROS), ce sont des entités chimiques très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés. Il peut s'agir par exemple d'espèces radicalaires de l'oxygène tel que le radical superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), le radical hydroxyle

<sup>110</sup> Favier, A. *L'Act. Chim.* **2003**, 108.

<sup>111</sup> Montagnier, L.; Olivier, R.; Pasquier, C.; *Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases*, Marcel Dekker, New York, 1998.

(OH<sup>•</sup>), les peroxydes (ROO<sup>•</sup>) ou les alkoxydes (RO<sup>•</sup>), produit par réduction monoélectronique d'oxygène ou d'espèces non radicalaires, comme l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou l'ozone (O<sub>3</sub>)<sup>112</sup>.

Dans l'organisme ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles à dose raisonnable. Cette production en faible quantité est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense (balance antioxydants/prooxydants équilibrée). Cependant lorsque la production devient excessive un déficit en antioxydants se crée (stress oxydant), cette situation de déséquilibre devient dommageable pour les cellules, en provoquant des lésions directes des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique.<sup>109</sup>

Ainsi, ces espèces réactives oxydées jouent un rôle important dans la pathogenèse de diverses maladies. Leur neutralisation par des antioxydants et des capteurs de radicaux libres peut atténuer leur effet. Par conséquent, les composés qui ont des activités de piégeage vers ces radicaux pourraient avoir un potentiel thérapeutique.

#### 4.2. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante :

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité antioxydante par piégeage de radicaux différents, comme les peroxydes ROO<sup>•</sup> par les méthodes ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) et TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter)<sup>113</sup>; les ions ferriques par la méthode FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter)<sup>114</sup>; ou les radicaux ABTS<sup>•</sup> (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique)<sup>115</sup>, ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH<sup>•</sup> (diphényl-picrylhydrazyle).<sup>116</sup>

<sup>112</sup> Krieger-Liszkay, A. *J. Exp. Bot.* **2005**, 411, 337.

<sup>113</sup> Ricardo da Silva, J. M.; Darmon, N.; Fernandez, Y.; Mitjavila, S. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 549.

<sup>114</sup> Benzie, I. F.; Strain, J. *Anal. Biochem.* **1996**, 239, 70.

<sup>115</sup> Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 26, 1231.

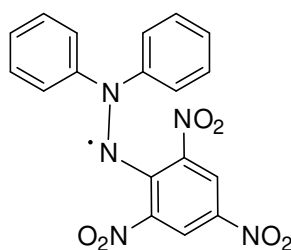
<sup>116</sup> Sharma, O. P.; Bhat, T. K. *Food chem.* **2009**, 4, 1202.

### 4.3. Evaluation biologique :

L'ensemble des tests *in vitro* de l'activité antioxydante a été réalisé au sein du laboratoire SPCMIB, PNASM de l'université Paul Sabatier, Toulouse.

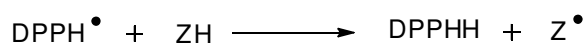
#### 4.3.1. Principe du test d'évaluation :

L'activité antioxydante de certains de nos composés a été estimée par le test DPPH basé sur la capacité des composés testés à piéger le radical. En effet, le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est caractérisé comme un radical libre stable grâce à la délocalisation de l'électron de réserve sur l'ensemble de la molécule (Figure 48), de sorte que les molécules ne se dimérisent pas, comme ce serait le cas de la plupart des autres radicaux libres. La délocalisation donne également naissance à la couleur violette profonde, caractérisée par une bande d'absorption dans une solution d'éthanol centrée à environ 517 nm<sup>117</sup>.



**Figure 48** : Le radical DPPH.

Lorsqu'une solution de DPPH est mélangée à celle d'une substance capable de donner un atome d'hydrogène (antioxydant) (ZH) (Schéma 54). La forme réduite du radical se manifeste par la perte de cette couleur violette pour arriver à une couleur jaune pâle, ainsi que la perte de son absorbance caractéristique à 517 nm.



**Schéma 54**

### 4.4. Résultats et discussion :

L'activité antioxydante de quelques sels de pyridinium ainsi que quelques dérivés hybrides benzimidazole/indolizine et benzimidazole/furane sélectionnés (Figure 49) vis-à-vis le radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par *Vijesh A.M. et coll.*, en utilisant

<sup>117</sup> Molyneux, P. *Songklanakarín J. Sci. Technol.* **2004**, 26, 211.

l'acide 3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2*H*-1-benzopyran-2-carboxylique (Trolox) comme contrôle (référence standard) pour la comparaison.

Les résultats des tests d'évaluation de l'activité anti-radicalaires *in vitro* des composés sélectionnés (pourcentages d'inhibition du radical DPPH) à 0 min, 30 min, 12 h et 24 heures, sont regroupés dans le Tableau 34. La figure 50 comporte les histogrammes de composés les plus actifs.

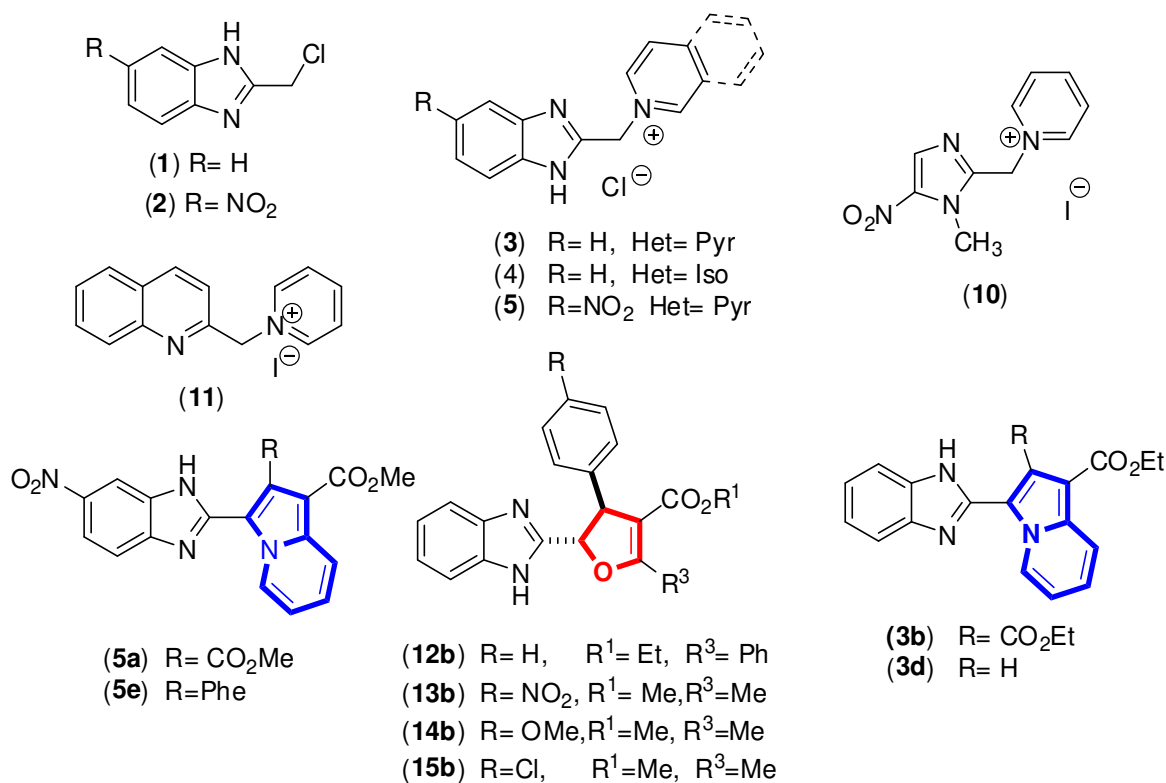
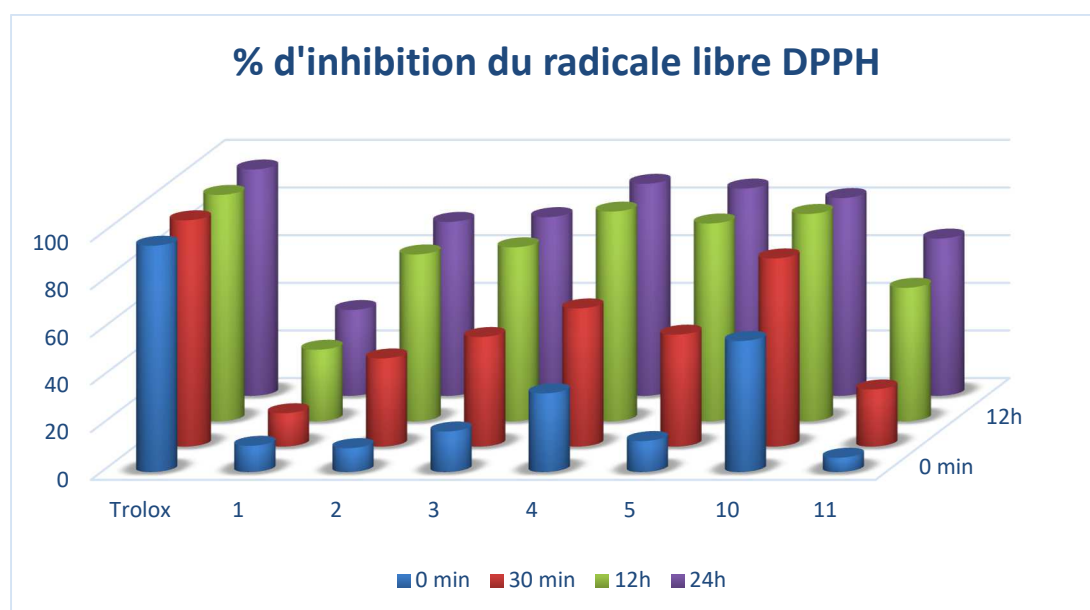


Figure 49

**Tableau 34** : Activité anti-radicalaire des composés évalués.

Composés	0 min	30 min	12 h	24 h
(1)	11.16 ± 0.04	14.49 ± 0.02	29.29 ± 0.02	35.71 ± 0.003
(2)	<b>10.05 ± 0.004</b>	<b>36.76 ± 0.002</b>	<b>69.95 ± 0.002</b>	<b>73.08 ± 0.001</b>
(3)	<b>17.04 ± 0.005</b>	<b>45.67 ± 0.004</b>	<b>72.66 ± 0.006</b>	<b>75.49 ± 0.005</b>
(4)	<b>32.88 ± 0.03</b>	<b>58.14 ± 0.08</b>	<b>87.66 ± 0.08</b>	<b>89.31 ± 0.06</b>
(5)	<b>12.64 ± 0.008</b>	<b>46.82 ± 0.02</b>	<b>83.35 ± 0.01</b>	<b>86.62 ± 0.01</b>
(10)	<b>54.56 ± 0.05</b>	<b>78.78 ± 0.01</b>	<b>87, 14 ± 0.001</b>	<b>83.20 ± 0.005</b>
(11)	<b>6.27 ± 0.01</b>	<b>24.45 ± 0.03</b>	<b>56.48 ± 0.04</b>	<b>66.16 ± 0.04</b>
(3b)	0.52 ± 0.002	0.66 ± 0.01	0.56 ± 0.001	0.44 ± 0.001
(3d)	1.46 ± 0.001	1.59 ± 0.001	1.17 ± 0.005	0.76 ± 0.006
(5a)	2.56 ± 0.02	6.52 ± 0.04	16.41 ± 0.11	19.16 ± 0.13
(5e)	3.28 ± 0.05	6.72 ± 0.06	7.12 ± 0.09	7.19 ± 0.09
(12b)	2.89 ± 0.008	2.26 ± 0.06	25.90 ± 0.02	32.77 ± 0.002
(13b)	4.35 ± 0.009	7.12 ± 0.01	11.15 ± 0.01	10.38 ± 0.001
(14b)	2.27 ± 0.002	3.44 ± 0.001	7.88 ± 0.002	8.29 ± 0.002
(15b)	0.6 ± 0.01	4.19 ± 0.002	16.34 ± 0.001	20.05 ± 0.001
<b>Trolox</b>	<b>95.83 ± 0.02</b>	<b>95.74 ± 0.02</b>	<b>95.64 ± 0.001</b>	<b>95.95 ± 0.01</b>



**Figure 50** : Pourcentages d'inhibition à 0 min, 30 min, 12 h et 24 h les plus significatifs obtenus avec les composés 1, 2, 3, 4, 5, 10 et 11.

L'analyse des résultats montre que :

- Les deux dérivés benzimidazoliques chlorés **1** et **2** testés ont montré une activité antioxydante instantanée ( $t = 0$ ) et qui évolue au cours du temps. Après 24h d'incubation on remarque un effet significatif du pourcentage d'inhibition pour le composé **1** ( $35.71 \pm 0.003 \%$ ) on notera que pendant la même durée son analogue nitré a montré une meilleure inhibition ( $73.08 \pm 0.001 \%$ ).
- Les sels de pyridinium et isoquinolèinium **3**, **4**, **5**, **10** et **11** présentent des pourcentages d'inhibition très intéressants allant de 66 à 89 %. Parmi eux les composés **4** et **5** ont montré les meilleurs résultats ( $89.31 \pm 0.06 \%$ ) et ( $86.62 \pm 0.01 \%$ ) respectivement, avec des pourcentages d'inhibition comparables à celui du Trolox.
- Le sel de pyridinium portant le motif quinoléine **11** montre un pourcentage d'inhibition intéressant ( $66.16 \pm 0.04 \%$ ) légèrement inférieur par rapport à ceux des sels portant les motifs benzimidazole et imidazole.
- Les dérivés hybrides benzimidazole/indolizine **3b** et **3d** montrent de très faibles pourcentages d'inhibition qui n'évoluent pratiquement pas au cours du temps ( $0.44 \pm 0.001 \%$  et  $0.76 \pm 0.006 \%$ ). Cependant leurs analogues nitrés montrent une petite amélioration des pourcentages d'inhibition : ( $19.16 \pm 0.13 \%$ ) pour le composé **5a** et ( $7.19 \pm 0.09 \%$ ) pour le composé **5e**.
- Les dérivés hybrides benzimidazole/dihydrofurane montrent une faible activité antioxydante, leurs pourcentages d'inhibition sont compris entre (8.29 - 32%), parmi eux le composé portant un phényle montre le meilleur pourcentage d'inhibition ( $32.77 \pm 0.002 \%$ ) à l'opposé de son analogue portant le motif 4-OMe phényle ( $8.29 \pm 0.002 \%$ ).
- La présence d'un groupement en position 4 du phényl porté par le dihydrofurane affecte l'activité antioxydante, ainsi on peut remarquer une meilleure inhibition pour les composés portant un groupement  $R = H \geq Cl \geq NO_2 \geq OMe$ .

## 5. Conclusion :

Dans cette partie réservée à l'évaluation biologique de certains de nos composés hybrides, nous avons rapporté les résultats de tests antimicrobiens sur deux souches le *M. tuberculosis* et *B. cepecia* d'une série de composés hybrides benzimidazole/indolizine. Les résultats des tests effectués montrent que seuls deux composés hybrides benzimidazole/indolizine portant la



fonction méthyle ester **4d** et la fonction éthyle ester **4c** en position 1 ont montré une activité sur *M. tuberculosis* avec des CMI entre 10 - 20  $\mu\text{g/mL}$ .

Nous avons aussi rapporté les résultats de l'évaluation de l'activité antiparasitaire de certains de nos composés sur *L. donovani*. Parmi les composés testés deux dérivés hybrides benzimidazole/dihydrofurane ont présenté une activité intéressante et proches de celle de la miltéfosine avec des valeur d' $\text{IC}_{50}$  de  $3.30 \pm 0.78 \mu\text{M}$  pour le composé **12a** et de  $6.64 \pm 0.86 \mu\text{M}$  pour le composé **13c**. Les tests sur la série des composés hybrides benzimidazole/indolizine, ont montré que les composés ont une faible activité sur *L. donovani* avec des  $\text{IC}_{50}$  entre 21  $\mu\text{M}$  et 27  $\mu\text{M}$ .

L'évaluation de l'activité antioxydante envers le radical DPPH en utilisant le Trolox comme référence a été rapportée. Parmi les composés testés les dérivés benzimidazolique chlorés ont montré une activité significative avec un pourcentage d'inhibition de 35 % pour le composé **1** et 73% pour son analogue nitré (composé **2**). Les sels de pyridinium/isoquinolèinium sont les meilleurs inhibiteurs du radical DPPH avec des pourcentages d'inhibition allant de 66% à 89%. Le composé le plus performant est le sel d'isoquinolèinium **4** avec un pourcentage d'inhibition de 89 %, Les dérivés hybrides benzimidazole/indolizine ont montré une très faible activité antioxydante (0.44 % - 0.77 %), alors que leurs homologues benzimidazole/furanes ont des activités relativement supérieures (8 % - 35 %).

---

## **Partie expérimentale**

---

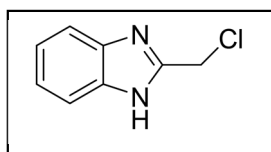
## 1. Synthèse des précurseurs d'ylure d'azométhine :

## 1.1. A partir des dérivés 2-chlorométhyl (5-nitro)benzimidazole:

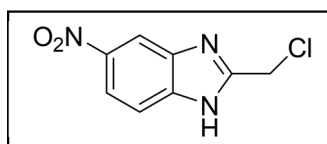
## 1.1.1. Synthèse des dérivés du 2-chlorométhyl (5-nitro) benzimidazole :

*Procédure générale :*

1 éq. du dérivé d'*o*-phénylènediamine, et 1 éq. d'acide 2-chloroacétique sont dissous dans une solution de HCl (5 N), le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 h. Une fois la réaction terminée et revenue à température ambiante un bain de glace est placé, et le mélange réactionnel est neutralisé avec l'ammoniaque jusqu'au PH neutre. Le précipité formé est alors lavé à l'eau puis filtré et séché à l'air libre.

**2-Chlorométhyl-1H-benzimidazole (1) :****Rdt** =91%.**Aspect** : Solide beige.**T. fusion** = 170°C.

Selon la procédure générale, et à partir de 3g (27.74 mmol) du *o*-phénylènediamine et 3.11 g d'acide chloroacétique (27.74 mmol) dans 24 mL de HCl (5N). 4.1 g du 2-chlorométhyl-1H-benzimidazole sont obtenus.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.90 (s, 2H).**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 149.7 (C2), 136.2 (C7a+C3a), 119.9 (C5+C6), 115.5 (C4+C7), 38.6 (CH<sub>2</sub>).**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>)**: 3853, 3433, 2939, 2630.**2-(chlorométhyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole (2) :****Rdt** = 90%.**Aspect** : solide orange.**T. fusion** = 214°C.

Selon la procédure générale, et à partir de 1g du 4-nitrobenzène-1,2-diamine (6.48 mmol) et 0.61g d'acide chloroacétique (6.48mmol), dans 8 mL de HCl (5N), 2.7g du 2-(chlorométhyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole sont obtenus.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :**  $\delta$  8.53 (d,  $J = 2.2$ , 1H) ; 8.18 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H) ; 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H) ; 4.91 (s, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :**  $\delta$  153.3, 147.2, 146.7, 143.3, 141.1, 128.6, 118.6, 57.77.

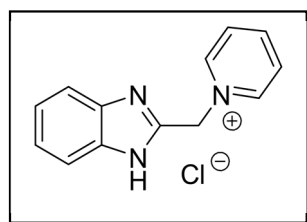
**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3435, 3380, 1517, 1470, 1339.

### 1.1.2. Synthèse des sels de pyridinium/isoquinoléinium correspondants :

*Protocole générale :*

1 èq. du dérivé du 2-chlorométhyl benzimidazole, et 3-5 èq. de la pyridine ou l'isoquinoléine sont dissous dans un volume adéquat de THF anhydre, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24-36h, une fois revenu à la température ambiante, le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois avec le THF. Ensuite le solide obtenu est séché sous vide et conservé dans un flacon fermé.

***Chlorure de 1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium (3) :***



**Rdt = 85 %.**

**Aspect :** Solide beige.

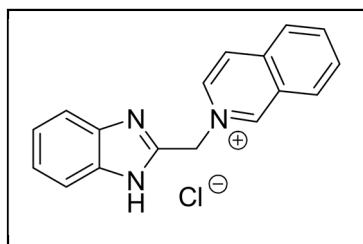
**T. fusion = 240°C.**

Selon le protocole général, et à partir de 2g (12 mmol) du 2-chlorométhyl-1H-benzimidazole **1** et 4.74g (60 mmol) de pyridine dans 11 mL de THF anhydre, 2.62 g du sel de pyridinium **3** sont obtenus.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :**  $\delta$  9.10-9.07 (m, 2H), 8.63 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.15 (s, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :**  $\delta$  147.8, 147.6, 146.2, 138.8, 129.3, 124.1, 116.3, 58.2.

**IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  =** 3853, 2846, 2318, 1635, 1207, 1114, 748, 570.

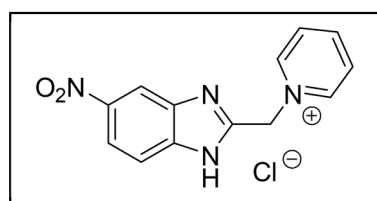
**Chlorure de 2-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)isoquinoléinium (4) :****Rdt = 77 %.****Aspect :** Solide beige.**T. fusion = 168 °C.**

Selon le protocole général, et à partir de 2 g (12 mmol) du 2-chlorométhyl-1H-benzo[d]imidazole **1** et 7g (54.2 mmol) d'isoquinoléine dans 20 mL de THF anhydre, 3.2 g du sel d'isoquinoléinium **4** sont obtenus.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, D<sub>2</sub>O):** δ 9.71 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.09 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, D<sub>2</sub>O+ DMSO-*d*6):** δ 151.1, 147.2, 139.2, 138.9, 135.4, 133.1, 131.7, 128.7, 128.6, 128.3, 125.1, 121.6, 116.8, 58.7.

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 3853, 3741, 2896, 2758, 2318, 1624, 1527, 1388, 1149, 1014, 744, 671.

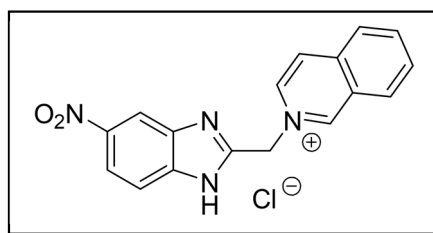
**Chlorure de 1-((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium (5):****Rdt = 75%.****Aspect :** solide beige.**T. fusion = 225°C.**

Selon le protocole général, et à partir de 2 g (9.47 mmol) du 2-(chlorométhyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole **2** et 4.12g de pyridine (52.01 mmol), dans 20 mL de THF anhydre, pendant 36h. 2.70g du sel de pyridinium **5** sont obtenus.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6) :** δ 14.43 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 8.75 (tt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.8, 6.2 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6) :** δ 155.0, 144.5, 143.3, 137.1, 134.0, 131.86, 118.5, 117.4, 112.4, 110.4, 38.3.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3035, 2857, 1637, 1518, 1344.

**Chlorure de 2-((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)isoquinolèinium (6) :****Rdt = 95%.****Aspect :** solide beige.**T. fusion=** 218 °C.

Selon le protocole général, et à partir de 2 g (9.47 mmol) du 2-(chlorométhyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole (**2**) et 9.5 g (74.3 mmol) d'isoquinoléine dans 10 mL de THF anhydre, on obtient le sel d'isoquinolèinium **6**.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) :** δ 9.62 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.68 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H).

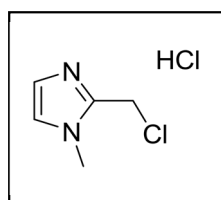
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :** δ 153.7, 142.8, 140.5, 137.4, 118.3, 117.4, 116.3, 113.3, 113.1, 112.4, 112.3, 111.2, 110.4, 110.3, 104.8, 56.1, 35.7.

## 1.2. À partir du chlorhydrate de 1-méthyl-2-chlorométhyl-1H-imidazol :

### Synthèse du chlorhydrate de 1-méthyl-2-chlorométhyl-1H-imidazol (7) :

#### Protocole opératoire :

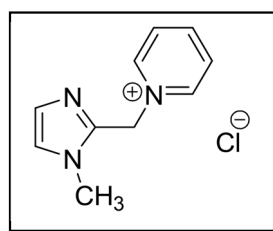
Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une garde CaCl<sub>2</sub>, 10 g du 1-méthyl-2-hydroxyméthylimidazol (0.089 mol, 1 éq.) sont introduit. Le contenu est refroidi à l'aide d'un bain de glace puis 70 mL de SOCl<sub>2</sub> (0.974 mol, 11 éq.) sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit à la température ambiante. L'excès du SOCl<sub>2</sub> est évaporé, puis le résidu est lavé avec l'éther diéthylique. Le solide obtenu est récupéré par décantation puis conservé dans un flacon bien fermé.

**Rdt = 75%.****Aspect :** solide blanc jaunâtre.**T. fusion =** 144°C.

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3116, 3001, 2468, 1855, 1596, 1207, 767.

**Synthèse du chlorure de 1-((1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium (8):***Protocole opératoire :*

1g du chlorhydrate de 1-méthyl-2-chlorométhyl-1H-imidazole (6.02 mmol, 1éq.) et 2.4g de pyridine (30.1 mmol, 5éq.) sont dissous dans 10 mL de THF anhydre, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 72h, une fois revenu à température ambiante, le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois avec le THF. Ensuite le solide est séché sous vide, 0.9 g du le sel de pyridinium **8** est obtenu.

**Rdt** = 70%.**Aspect:** solide marron.**T. fusion** = 148°C.

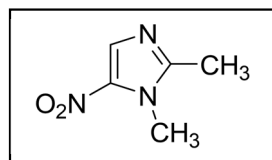
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  9.10 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 8.67 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  148.3, 147.6, 138.6, 129.7, 126.0, 121.5, 53.4, 35.7.

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 3402, 3031, 2954, 2850, 1631, 1492, 1168, 763, 675.

**1.3. A partir du 1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazole :***Synthèse du 1,2-diméthyle-5-nitro-1H-imidazole (9) :**Protocole opératoire :*

7.5g du 2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole (59 mmol, 1éq.), et 1.1 éq. du Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (66.09 mmol) sont introduits dans l'acide formique (85%) (434.6mmol). Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant 12h, l'acide formique est ensuite distillé sous vide, on obtient une huile orange, qu'on dissout dans 23.3 mL d'eau glacée. Après refroidissement, le pH du milieu est ajusté entre 3 et 4 par l'ajout, gouttes à gouttes du NH<sub>4</sub>OH. Le 2-méthyl-4(5)-imidazole résiduel, qui précipite, est récupéré par filtration. Le filtrat est refroidi à T <10°C et basifié jusqu'à pH=10 avec l'ammoniaque concentrée. Le 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole qui précipite est alors filtré puis séché à l'air libre.



**Rdt** = 48%.

**Aspect** : Cristaux blancs.

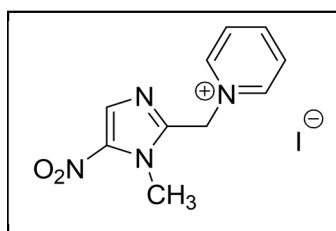
**T. fusion** = 141 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 7.93 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

**Synthèse du 1-((1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium (10) :**

*Protocole opératoire :*

2g du 1,2-diméthyl-5-nitro-1H-imidazole (14.18 mmol, 1éq.) et 3.59g de diiode (14.18 mmol, 1éq.) sont dissous dans 2.80 g de pyridine (35.46 mmol, 2.5 éq.). La solution est portée à reflux pendant 2h30. La réaction est arrêtée et refroidie pendant 12h. 14 mL d'acétone est par la suite ajouté, un précipité est alors formé et filtré sous vide, ce dernier est lavé à l'acétone, puis dissous dans l'eau chaude et traité avec du charbon activé. Après la filtration du charbon et lavage à l'eau chaude. Le filtrat est laissé à température ambiante jusqu'à cristallisation complète du composé attendu. Enfin, les cristaux sont récupérés par filtration sous vide.



**Rdt** = 55 %.

**Aspect** : Cristaux blanc jaunâtre.

**T. fusion** = 194 °C.

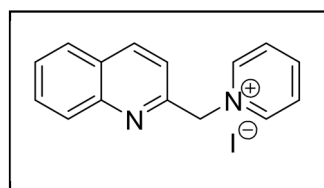
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 9.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 147.8, 146.5, 142.5, 132.5, 129.1, 128.1, 57.1, 34.7.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>) = 3093, 3044, 1630, 1468, 1187, 670.

#### 1.4. À partir de la quinaldine :

**Synthèse de l'iodure de 1-((quinol-2-yl)méthyl) pyridinium (11) :**



**Rdt** = 95 %.

**Aspect** : solide beige.

**T. fusion** = 242 °C.



2 g de quinaldine (13.9 mmol, 1 éq.) et 3.52 g de diiode (13.9 mol, 1 éq.) sont dissous dans 2.7 mL de pyridine (34.8 mmol, 2.5 éq.). Le mélange est chauffé à 115-120°C pendant une nuit puis le ballon est maintenu à 0°C pendant 24 h. Le solide est précipité par l'ajout de 20 mL d'acétone. Cette suspension est laissée pendant 24 h à 0°C. après filtration et lavage à l'acétone le sel de pyridinium **11** est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*6) :** δ 9.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.54 (m, 4H), 6.15 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, DMSO-*d*6) :** δ 154.0, 147.5, 147.2, 146.5, 139.2, 131.7, 129.3, 129.0, 128.5, 128.3, 121.1, 120.3, 65.4.

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3834, 3433, 3012, 1616, 1415, 1388, 1141, 960, 736.

## 2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : Synthèse des dérivés indolizines

### 2.1. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/benzimidazole :

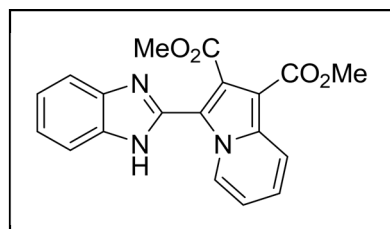
*Procédures générales :*

#### Méthode A : Réaction classique

1.1 éq. du dipolarophile est ajouté à 1 éq. du chlorure de 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3** en suspension dans le chloroforme (1.6 x 10<sup>-1</sup> M à 2 x 10<sup>-1</sup> M) à 0 °C, 1.3 éq. de Et<sub>3</sub>N est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 16 à 24 h, le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (l'éluant utilisé sera précisé pour chaque composé dans ce qui suit).

#### Méthode B : Réaction sous micro-ondes

Dans un tube micro-onde de 10 mL, 1.2 éq. du dipolarophile est ajouté à une solution du chlorure de 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3** dans le DMF (2 x 10<sup>-1</sup> M) , 1.3 éq. de DBU sera par la suite ajouté. Le mélange est irradié aux micro-ondes pendant 20-40 min. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par flash chromatographie (éluant isocratique : Ether de pétrole/ THF : 4/1).

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate de méthyle (3a) :**

**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (A) = 32 %, Rdt (B) = 27%.**

**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion = 189 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.4.**

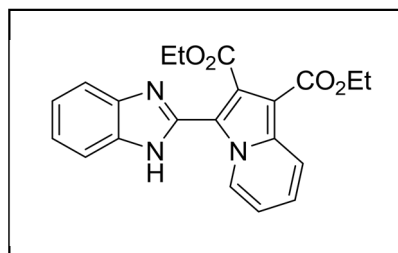
**Eluant :** Ether de Pétrole / Ether diéthylique : 1/1.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) :** δ 13.12 (s<sub>L</sub>, NH), 10.03 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.26 (td, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) :** δ 167.9, 164.3, 144.2, 136.9, 136.2, 128.3, 126.0, 124.1, 123.7, 120.2, 116.2, 114.9, 104.3, 53.3, 51.8.

**HRMS (ESI) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 350.1135; trouvée : 350.1138.

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3340, 2923, 2858, 1697, 1573, 1458, 1326, 1218, 1080, 740.

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (3b) :**

**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (A) = 30 %. Rdt (B) = 25 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion = 161°C.**

**R<sub>f</sub> = 0.5.**

**Eluant :** Hexane / CHCl<sub>3</sub> / Acétate d'éthyle : 3 / 1 / 1.

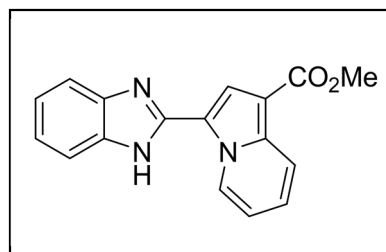
**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 12.32 (s<sub>L</sub>, NH), 9.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.42 (td, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.14 (td, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 165.0, 162.7, 142.2, 139.6, 135.6, 126.9, 125.9, 123.5, 122.6, 119.0, 115.3, 114.9, 114.8, 102.3, 61.6, 60.0, 14.3, 13.8.

**HRMS (ESI) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée Pour C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 378.1454; trouvée : 378.1454.

**IR (KBr)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3452, 2974, 1693, 1573, 1450, 1396, 1215, 1018, 740.

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate de méthyle (3c) :**



**Dipolarophile utilisé** = Propiolate de méthyle.

**Rdt Classique** = 45 %. **Rdt MO** = 56 %.

**Aspect** : Solide blanc.

**T. fusion** = 268°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.4.

**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 1.

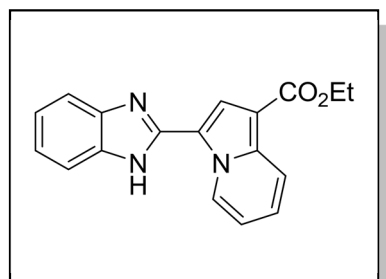
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6)**:  $\delta$  10.23 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.42 (td,  $J$  = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 3.85 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6)**:  $\delta$  164.5, 145.9, 144.0, 137.5, 134.3, 128.5, 125.6, 123.3, 122.3, 119.4, 119.1, 118.4, 116.2, 114.9, 111.4, 104.4, 51.7.

**HRMS (ESI)**:  $m/z$   $[M+H]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$  : 293.1111; trouvée : 293.1105.

**IR (KBr)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 3263, 1674, 1508, 1427, 1388, 1222, 1116, 740.

**éthyl 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl) indolizine-1-carboxylate (3d):**



**Dipolarophile utilisé** = Propiolate d'éthyle.

**Rdt Classique** = 45 %. **Rdt MO** = 62 %.

**Aspect** : Cristaux blancs.

**T. fusion** = 165°.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Ether de pétrole / éther diétylique : 1 / 1.

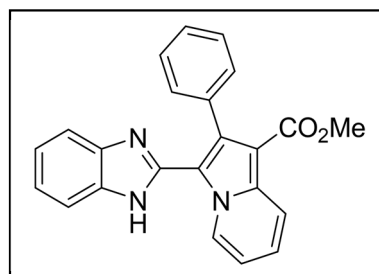
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*6)**:  $\delta$  12.96 (s<sub>L</sub>, NH), 10.25 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40 (td,  $J$  = 9.8, 0.9 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.32 (q,  $J$  = 7.1, 2H), 1.35 (t,  $J$  = 4.0, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, DMSO-*d*6)**:  $\delta$  163.5, 145.3, 143.4, 136.9, 133.7, 127.9, 124.8, 122.7, 121.6, 118.7, 118.5, 117.7, 115.5, 114.2, 110.8, 104.0, 59.5, 14.2.

**HRMS (ESI):** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 306.1237; trouvée: 306.1237.

**IR (KBr)** (cm<sup>-1</sup>): 3853, 3282, 2974, 2329, 1662, 1512, 1226, 1116, , 732.

**3-(1H-benzod[imidazol-2-yl)-2-phénylindolizine-1-carboxylate de méthyle (3e) :**



**Dipolarophile utilisé** = 3-phényle propiolate de méthyle.

**Rdt (B)** = 10 %.

**Aspect** : solide blanc jaunâtre.

**T. fusion** = 110°.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Ether de pétrole / THF : 4 / 1.

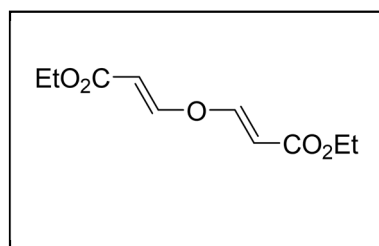
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.47 (dt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.43 (dt, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, NH), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.8, 145.2, 142.7, 137.6, 135.0, 133.4, 132.2, 129.9, 128.9, 128.5, 128.4, 125.0, 123.0, 122.3, 119.6, 119.0, 114.0, 113.9, 110.1, 104.0, 50.8.

**HRMS-OTF (+Cl) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 368.1399; trouvée : 368.1404.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3116, 2916, 2849, 1691, 1452, 1326, 1210, 744.

**(2E,2'E)-diéthyl 3,3'-oxydiacrylate (3') :**



**Dipolarophile utilisé** = propiolate d'éthyle.

**Rdt (B)** = voir tableau 11.

**Aspect** : Cristaux blancs.

**T. fusion** : 112 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.8.

**Eluant** = Ether de pétrole / THF : 4 / 1.

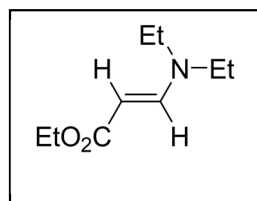
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 7.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 5.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 166.0, 157.2, 104.3, 60.5, 14.2.

**HRMS-OTF (+Cl) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: 215.0919; trouvée : 215.0921.

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3285, 3249, 1670, 1512, 1229.

**Acrylate (E)-éthyl 3-(diéthylamino) (3'') :**



**Dipolarophile utilisé** = propiolate d'éthyle.

**Rdt (B)** = voir tableau 11.

**Aspect** : huile jaune.

**R<sub>f</sub>** = 0.6.

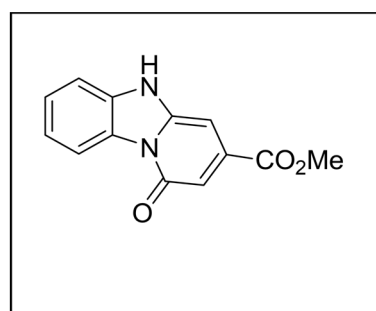
**Eluant** = Ether de pétrole : THF / 4 : 1.

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  7.46 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H) ; 4.58 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H) ; 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H) ; 3.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H) ; 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ; 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  170.1, 150.9, 107.8, 83.3, 67.6, 58.8, 29.1, 23.9, 14.6.

**HRMS-OTF (+Cl)** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> : 172.1338; trouvée : 172.1341.

**1-oxo-benzimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (3f) :**



**Rdt (A)** = 25 %. (**Dipolarophile**= maléate de diméthyle ou le fumarate de diméthyle).

**Rdt (B)** = 58 % (**Dipolarophile** : fumarate de diméthyle).

**Aspect** : Solide blanc.

**T. fusion** = 192 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 2.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  12.94 (s, NH), 8.87 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.38 (td,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  166.1, 159.1, 144.8, 139.4, 132.5, 127.8, 127.1, 121.7, 116.9, 111.0, 101.9, 83.7, 53.0.

**HRMS (ESI)** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 243.0764; trouvée : 243.0760.

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3292, 3265, 1673, 1578, 1229, 717.

## 2.2. Synthèse des dérivés hybrides benzindolizine/benzimidazole :

*Procédures générales :*

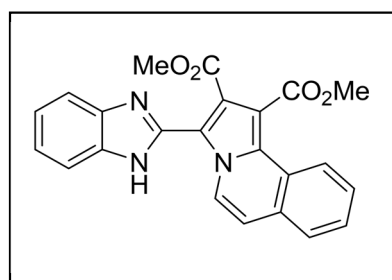
### Méthode (A) : Réaction classique

1.1 éq. du dipolarophile est ajouté à 1 éq. du chlorure de 2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthyl) isoquinoléinium **4** en suspension dans le chloroforme ( $0,8 \times 10^{-1}$  M à  $1,2 \times 10^{-1}$  M) à 0 °C, 1.3 éq. de Et<sub>3</sub>N est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 à 24 h, le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (l'éluant utilisé sera précisé pour chaque composé décrit, dans ce qui suit).

### Méthode (B) : Réaction sous micro-ondes

Dans un tube micro-onde de 10 mL, 1.2 éq. du dipolarophile est ajouté à une solution du chlorure de 2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthyl) isoquinoléinium **4** dans le DMF ( $1,6 \times 10^{-1}$  M), 1.3 éq. de DBU sera par la suite ajouté. Le mélange est irradié aux micro-ondes pendant 20-40 min. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par flash chromatographie (éluant isocratique : Ether de pétrole/ THF : 4/1).

### 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléine-1,2-dicarboxylate de méthyle (**4a**<sub>1</sub>):



**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (A) = 29 %. Rdt (B) = 27 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion = 181 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.4.**

**Eluant = Ether de pétrole / Ether diéthylique : 1 / 1.**

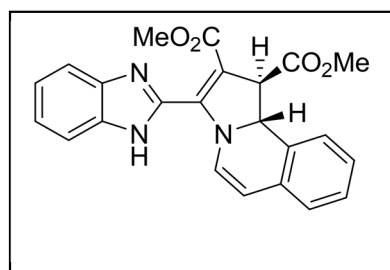
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.44-8.33 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 167.0, 164.1, 142.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 124.0, 123.8, 123.7, 123.7, 118.8, 118.5, 115.0, 110.5, 53.2, 52.7.

**HRMS (ESI) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 400.1292; trouvée : 400.1297.

**IR (KBr)** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3417, 2943, 2356, 1701, 1620, 1450, 1392, 1215, 736.

**(1R,10bR)-diméthyl 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléine 1,2-dicarboxylate (4a<sub>2</sub>):**



**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (A) = 7 %. Rdt (B) = 3 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion = 249 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.7.**

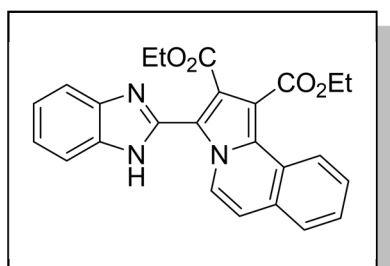
**Eluant =** Ether de pétrole / Ether diéthylique : 1 / 1.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  13.25 (s, NH), 7.25-7.16 (m, 9H), 6.01 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  173.8, 164.6, 144.8, 143.1, 142.3, 134.0, 132.2, 130.2, 128.7, 127.1, 126.4, 124.6, 124.2, 123.6, 122.6, 120.0, 112.5, 108.2, 104.8, 63.9, 53.9, 53.0, 51.5.

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 402.1454; trouvée : 402.1447.

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (4b<sub>1</sub>) :**



**Dipolarophile utilisé = DEAD.**

**Rdt (A) = 12 %. Rdt (B) = 20%.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. Fusion = 160 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.60 ().**

**Eluant =** Hexane / Acétate d'éthyle / Chloroforme : 3 / 1 / 1.

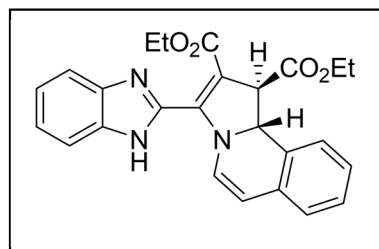
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  12.75 (s, 1H), 10.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.45-8.29 (m, 1H), 7.91 (dd,  $J = 6.4, 2.9$  Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.58 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.49 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.56-1.44 (m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  167.4, 166.6, 143.9, 143.2, 132.7, 129.1, 128.7, 128.1, 128.0, 127.2, 125.7, 124.4, 123.7, 123.6, 122.6, 119.4, 118.7, 116.7, 114.9, 112.1, 111.4, 62.4, 61.8, 30.3, 14.2.

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calculée pour  $C_{25}H_{22}N_3O_4$  : 428.1610; trouvée : 428.1625.

**IR (ATR) ( $cm^{-1}$ ):** 3246, 2981, 2924, 1717.9, 1688, 1443, 1255, 1194, 739.

**(1R,10bR)-diéthyl-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1a]isoquinoléine-1,2-dicarboxylate (4b<sub>2</sub>):**



**Dipolarophile utilisé = DEAD**

**Rdt Classique = 8 %. Rdt MO = 4 %.**

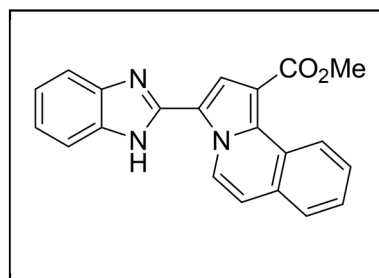
**Aspect :** Solide jaune.

**R<sub>f</sub> = 0.75.**

**Eluant = Hexane / Acétate d'éthyle / Chloroforme : 3 / 1 / 1.**

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  14.44 (s, 1H), 8.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 6.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.44-4.21 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 6H).

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1-carboxylate de méthyle (4c) :**



**Dipolarophile utilisé = propiolate de méthyle.**

**Rdt (A) = 40 %. Rdt (B) = 56 %.**

**Aspect :** solide blanc.

**T. fusion = 218 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.6.**

**Eluant = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 1.**

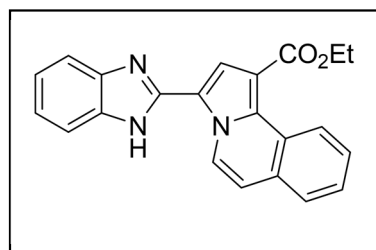
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 13.02 (s<sub>L</sub>, 1H), 10.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 9.78-9.74 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90-7.10 (m, 8H), 3.91 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  164.8, 145.2, 143.6, 134.0, 133.4, 129.2, 128.7, 127.8, 127.3, 126.9, 125.3, 124.7, 123.1, 122.1, 119.0, 118.8, 117.4, 114.5, 111.2, 108.9, 51.9.

**HRMS (ESI) :**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calculée pour  $C_{21}H_{15}N_3O_2$  : 341.1164; trouvée : 341.1167.

**IR (KBr) ( $cm^{-1}$ ):** 3452, 1670, 1512, 1392, 1226, 1122.



**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinolène-1-carboxylate de méthyle (4d) :**

**Dipolarophile utilisé** = propiolate d'éthyle.

**Rdt (A)** = 44 %. **Rdt (B)** = 62 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 244 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.4.

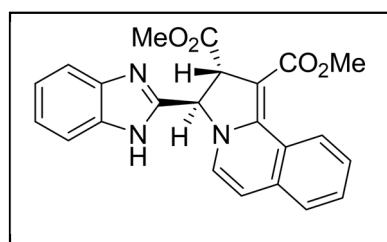
**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 1.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*6)**: 12.99 (s<sub>L</sub>, 1H), 10.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.77-9.74 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4 H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.35 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, DMSO-*d*6)**: δ 164.1, 145.0, 143.3, 133.3, 133.1, 128.9, 128.3, 127.3, 126.9, 126.7, 125.0, 124.5, 122.3, 118.5, 117.0, 114.1, 108.9, 60.1, 14.4.

**HRMS-OTF (+Cl)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 356.1399 ; trouvée : 356.1399.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3310, 3123, 2925, 1727, 1689, 1200, 801, 736.

**(2R,3R)-diméthyl3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,3-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolène-1,2-dicarboxylate (4a<sub>3</sub>):**

**Dipolarophile utilisé** = maléate de diméthyle.

**Rdt (A)** = 25 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**R<sub>f</sub>** = 0.4.

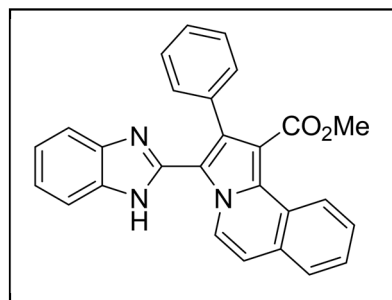
**Eluant** = Hexane : Acétate d'éthyle / 1 : 2.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6)** : δ 12.79 (s<sub>L</sub>, 1H), 9.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.19 (m, 8H), 6.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6)**: δ 173.5, 165.2, 152.2, 151.7, 142.9, 136.3, 134.9, 132.6, 130.9, 130.3, 126.5, 126.3, 123.2, 123.2, 122.1, 119.4, 112.1, 107.8, 90.4, 62.5, 53.0, 52.6, 50.7.

**HRMS-OTF (+Cl)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 402.1454; trouvée : 402.1457.

**3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phénylpyrrolo[2,1-a]isoquinoline-1-carboxylate de méthyle (4e) :**



**Dipolarophile utilisé** = 3-phényle propiolate de méthyle.

**Rdt (B)** = 23 %.

**Aspect:** Solide jaune.

**T. fusion** = 119 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.35.

**Eluant** = Ether de pétrole / THF : 4 / 1.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 10.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.95-8.50 (m, 1H), 8.58-8.29 (m, 1H), 8.04-7.77 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 167.1, 144.6, 134.8, 131.8, 130.8, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.4, 127.9, 127.5, 127.0, 125.3, 125.0, 124.5, 123.2, 122.7, 114.6, 114.0, 110.1, 109.9, 51.6.

**HRMS-OTF (+Cl) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 418.1556; trouvée : 418.1554.

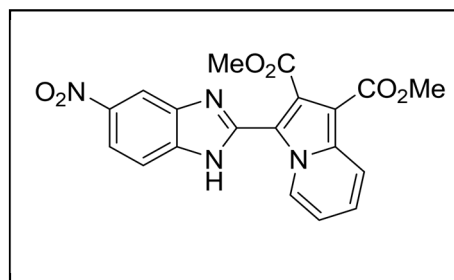
**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3212, 3057, 2929, 2850, 1715, 1572, 1205, 786.

### 2.3. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/nitrobenzimidazole :

#### Protocole opératoire :

Dans un tube micro-onde de 10 mL, 1.2 éq. du dipolarophile est ajouté à une solution du chlorure de 1-((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **5** dans le DMF (1.7 x 10<sup>-1</sup> M), 1.3 éq. de DBU sera par la suite ajouté. Le mélange est irradié aux micro-ondes pendant 20-40 min. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par flash chromatographie (l'éluant utilisé est précisé pour chaque composé dans ce qui suit).

#### 3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate de méthyle (5a):



**Dipolarophile utilisé** = DMAD.

**Rdt (B)** = 15 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion**= 234 C°.

**R<sub>f</sub>** = 0.6.

**Eluant** = Ether de pétrole / acétate d'éthyle : 7 / 3.

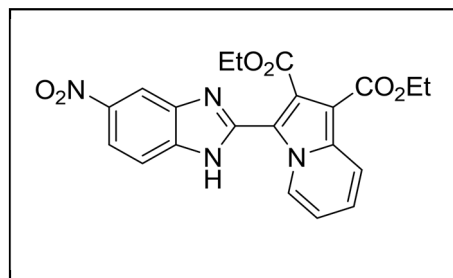
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  11.65 (s, NH), 10.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.11 (tt,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  169.2, 163.7, 148.4, 147.3, 143.9, 142.6, 141.1, 137.0, 131.9, 128.4, 126.1, 126.1, 119.3, 115.8, 115.2, 111.2, 107.9, 53.6, 51.8.

**HRMS-OTF (+Cl)** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> : 395.0992; trouvée : 395.0988.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3347, 3117, 2954, 1716, 1702, 1503, 1215, 749.

**3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (5b)** :



**Dipolarophile utilisé = DEAD.**

**Rdt (B) = 37%.**

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 213 C°.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

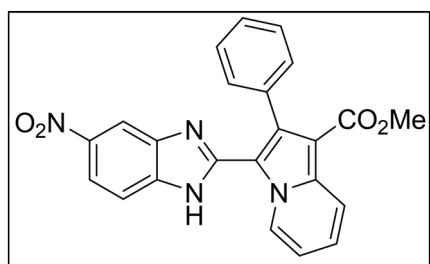
**Eluant** = Ether de pétrole / Acétate d'éthyle : 7 / 3.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  11.66 (s, 1H), 10.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 4.53 (qd,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 2H), 4.45 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.53-1.40 (m, 6H).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  168.7, 163.2, 148.5, 147.4, 143.8, 142.5, 137.0, 131.9, 128.3, 125.8, 122.7, 119.2, 115.6, 115.1, 114.1, 110.8, 107.8, 63.1, 60.6, 14.5, 13.8.

**HRMS-OTF (+Cl)** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> : 423.1305; trouvée : 423.1295.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3320, 2975, 1709, 1681, 1512, 1326, 1215, 783.

**3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phénylindolizine-1-carboxylate de méthyle (5c) :**

**Dipolarophile utilisé** = 3-phényle propiolate de méthyle.

**Rdt (B)** = 10 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 267 C°.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Ether de pétrole/ Chloroforme/ Acétate  
d'éthyle : 5 / 5 / 0.5.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 10.47 (dt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.66-8.42 (m, 2H), 8.18-8.09 (m, 1H), 8.00-7.76 (m, 1H); 7.65-7.60 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 9.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 164.5, 152.2, 148.6, 143.7, 143.3, 142.3, 138.2, 136.6, 134.6, 131.5, 129.7, 129.2, 128.6, 125.8, 119.8, 118.6, 114.6, 112.7, 109.7, 106.7, 50.9.

**HRMS-OTF (+Cl)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 413.1250; trouvée : 413.1253.

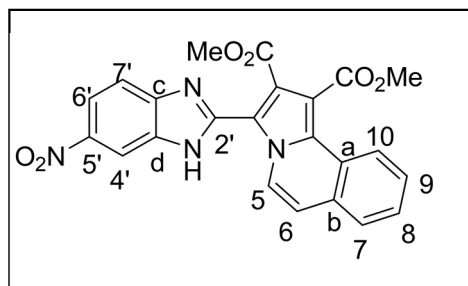
**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3399, 1698, 1512, 1322, 1183, 707, 515.

## 2.4. Synthèse des dérivés hybrides benzindolizine / nitrobenzimidazole:

### Protocole opératoire :

Dans un tube micro-onde de 10 mL, 1.2 éq. du dipolarophile est ajouté à une solution du chlorure de 1-((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)isoquinolèinium **6** dans le DMF (1.4 x 10<sup>-1</sup> M), 1.3 éq. de DBU sera par la suite ajouté. Le mélange est irradié aux micro-ondes pendant 20-40 min. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par flash chromatographie (l'éluant est précisé pour chaque composé dans ce qui suit).

**3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1,2-dicarboxylate de méthyle (6a):**



**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (B) = 27 %.**

**Aspect : Solide jaune.**

**T. fusion = 162 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.4.**

**Eluant = Ether de pétrole / THF : 1 / 4.**

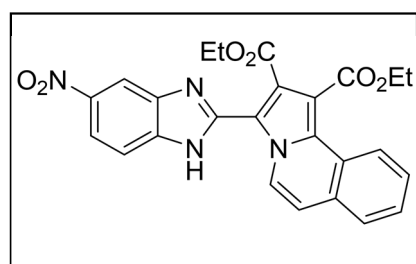
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  13.27 (s, NH), 8.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, H5), 8.61 (d,  $J = 1.5$  Hz, H4'), 8.31-8.28 (m, H10), 8.19 (dd,  $J = 8.9, 1.8$  Hz, H6'), 7.86-7.83 (m, H7+H7'), 7.67-7.64 (m, H8+H9), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, H6), 4.00 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  166.9 (C=O), 164.0 (C=O), 146.9 (C5'), 143.4 (C2), 129.1 (CH8+CH9), 128.9 (C11), 128.3 (C), 128.2 (CH7), 123.9 (C), 123.9 (CH10), 123.7 (CH5), 120.5 (C), 119.2 (C), 118.7 (CH6'), 117.9 (C3), 115.4 (CH7'), 115.3 (CH6), 113.1 (CH4'), 111.0 (C), 109.1 (C), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>).

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 445.1148 ; trouvée : 445.1127.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3399, 3109, 2990, 1727, 1686, 1519, 1340, 1210, 734.

**3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (6b):**



**Dipolarophile utilisé = DEAD.**

**Rdt (B) = 30 %.**

**Aspect : Solide beige.**

**T. Fusion = 213 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.3.**

**Eluant = Ether de pétrole / THF : 4 / 1.**

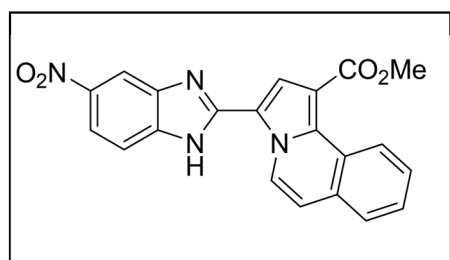
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13.31 (s, NH), 10.23 (dd,  $J = 7.8, 3.6$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.75-7.40 (m, 4H), 7.07 (dd,  $J = 7.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.60 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.49 (qd,  $J = 7.1, 1.2$  Hz, 2H), 1.64-1.40 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.2, 166.5, 148.4, 147.4, 143.5, 142.2, 136.7, 131.5, 129.3, 128.1, 127.2, 125.4, 123.8, 123.4, 119.0, 117.1, 115.3, 113.1, 111.0, 108.1, 62.7, 62.0, 14.2, 13.9.

HRMS-OTF (+Cl) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6$  : 473.1461; trouvée : 473.1448.

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3398, 3109, 2990, 1728, 1687, 1514, 1341, 1208, 1026.

*méthyl 3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1-carboxylate (6c):*



Dipolarophile utilisé = propiolate de méthyle.

Rdt (B) : 25 %.

Aspect : Solide jaune.

T. fusion = 280 °C.

R<sub>f</sub> = 0.4.

Eluant = Ether de pétrole / Acétate d'éthyle : 4/1.

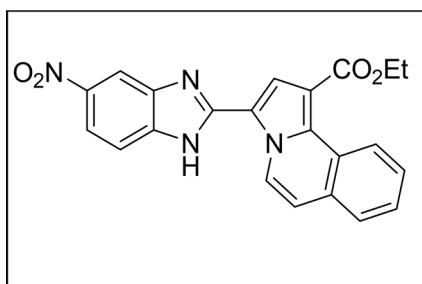
RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.60 (s, NH), 10.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 9.78-9.73 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.93-8.0 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

RMN $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.7, 143.1, 139.5, 131.7, 129.5, 129.2, 128.0, 127.5, 127.2, 127.1, 126.1, 125.2, 124.7, 124.5, 120.3, 116.4, 115.4, 115.1, 111.6, 52.1, 29.4.

HRMS-OTF (+Cl) :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$  : 387.1067; trouvée : 387.1070.

IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2851, 1708, 1521, 1341, 1202, 760.

*3-(5(6)-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-1-carboxylate d'éthyle (6d):*



Dipolarophile Utilisé = propiolate d'éthyle.

Rdt (B) = 30 %.

Aspect : Solide jaune.

T. fusion = 262 °C.

R<sub>f</sub> = 0.5.

Eluant = Ether de pétrole / Acétate d'éthyle : 7 / 3.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6) (80°C) :** δ 13.35 (s, 1H), 9.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.80-9.27 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.77-7.56 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6) (80°C) :** δ 164.4, 157.3, 149.8, 143.4, 134.3, 131.7, 129.6, 128.9, 127.8, 127.3, 127.2, 125.2, 124.8, 124.4, 120.3, 119.1, 118.4, 116.4, 114.8, 110.1, 60.5, 14.7.

**HRMS-OTF (+Cl) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> : 401.1250; trouvée : 401.1257.

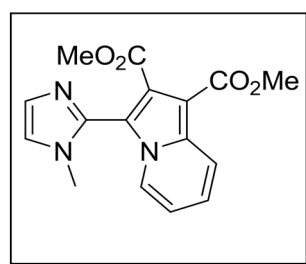
**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3113, 2922, 2852, 1692, 1389, 1354, 1248, 836.

## 2.5. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/imidazole :

*Protocole opératoire :*

1.3 éq. du dipolarophile est ajouté à 1 éq. du chlorure de 1-((1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **8** en suspension dans le chloroforme (0.9 x 10<sup>-1</sup> M à 1.2 x 10<sup>-1</sup> M) à 0 °C, 1.3 éq. de Et<sub>3</sub>N est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (l'éluant est précisé pour chaque composé dans ce qui suit).

**3-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate de méthyle (8a):**



**Dipolarophile utilisé = DMAD.**

**Rdt (A) = 47 %.**

**Aspect :** Solide blanc.

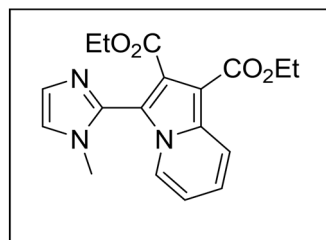
**T. fusion = 81.5 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.3.**

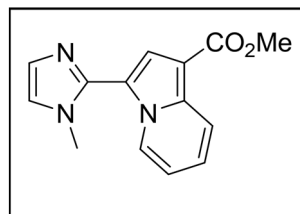
**Eluant = Ether de pétrole / Ether diéthylique : 1 / 2.**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 8.20 (dd, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.78 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 165.8, 164.2, 136.9, 136.1, 129.9, 125.6, 125.1, 124.6, 122.5, 120.1, 114.0, 102.6, 52.6, 51.5, 33.8, 30.4.

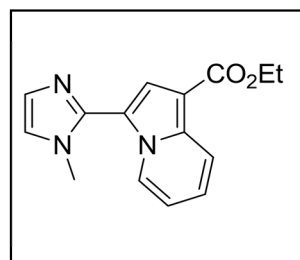
**3-(1-méthyle-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (8b) :****Dipolarophile utilisé = DEAD.****Rdt (A) = 32 %.****Aspect : Solide beige.****R<sub>f</sub> = 0.3.****Eluant = Acétate d'éthyle / THF : 4 / 1.**

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):**  $\delta$  8.25-8.19 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 4.40 (qd,  $J = 7.1, 0.8$  Hz, 2H), 4.28 (qd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**3-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate de méthyle (8c) :****Dipolarophile utilisé = propiolate de méthyle.****Rdt (A) = 25 %.****Aspect : huile incolore.****R<sub>f</sub> = 0.4.****Eluant (plaques séparatives) = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 2.**

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  9.35 (dt,  $J = 7.1, 1.0$  Hz, 1H), 8.29 (dt,  $J = 9.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  172.22, 140.01, 136.6, 128.2, 126.9, 124.1, 121.9, 119.5, 117.3, 115.0, 113.2, 103.3, 51.2, 34.7.

**3-(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate d'éthyle (8d) :****Dipolarophile utilisé = propiolate d'éthyle.****Base utilisée = diisopropylamine (DIPEA).****Rdt (A) = 29 %.****Aspect : Solide beige.****T. fusion > 260 °C.****R<sub>f</sub> = 0.3.****Eluant (plaques séparatives) = Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 2 / 1 / 1.**



**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  9.33 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  164.9, 139.7, 136.6, 128.1, 126.7, 123.6, 121.8, 119.4, 117.2, 114.8, 113.0, 104.0, 59.8, 34.5, 14.7.

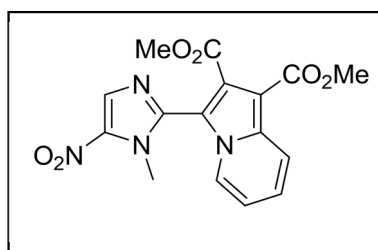
**IR (KBr)** (cm<sup>-1</sup>): 2923, 2858, 1631, 1458, 1384, 1141.

## 2.5. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/nitroimidazole :

*Protocole opératoire :*

2 éq. du dipolarophile est ajouté à 1 éq. d'iodure de 1-((1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **10** en suspension dans le chloroforme ( $1.1 \times 10^{-1}$  M à  $0.9 \times 10^{-1}$  M) à 0 °C, 1.3 éq. de Et<sub>3</sub>N est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h, le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (l'éluant est précisé pour chaque composé décrit dans ce qui suit).

### 3-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate de méthyle (**10a**):



**Dipolarophile utilisé** = DMAD (1.5 éq).

**Base utilisée** = diisopropylamine (DIPEA).

**Rdt (A)** = 30 %.

**Aspect** : Solide jaune.

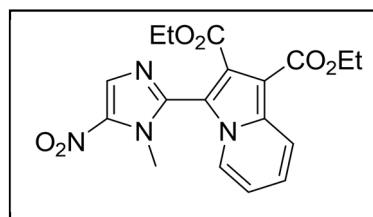
**T. fusion** = 179 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.3.

**Eluant** = Ether diéthylique.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  8.63 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 6.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  169.2, 168.8, 165.3, 163.9, 149.3, 143.2, 138.2, 136.8, 130.1, 125.3, 123.8, 119.2, 115.6, 63.8, 53.5, 51.2.

**3-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (10b):**

**Dipolarophile utilisé = DEAD.**

**Rdt (A) = 35 %.**

**Aspect : solide jaune.**

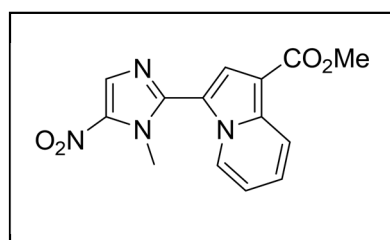
**T. fusion = 75 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.7.**

**Eluant = Hexane / Acétate d'éthyle : 1 / 1.**

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.28 (dd, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.5, 163.4, 141.9, 139.9, 136.8, 133.1, 125.3, 124.7, 120.5, 119.8, 114.9, 112.1, 104.1, 61.95, 60.5, 35.5, 14.5, 14.1.

**3-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate de méthyle (10c) :**

**Dipolarophile utilisé = propiolate de méthyle.**

**Rdt (A) = 40 %.**

**Aspect : Solide jaune.**

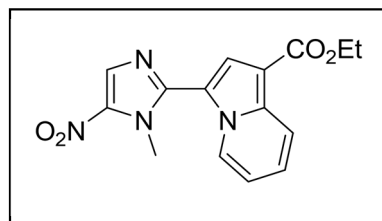
**T. fusion = 193 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.6.**

**Eluant = Hexane / Acétate d'éthyle : 2 / 1.**

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.32 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 164.6, 144.5, 138.0, 133.4, 126.9, 125.5, 120.1, 119.9, 119.8, 114.2, 112.4, 105.2, 51.4, 35.6.

**3-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate d'éthyle (10d) :**

**Dipolarophile utilisé** = propiolate d'éthyle.

**Rdt** = 26 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 188 °C (décomposition).

**R<sub>f</sub>** = 0.7.

**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 2 / 1.

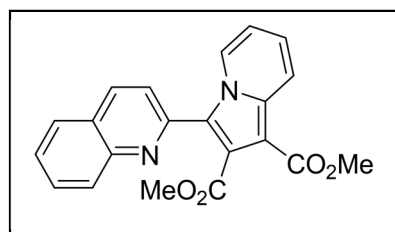
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 9.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 164.3, 144.6, 137.9, 133.4, 126.8, 125.4, 120.2, 119.9, 119.8, 114.1, 112.3, 105.5, 60.2, 35.6, 14.7.

**2.6. Synthèse des dérivés hybrides indolizine/quinoléine :**

*Protocole générale :*

1 éq. d'iodure de 1-((quinoléin-2-yl)méthyl) pyridinium **11**, et 1.1-1.5 éq. du dipolarophile sont ajoutés sur 1.25 éq. d'hydrure de sodium en suspension dans le THF anhydre (100 mg de NaH dans 10 mL de THF, par exemple). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ puis dilué par un volume de méthanol. Après évaporation des solvants, un volume de MeOH est ajouté dans le ballon. Le mélange est maintenu à -20°C jusqu'à l'apparition du solide. Ce dernier est filtré puis lavé avec le méthanol glacé. Le produit obtenu est soumis à une purification additionnelle par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le cas où les impuretés persistent après le lavage.

**3-(quinoléin-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate de méthyle (11a) :**

**Dipolarophile utilisé** = DMAD.

**Rdt (A)** = 37 %.

**Aspect** : solide beige.

**T. fusion** = 171°C.

**Eluant** = cyclohexane / AcOEt : 2 / 1.

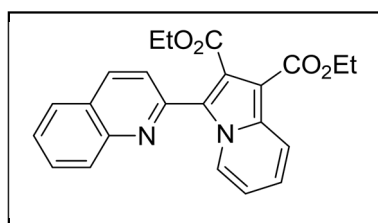
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  9.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 9.1, 1.0$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 1H), 6.93 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  167.8, 164.1, 149.7, 147.6, 137.1, 136.6, 130.1, 129.1, 127.7, 126.8, 126.8, 125.3, 125.0, 122.3, 121.3, 119.9, 119.8, 114.2, 102.7, 53.1, 51.6.

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  : 361.1188; trouvée : 361.1199.

**IR (KBr)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 1716, 1596, 1450, 1222, 1064, 837, 744.

**3-(quinoléin-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate d'éthyle (11b) :**



**Dipolarophile utilisé = DEAD.**

**Rdt (A) = 24 %.**

**Aspect :** Solide marron.

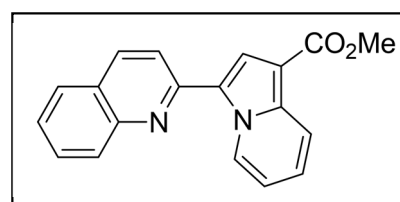
**T. fusion = 240 °C.**

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9.73 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 4H), 1.45 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  167.5, 163.8, 149.9, 147.6, 137.0, 136.8, 130.1, 129.2, 127.7, 126.8, 125.3, 125.2, 122.1, 121.4, 120.0, 114.1, 102.9, 62.0, 60.2, 14.6, 14.2.

**IR (KBr)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 3012, 2364, 1600, 1481, 1353, 1168, 829, 779.

**3-(quinoléin-2-yl)indolizine-1-carboxylate de méthyle (11c) :**



**Dipolarophile utilisé = propiolate de méthyle.**

**Rdt (A) = 40%.**

**Aspect :** solide beige.

**T. fusion = 164°C.**

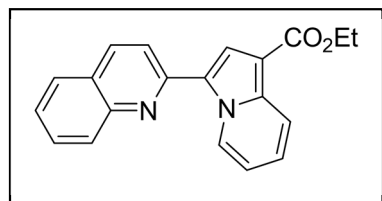
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  10.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.35 (dt,  $J = 9.0, 1.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.68 (m, 3H), 7.49 (td,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 1H), 6.98 (td,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  165.2, 151.3, 147.3, 138.6, 136.2, 129.8, 128.9, 128.8, 127.6, 126.2, 125.9, 124.5, 123.6, 119.6, 119.5, 119.4, 113.6, 104.6, 51.2.

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$  : 303.1134; trouvée : 303.1145.

**IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3838, 3741, 3433, 3112, 2360, 1685, 1600, 1211, 1103, 740.

**3-(quinoléin-2-yl)indolizine-1-carboxylate d'éthyle (11d) :**



**Dipolarophile utilisé =** propiolate d'éthyle.

**Rdt (A) =** 37 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 131 °C.

**Eluant =** Chloroforme / Ether diéthylique : 2 / 1.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  10.67 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.12 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.51 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.45 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  164.9, 151.4, 147.3, 138.5, 136.3, 129.8, 128.9, 128.8, 127.6, 126.2, 125.9, 124.5, 123.5, 119.8, 119.7, 119.4, 113.6, 104.9, 59.9, 14.7.

**IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3436, 2981, 1689, 1604, 1531, 1423, 1377, 1218, 1049, 817, 763.

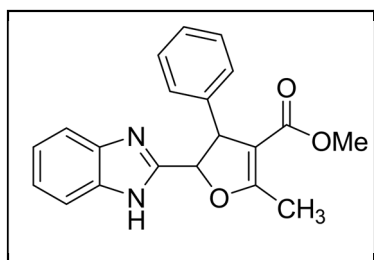
### 3. Réaction multicomposants : Synthèse des dérivés 2,3-dihydrofuranes :

#### 3.1. Synthèses des dérivés hybrides benzimidazole/ dihydrofuranes :

*Protocole générale :*

1 éq. du chlorure de 1-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)pyridinium **3**, 1.2 éq. de dérivés à méthylène activé, 1.2 éq. de dérivés du benzaldéhyde et 4 éq. de la pipéridine dans 10 mL d'acétonitrile et sont chauffés à 60 °C pendant 16 h. le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau glacé. Le précipité obtenu est purifié sur plaques séparatives.

*trans-5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-méthyl-4-phényl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle (12a) :*



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = acétoacétate de méthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = benzaldéhyde.

**Rdt** = 33 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 113.8 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.3.

**Eluant** = hexane / Acétate d'éthyle : 3 / 1.

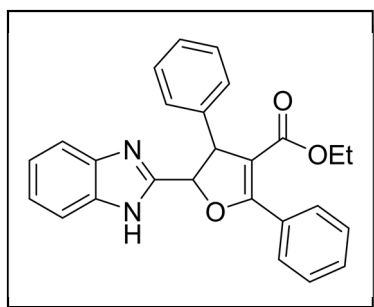
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 10.62 (s<sub>L</sub>, NH), 7.74-7.45(m, 4H), 7.40-7.27 (m, 5H), 5.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 167.8, 165.6, 152.5, 150.0, 142.4, 128.8, 127.3, 120.3, 119.7, 107.1, 85.3, 53.8, 51.1, 24.5, 14.2.

**HRMS-OTF (+Cl)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 335.1396; trouvée : 335.1406.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3058, 2936, 1699, 1647, 1437, 745.

*trans-5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,4-diphényl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (12b) :*



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = benzoylacétate d'éthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = benzaldéhyde.

**Rdt** = 25 %.

**Aspect** : Solide jaunâtre.

**T. fusion** = 100 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 2 / 1 / 1.

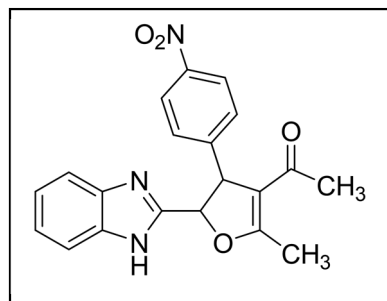
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 10.97 (s<sub>L</sub>, NH), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 12H), 5.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.1 MHz, 3H);

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 164.4, 164.1, 152.5, 142.5, 130.9, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 127.3, 123.4, 111.3, 84.4, 60.0, 55.5, 13.18 ;

**MS (ES-API)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> : 411.2.

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2979, 1693, 1623, 1447, 1311, 1088, 745. 67.

***trans-1-(5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-méthyl-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydrofuran-3-yl)ethanone (13a):***



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** pentadione.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-nitrobenzaldéhyde.

**Rdt =** 60 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 140 °C.

**R<sub>f</sub> =** 0.4.

**Eluant =** Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 1 / 1 / 2.

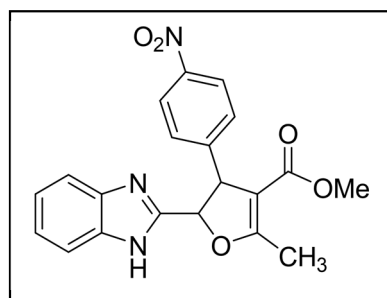
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  12.15 (s<sub>L</sub>, NH), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  193.8, 168.3, 151.4, 149.6, 147.09, 129.3, 128.4, 124.3, 124.1, 116.0, 84.6, 54.4, 29.5, 15.1.

**MS (ES-API) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> : 364.2.

**IR (ATR)** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3344, 2923, 1597, 1519, 1345, 746.

***trans-5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-méthyl-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle (13b) :***



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** acétoacétate de méthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-nitrobenzaldéhyde

**Rdt =** 40 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 142 °C.

**R<sub>f</sub> =** 0.4.

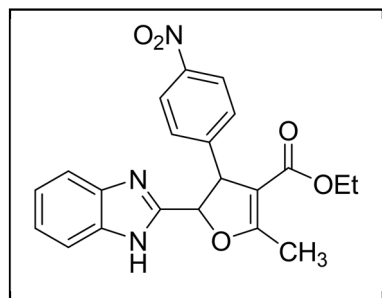
**Eluant =** Ether de pétrole / THF : 4 / 1.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  8.21-8.09 (m, 2H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  168.4, 164.9, 151.4, 149.7, 147.1, 128.6, 128.3, 124.0, 123.9, 123.4, 122.5, 115.5, 115.3, 106.4, 84.5, 53.7, 51.1, 14.2.

**HRMS-OTF (+Cl)** : m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 380.1246 ; trouvée : 380.1238.

**trans-5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-méthyl-4-(4-nitrophényl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (13c)**:



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = acétoacétate d'éthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = *P*-nitrobenzaldéhyde

**Rdt** = 31 %.

**Aspect** : Solide beige.

**T. fusion** = 160°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.5.

**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 3 / 1.

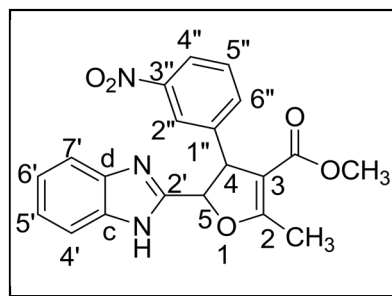
**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  12.72 (s<sub>L</sub>, NH), 9.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 9.46-9.12 (m, 1H), 9.06-9.01 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.79-8.74 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  168.3, 164.5, 151.7, 149.9, 147.0, 128.4, 123.9, 122.8, 111.4, 106.6, 84.5, 60.0, 54.0, 29.7, 14.2, 14.0.

**HRMS-OTF (+Cl)** : m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 394.1403; trouvée : 394.1410.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3077, 2979, 1695, 1647, 1514, 1345, 744.

**trans-5-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-méthyl-4-(3-nitrophényl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (13d)** :



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = acétoacétate de méthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = *m*-nitrobenzaldéhyde.

**Rdt** = 60 %.

**Aspect** : Solide beige.

**T. fusion** = 135 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.3.

**Eluant** = Ether de pétrole / THF: 4 / 1.



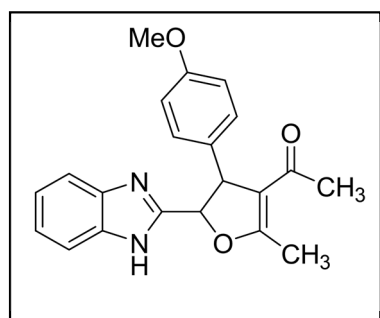
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.12 (s, H2''), 8.08-8.05 (m, H4''), 7.65-7.56 (m, H6'', H4', H7'), 7.42 (t,  $J = 7.9$  Hz, H5''), 7.31-7.25 (m, H5', H6'), 5.71 (d,  $J = 5.0$  Hz, H4), 5.08-5.05 (m, H5), 3.51 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  168.5 (C2), 164.9 (C=O), 151.6 (C2'), 148.4 (C3''), 144.4 (C1''), 133.9 (C7', C4', C6''), 129.6 (C5''), 123.3 (C5', C6'), 122.4 (C4''), 122.1 (C2''), 115.5 (Cc, Cd), 106.9 (C3), 84.6 (C4), 53.7 (C5), 51.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**HRMS-OTF (+Cl):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$  : 380.2146; trouvée : 380.1232.

**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3066, 2951, 1696, 1648, 1512, 1351, 737.

***trans*-1-(5-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-yl) éthenone (14a):**



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** pentadione.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-méthoxybenzaldéhyde.

**Rdt =** 30 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 126 °C.

**R<sub>f</sub> =** 0.4.

**Eluant =** Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 1 / 1 / 1.

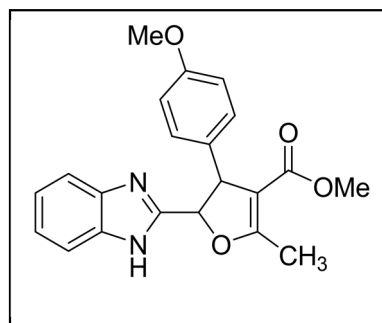
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11.21 (sL, 1H), 7.78 (sL, 1H), 7.43 (sL, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.58 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  195.7, 168.0, 159.0, 152.4, 134.1, 128.5, 123.4, 119.6, 115.6, 114.5, 85.8, 55.3, 53.9, 29.7, 15.0.

**HRMS-OTF (+Cl):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  : 349.1552; trouvée : 349.1566.

**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3065, 2931, 1671, 1609, 1512, 1437, 1248, 746.

***trans*-5-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle (14b):**



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = acétoacétate de méthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = *P*-méthoxybenzaldéhyde.

**Rdt** = 35 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 96 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.7.

**Eluant** = Hexane /Acétate d'éthyle : 2 /1.

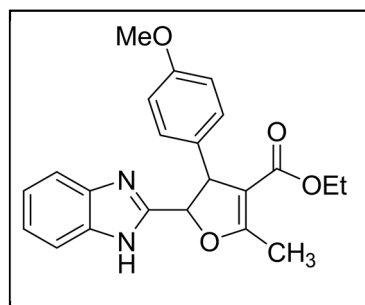
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 11.05 (s<sub>L</sub>, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 167.6, 165.7, 158.6, 152.6, 134.5, 128.3, 123.5, 122.5, 114.0, 111.3, 107.18, 85.4, 55.2, 53.3, 51.0, 14.2.

**MS (ES-API) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> : 365.2.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3055, 2935, 1700, 1647, 1512, 1438, 1249, 746.

***trans*-5-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (14c) :**



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = acétoacétate d'éthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = *P*-méthoxybenzaldéhyde

**Rdt** = 45 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 124 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.4.

**Eluant** = Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 2 / 1 / 1.

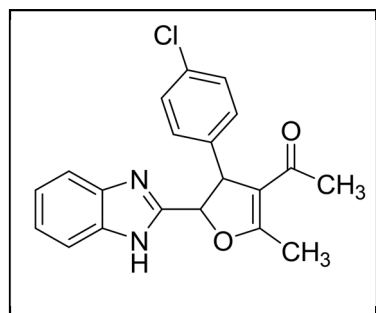
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.59-7.58 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.01 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  167.3, 165.2, 158.6, 152.8, 134.6, 128.4, 123.0, 119.9, 113.9, 107.4, 85.3, 59.7, 55.3, 53.5, 29.8, 14.17, 14.0.

**HRMS-OTF (+Cl):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ : 379.1658; trouvée: 379.1654.

**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3062, 2962, 1700, 1650, 1512, 1439, 1259, 1092, 801.

***trans*-1-(5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-yl)éthanone (15a) :**



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** pentadione.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-chlorobenzaldéhyde.

**Rdt =** 54 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 115 °C.

**R<sub>f</sub> =** 0.5.

**Eluant =** Hexane / chloroforme / Acétate d'éthyle : 2 / 1 / 1.

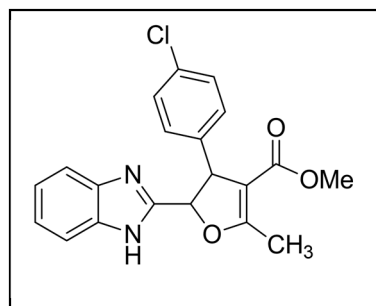
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11.52 (s, 1H), 7.60-7.14 (m, 8H), 5.56 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (s, 3H);

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  195.0, 168.2, 151.9, 140.6, 133.5, 129.3, 128.8, 123.3, 115.6, 85.3, 60.6, 54.0, 51.0, 29.7, 14.2.

**MS (ES-API):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 353.2.

**IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3057, 2924, 1749, 1673, 1582, 1535, 1142, 746.

***trans*-5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle (15b) :**



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** acétoacétate de méthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-chlorobenzaldéhyde.

**Rdt =** 52 %.

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 90 °C.

**R<sub>f</sub> =** 0.4.

**Eluant =** Hexane / Acétate d'éthyle : 2 / 1.

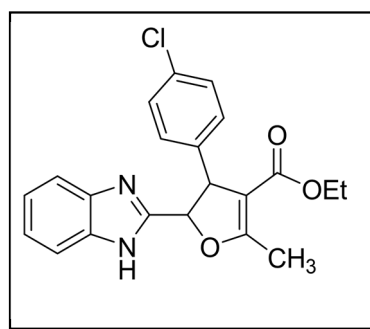
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 10.00 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 4H), 7.11 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 168.0, 165.4, 152.2, 141.0, 133.0, 128.9, 128.7, 123.1, 118.4, 113.0, 106.8, 85.1, 53.3, 51.1, 14.3.

**MS (ES-API) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> : 369.1.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3056, 2947, 1698, 1647, 1490, 1436, 1088, 745.

***trans*-5-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophényl)-2-méthyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (15c):**



**Dérivé à méthylène activé utilisé =** acétoacétate d'éthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé =** *P*-chlorobenzaldéhyde.

**Rdt =** 71 %.

**Aspect :** Solide beige.

**T. Fusion =** 97°C.

**R<sub>f</sub> =** 0.5.

**Eluant =** Hexane / Chloroforme / Acétate d'éthyle : 2 / 1 / 1.

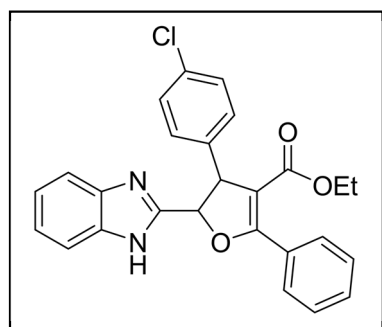
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 12.24 (s<sub>L</sub>, NH), 7.358-7.55 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.97 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 167.9, 164.8, 152.4, 141.0, 138.2, 132.8, 128.9, 128.6, 128.2, 123.0, 115.4, 106.6, 84.9, 59.7, 53.8, 13.9.

**HRMS-OTF (+Cl):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl: 383.1162; trouvée: 383.1172.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3056, 2980, 1685, 1650, 1437, 1310, 1088, 745.

*trans*-5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophényl)-2-phényl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (15d) :



**Dérivé à méthylène activé utilisé** = benzoyleacétate d'éthyle.

**Dérivé du benzaldéhyde utilisé** = *P*-chlorobenzaldéhyde.

**Rdt** = 30 %.

**Aspect** : solide jaune.

**T. fusion** = 194 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.7.

**Eluant** = Hexane / Acétate d'éthyle : 2 / 1.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 11.02 (s<sub>L</sub>, NH), 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46-7.24 (m, 11H), 5.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.1 MHz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 164.3, 164.2, 152.2, 140.9, 133.1, 131.1, 129.4, 128.9, 128.8, 128.8, 128.4, 127.8, 123.1, 107.3, 84.19, 60.21, 55.0, 13.8.

**MS (ES-API)** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> : 445.2.

**IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>): 3056, 2936, 1703, 1685, 1599, 1490, 1442, 1088, 747.

## 4. Evaluation biologique : matériels et méthodes

### 4.1. Tests antimicrobiens :

#### 4.1.1. Sur *M. tuberculosis* H37Rv :

##### *Expérience :*

Les souches *M. tuberculosis* sont cultivées dans un milieu de culture Middlebrook 7H9. Des plaques de 96 puits à fonds plats ont été utilisés. Les dilutions en séries de 2 en 2 des molécules à tester dans un milieu de culture (Middlebrook 7H9) ont été réalisées, les concentrations finales varient entre 500 et 1 µg/mL lors du premier test, puis sont ajustées au besoin en fonction de l'activité des produits. La suspension bactérienne est ensuite ajoutée dans tous les puits. La DO à 600 nm est ajustée à 0,02. Le volume final est de 200 µL. ces derniers sont incubés à 37°C pendant 6 jours puis le MTT (50µL/puit à 1 mg/mL) est ajouté. Après 24h d'incubation à 37°C, 50 µL de tampon de lyse (DMF / SDS 20%, 1:2 (v/v), pH = 4,7) sont ajoutés. Le tampon de lyse sert à homogénéiser la solution, avant de faire la lecture de la densité optique des puits. L'ajustement du pH se fait à l'aide d'acide acétique. L'absorbance à 570 nm est ensuite mesurée à l'aide d'un lecteur de plaques ELISA. L'absorbance d'une solution donnée par les bactéries non traitées est alors utilisée comme contrôle de croissance.

#### 4.1.2. Sur *Burkholderia cepacia* K56-2L :

##### *Expérience :*

Les souches de *B. cepacia* ont été cultivées dans un milieu de Luria-Bertani (LB) (Difco). L'expérience a été réalisée avec la méthode de microdilution double dans des plaques de microtitrage à 96 puits à fond U, et inoculation d'environ 10<sup>5</sup> CFU dans du milieu LB, en utilisant des concentrations comprises entre 1 et 256 µg / mL. Les plaques de microtitrage ont été incubées à 37 ° C pendant 2 jours et la croissance a été déterminée par la méthode à la résazurine (Martin et al., 2006). Une solution de sel de sodium de la résazurine (Sigma-Aldrich) a été préparée à 0,01% dans de l'eau distillée et stérilisée par filtration. 30 µL de solution de résazurine ont été ajoutés à chaque puits après 2 jours d'incubation à 37 ° C, et les microtitres ont été réincubés à la même température pendant environ 4 heures. La CMI a été définie comme la concentration la plus faible du composé qui a empêché un changement de couleur du bleu au rose, ce qui indique la croissance des bactéries.

Dans toutes les expériences, les résultats représentent la moyenne de trois répliques indépendants.

## 4.2. Test antiparasitaire :

### 4.2.1. Sur *L. donovani* LV9 :

#### *Expérience*

Les parasites *L. donovani* (MHOM / ET / 67 / HU3, également appelé LV9) forme promastigotes ont été cultivées dans un milieu M-199 additionné de 40 mM d'acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique (HEPES), 100 mM d'adénosine, 0,5 mg/l d'hémine 1, 10% de sérum bovin fœtal inactivé par la chaleur (FBS) et 50 µg/mL de gentamycine à 26 ° C dans un environnement sombre sous atmosphère de 5% de CO<sub>2</sub>. La différenciation des promastigotes en amastigotes axéniques a été obtenue par dilution de 1 à 10<sup>6</sup> promastigotes dans 5 mL de milieu amastigote axénique (15 mM KCl, 8 mM de glucose, 5 mM de glutamine, 1xM-199, 2.5% de BBL™ trypticase™ peptone, 4 mM d'hémine, Et 20% de sérum bovin foetal). Le pH a été ajusté à pH 5.5. Les amastigotes axéniques ont été cultivés à 37 ° C dans 5% de CO<sub>2</sub>. Toutes les expériences ont été réalisées avec des parasites dans leur phase de croissance logarithmique.

La lignée cellulaire monocyte / macrophage de la souris RAW 264.7 a été maintenue dans le milieu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) complété par 10% de sérum bovin fœtal inactivé par la chaleur. Les cellules RAW 264.7 ont étéensemencées dans une plaque de microtitrage à 96 puits à une densité de 5 x 10<sup>3</sup> cellules/puits dans 100 mL de DMEM. Après incubation dans un incubateur à 5% de CO<sub>2</sub> à 37 ° C pendant 24 h, le milieu de culture a été remplacé par 100 mL de DMEM frais contenant une suspension de formes amastigotes de 10<sup>6</sup> cellules/mL. Après incubation dans un incubateur de CO<sub>2</sub> à 5% à 37 ° C pendant 24 h, le milieu de culture a été remplacé par 100 mL de DMEM frais contenant les composés d'essai pour une nouvelle incubation de 48 h. La viabilité des amastigotes dans les macrophages a ensuite été évaluée à l'aide de la méthode d'incorporation SYBR® Green I (Invitrogen, France). La croissance du parasite est déterminée par l'utilisation de SYBR1 Green I, un colorant avec une amélioration marquée de la fluorescence lors du contact avec l'ADN du parasite. Les cellules ont été lysées suite au génotypage direct de cellules par PCR (Polymerase Chain Reaction) sans protocole d'isolement d'ADN (Euromedex, France). 10 µl de solution de parasite lysée de chaque puits ont été ajoutés à 40 mL de réactif PCR-Cell contenant le SYBR1 Green I dans une plaque PCRq de 96 puits et le contenu a été mélangé. La fluorescence a été mesurée avec Master-cylcer® ep realplex (Eppendorf, France). La fluorescence obtenue a été comparée à celle

de la gamme obtenue avec le parasite, la cellule infectée et la densité cellulaire non infectée. La Miltefosine a été utilisée comme composé de référence (Figure 51).

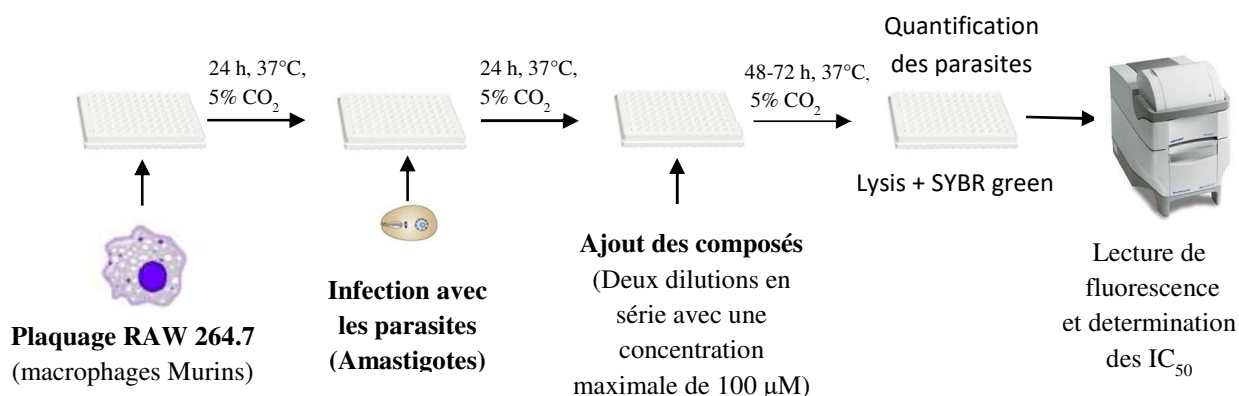


Figure 51 : Tests antiparasitaires sur *L. Donovanii*.

### 4.3. Test antioxydant :

#### 4.3.1. Test DPPH :

##### Expérience :

A 4 mL d'une solution  $10^{-3}$  M de DPPH dans l'éthanol (3.94 mg de DPPH dans 100 mL d'éthanol), on ajoute 2 µL de la solution de l'échantillon standard (Trolox) ou de l'échantillon à tester (0.02 M) dans le microtube de 4mL, le mélange est agité vigoureusement pendant 10 secondes, puis incubé dans la cavité du spectromètre pendant 24h, A des intervalles de temps réguliers (5 min), les absorbances à 515 nm ont été enregistrées (contre le méthanol) avec un spectrophotomètre UV-VIS Cary 300. Les résultats ont été exprimés comme la moyenne de trois mesures séparées  $\pm$  écart type à 0 min, 30 min, 12 h et 24 h. Le pouvoir d'inhibition exprimé en %, est calculé en appliquant la formule suivante :

$$\% \text{ d'activité anti-oxydante} = [\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon} / \text{Abs contrôle}] \times 100.$$



---

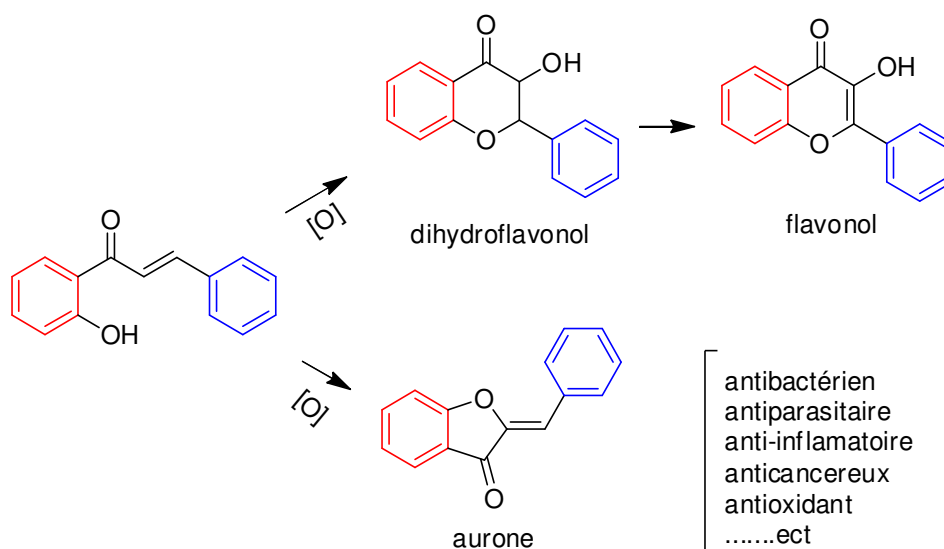
**PARTIE II :**  
**Expérimentation de Nouveaux**  
**Procédés pour l'Obtention de Flavonols**

---

## 1. Généralités :

Les flavonoïdes sont des produits naturels dérivés du métabolisme secondaire des plantes et jouent un rôle important dans divers processus biologiques.<sup>118</sup> Toutes les classes des flavonoïdes présentent une variété d'activités biologiques considérable.<sup>119,120,121,122</sup> Parmi celles-ci, les flavonols, dihydroflavonols et aurones sont les plus importants.

La réaction AFO est décrite pour la première fois en 1934 par Algar, Flynn<sup>123</sup> et indépendamment par Oyamada.<sup>124</sup> Elle consiste en la conversion de la 2-hydroxychalcone en flavonol, en milieu basique sous l'action du peroxyde d'hydrogène (Schéma 1). La nature des substituants présents sur la 2-hydroxychalcone, peut favoriser la formation de l'aurone ou du dihydroflavonol, le dihydroflavonol formé peut s'oxyder pour former le flavonol correspondant.<sup>125, 126</sup>



**Schéma 1 :** Présentation de la réaction AFO.

D'une autre part, la chimie verte est un principe qui stimule l'innovation à travers tous les secteurs pour modéliser et découvrir de nouveaux produits chimiques, de nouveaux procédés

<sup>118</sup> Harborne, J. B.; Williams, C. A.; *Phytochemistry*, **2000**, 55, 481.

<sup>119</sup> Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.

<sup>120</sup> Huang, W.; Liu, M. Z.; Li, Y.; Tan, Y.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5191.

<sup>121</sup> Yu, D.; Brossi, A.; Kilgore, N.; Wild, C.; Allaway, G.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1575.

<sup>122</sup> Phosrithong, N.; Samee, W.; Nunthanavanit, P.; Ungwitayatorn, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, 79, 981.

<sup>123</sup> Oyamada, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, 10, 182.

<sup>124</sup> Algar, J.; Flynn, J. P.; *Proc. R. Ir. Acad. C.* **1934**, 42B, 1.

<sup>125</sup> Marais, J. P. J.; Ferreira, D.; Slade, D. *Phytochemistry*. **2005**, 66, 2145.

<sup>126</sup> Bennett, M.; Burke, A. J.; Ivo O'Sullivan, W. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9911.

de production et de nouvelles pratiques qui augmentent la performance et la valeur tout en continuant à protéger et améliorer la santé humaine et l'environnement<sup>127</sup>.

L'une des missions des scientifiques est de répondre aux défis du développement durable en remplaçant la chimie moléculaire par une chimie moderne soucieuse de l'environnement. Cela nécessite de rechercher de nouvelles solutions techniques et technologiques<sup>128</sup> permettant de répondre aux challenges posés par chacun des douze principes fondateurs de la chimie verte introduite par Anastas et Warner<sup>129</sup> dans les années 1990 (Figure 1).



**Figure 1 :** Les 12 principes de la chimie verte.

Dans l'optique de développement de nouvelles voies de synthèse des flavonols, nous avons envisagé d'étudier la réaction AFO dans les liquides ioniques comme milieu réactionnel dans un premier temps, et d'utiliser une méthode moderne basée sur une nouvelle forme d'énergie, la mécano-chimie. Ces deux méthodes répondent d'une part aux demandes actuelles concernant le développement d'une chimie non dangereuse, propre et respectueuse de l'environnement.

<sup>127</sup> Polindara-Garcia, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 6, 1095.

<sup>128</sup> Kostal, J.; Voutchkova-Kostal, A.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, 112, 6289.

<sup>129</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, **1998**.

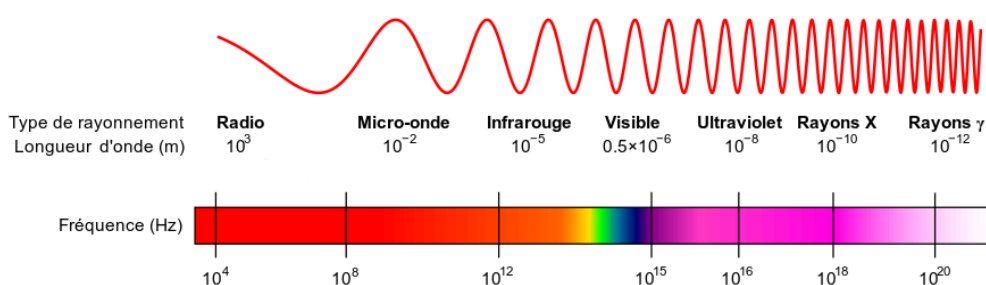
Nous commencerons dans cette seconde partie, par une étude bibliographique ou nous nous limiterons, à la présentation de quelques technologies de synthèse non classiques (le micro-onde et la mécano-chimie), et la présentation d'une alternative aux solvants polluants (les liquides ioniques).

## 2. Energies alternatives :

La plupart des réactions chimiques en solution nécessitent l'addition d'énergie, principalement de l'énergie thermique. Atteignent l'équilibre au reflux, c'est-à-dire qu'une partie de l'énergie thermique introduite est constamment transférée à l'eau de refroidissement du condenseur à reflux. Les bilans énergétiques pour de tels systèmes doivent donc également inclure l'énergie requise pour le refroidissement. Ainsi pour éviter cette perte il est nécessaire de trouver des sources d'énergie alternatives pour les transformations chimiques améliorées dans des conditions plus douces. La découverte des systèmes d'énergies alternatives comme l'activation par la lumière<sup>130</sup>, les ultrasons<sup>131</sup>, les micro-ondes ou plus récemment l'activation par l'action mécanique a ouvert un nouveau champ pour la chimie moderne.<sup>132</sup> On développera dans ce qui suit plus particulièrement l'approche par micro-ondes et l'approche par action mécanique.

### 2.1. Chimie assistée par micro-ondes :

Le rayonnement électromagnétique, des micro-ondes (0,3 GHz-300 GHz), se situe entre les fréquences radio et infrarouge (IR) avec des longueurs d'onde relativement grandes (1 mm -1m) (Figure 2).



**Figure 2** : Les différents domaines spectraux des ondes électromagnétiques<sup>133</sup>.

<sup>130</sup> (a) : Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000. (b) : Yadav, A. K.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 552. (c) : Xia, X. F.; Zhang, G. W.; Zhu, S. L. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2727. (d) : Zhong, Q.; Fan, Q.; Yan, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1292.

<sup>131</sup> (a) : Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 609. (b) : Kurva, M.; Pharande, S. G.; Quezada-Soto, A.; Gámez-Montañó R. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 16, 1596. (c) : Saleh, T. S.; Al-Bogami, A. S.; Mekky, A. E. M.; Alkhatlan, H. Z. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 36, 474.

<sup>132</sup> Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.

<sup>133</sup> Image repérée à : [http://myasadata.larc.nasa.gov/images/EM\\_Spectrum3-new.jpg](http://myasadata.larc.nasa.gov/images/EM_Spectrum3-new.jpg).

les micro-ondes, sont une forme d'énergie qui se manifeste sous forme de chaleur due à leur interaction avec les matériaux par lesquels elles peuvent être réfléchies (métaux) ou absorbées (diminution de l'énergie micro-ondes disponible et chauffage rapide de l'échantillon), cette source d'énergie non conventionnelle a été utilisée pour chauffer des matériaux alimentaires pendant presque 60 ans<sup>134</sup> et maintenant elle est utilisée pour une variété d'applications chimiques incluant la synthèse organique<sup>135,136</sup> où les réactions chimiques sont accélérées en raison de l'absorption sélective des rayons micro-ondes par les molécules polaires, les molécules non polaires sont inertes aux micro-ondes.<sup>137</sup>

Les premières expériences de chauffage par micro-ondes ont exploité l'utilisation des solvants diélectriques élevés tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le DMF dans un four domestique. L'accélération des réactions effectuées dans le MO est due principalement à l'augmentation rapide de la température des solvants polaires d'une part et aux effets de pression d'une autre part. Cependant, des limitations de cette méthode sont apparues par la suite. Le surchauffage du milieu réactionnel ainsi que les hautes pressions engendrées lors des réactions représentent les principaux inconvénients de l'utilisation des MO. Ces derniers ont été traités de manière adéquate par l'introduction d'instruments MO commerciaux avec des contrôles de température et de pression appropriés.

### 2.1.1. Exemples de réactions assistées par Micro-ondes :

L'irradiation micro-ondes comme source d'énergie alternative, occupe une place prépondérante car non seulement elle réduit le temps de réaction et augmente son efficacité, mais aussi permet de travailler en absence de solvant organique avec une efficacité maximale. Des applications récentes de synthèse organique assistée par micro-ondes ont fait l'objet de plusieurs publications dans les différents domaines de la chimie, on cite quelques exemples dans ce qui suit :

Récemment N. P. Kumar et coll.<sup>138</sup> ont rapporté leurs résultats concernant la synthèse *one-pot*, assistée par micro-ondes, de dérivés de phénanthrène fusionnés au tétrahydrodibenzoacridinone. La stratégie de synthèse rapportée a fourni un assemblage rapide de trois composants différents en une seule molécule complexe (Schéma 2). La méthode offre également des

---

<sup>134</sup> Buffler, C. R.; *Microwave Cooking and Processing*, Van Nostrand Reinhold, New York, **1993**, 68.

<sup>135</sup> Al-Bogami, A. S.; El-Ahl, A. S. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 2.

<sup>136</sup> Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity.* **2009**, 13, 71.

<sup>137</sup> Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.

<sup>138</sup> Kumar, N. P.; Sharma, P.; Reddy, T. S.; Shankaraiah, N.; Bhargava, S. K.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 173.

avantages tels que des temps de réaction plus courts, des rendements élevés, un large choix de substrat, une économie d'atome et sans processus de purification chromatographique. Les composés synthétisés inhibent potentiellement les cellules cancéreuses de l'ovaire et peuvent être des candidats chimiothérapeutiques potentiels pour le traitement des tumeurs malignes.

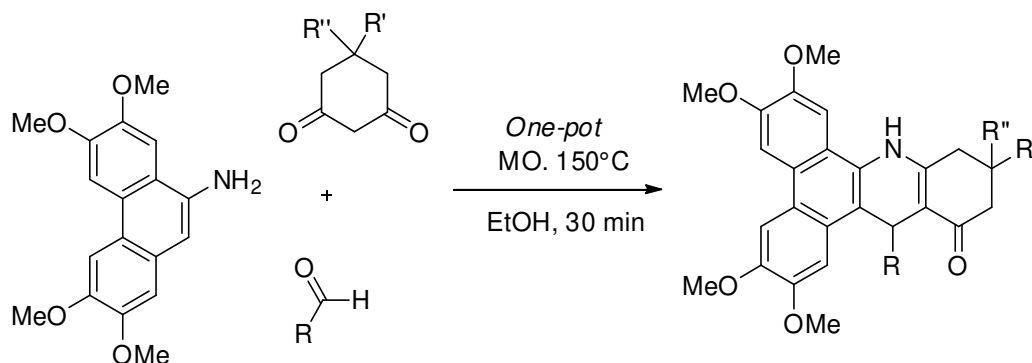


Schéma 2

Un autre exemple de synthèse sous micro-ondes efficace, pratique et écologique d'analogues de tocophérol a été développé par M. Ingold et *coll.*<sup>139</sup> en utilisant des conditions sans solvants *via* les réactions multicomposantes de Passerini et Ugi (Schéma 3). Parmi les composés synthétisés et évalués pour leurs activités antiprolifératives envers des lignées cellulaires tumorales, un analogue de tocophérol apparaît comme un futur puissant agent thérapeutique.

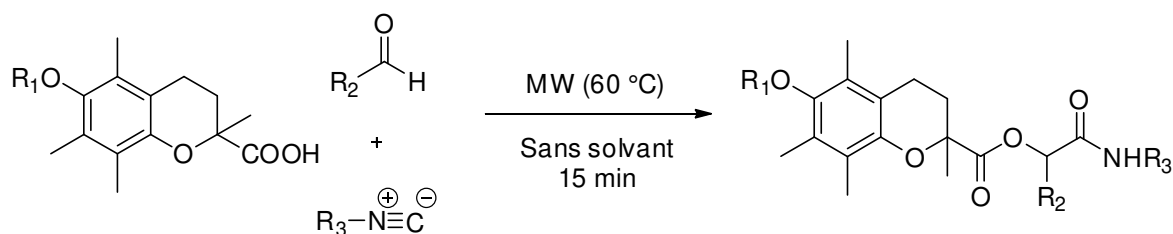


Schéma 3

T. R. Helgren et *coll.*<sup>140</sup> ont développé une voie de synthèse qui permet d'accéder facilement à des analogues stéréochimiquement et structurellement divers flavonoïdes *via* une réaction assistée par micro-ondes. La synthèse décrite commence par la génération de la chalcone suivie d'une époxydation. L'étape finale est une ouverture régiosélective d'époxyde par différentes amines, suivie d'une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire pour générer les 3-amino-2,3-dihydrobenzofuranes (Schéma 4).

<sup>139</sup> Ingold, M.; Dapuetto, R.; Victoria, S.; Galliusi, G.; Batthyàny, C.; Bollati-Fogolín, M.; Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Padrón, J. M.; Porcal, W.; López, G. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 1888.

<sup>140</sup> Helgren, T. R.; Xu, L. L.; Sotelo, D.; Mehta, Y. R.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Aldrich, L. N. *Chem. Eur. J.* **2018**, 18, 4509.

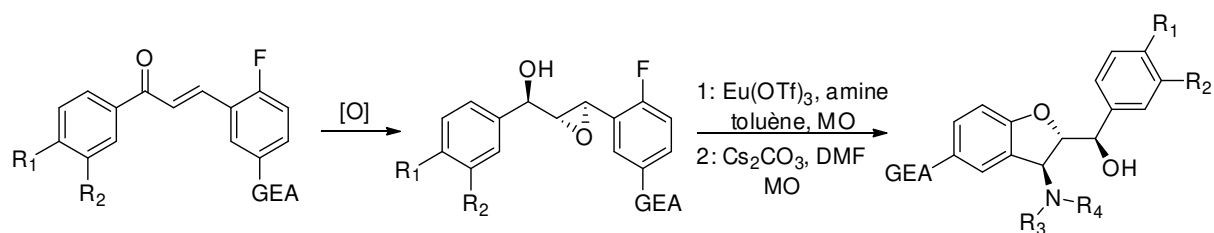


Schéma 4

N. C. Desai et *Coll.*<sup>141</sup> ont décrit une méthode pour la synthèse de nouveaux 4-aryl-2-(furan-2-ylméthylèneamino)-6-(2-oxo-2H-chromén-3-yl) nicotinonitriles avec des rendements quantitatifs (Schéma 5). A partir de la réaction du 3-acétyl-2H-chromen-one avec les aldéhydes aromatiques, le malononitrile et l'acétate ammonium conduisant à la formation de dérivés intermédiaires pyridiniques, qui a leur tour sous irradiation MO et dans la présence de traces de ZnCl<sub>2</sub> conduisent à la formation des composés désirés. Certains de ces composés synthétisés ont montré une activité antibactérienne intéressante.

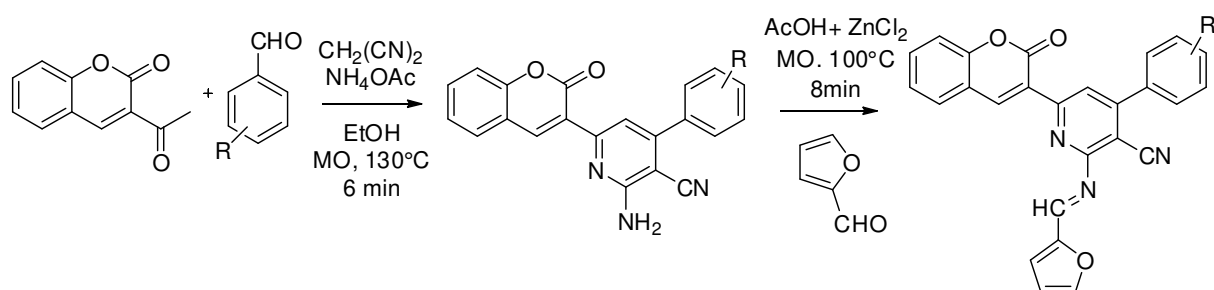


Schéma 5

D. Ashok et *coll.*<sup>142</sup> ont décrit la synthèse d'analogues de flavonol, à partir de 2-hydroxyacétophénone différemment substituées et de 1-phényl-3-(thiophén-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde sous micro-ondes. Les dérivés de la chalcone intermédiaire ont été convertis directement en flavonols correspondants par l'ajout de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sans être isoler (Schéma 6).

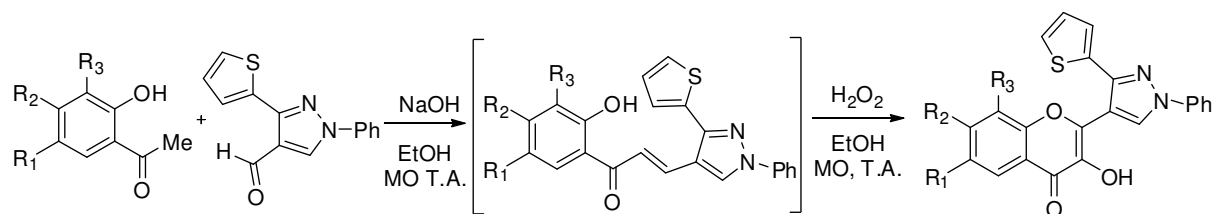


Schéma 6

<sup>141</sup> Desai, N. C.; Satodiya, H. M.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V.; Vaghani H. V. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, 21, 153.

<sup>142</sup> Ashok, D.; Kifah, M. A.; Lakshmi, B. V.; Sarasija, M.; Adam, S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 172.

A. S. Elbogami et coll.<sup>143</sup> ont rapporté une méthode de synthèse en une seule étape des chalcones et flavanones fonctionnalisées *via* une réaction de condensation de Claisen-Schmidt (Schéma 7). L'utilisation des micro-ondes dans cette synthèse a permis l'obtention des produits désirés avec des rendements excellents dans un temps très court (2min).

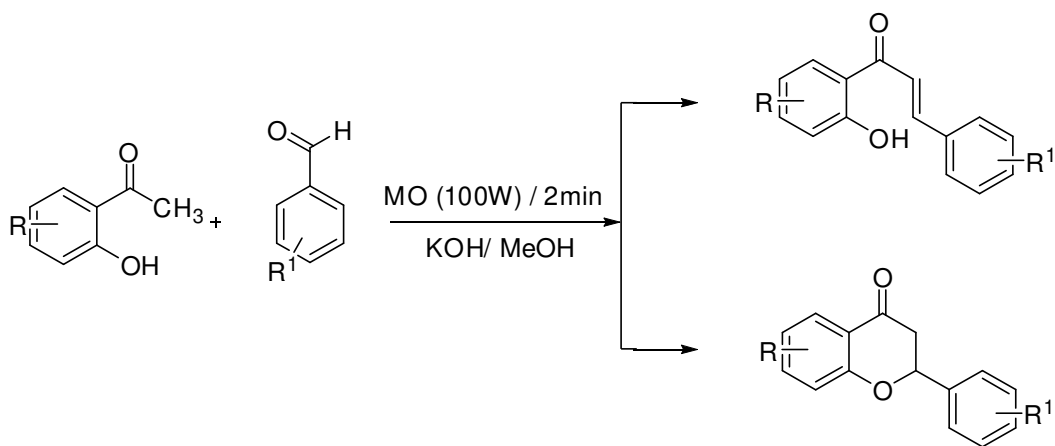


Schéma 7

## 2.2. Mécanochimie :

Les différents domaines de la chimie ont été classés en fonction du type d'énergie fournie au système à savoir la thermochimie, la photochimie, l'électrochimie, etc. La nomenclature mécano-chimie a été appliquée au type de réactions réalisées par l'énergie mécanique.

Une réaction mécano-chimique est définie comme « une réaction chimique induite par l'absorption directe de l'énergie mécanique ». L'énergie mécanique, telle que celle provoquée par le cisaillement, l'étirement et le broyage/meulage, est considérée comme l'activateur externe important qui permet de rompre et créer des liaisons chimiques.<sup>144</sup> Les réactions mécano-chimiques peuvent se dérouler en quelques minutes, avec un faible effort technique et sans la présence de solvants.<sup>145</sup> Pour toutes ces raisons, l'utilisation potentielle de l'énergie mécanique dans les synthèses chimiques a attiré l'attention des scientifiques.<sup>146</sup>

Dans une réaction chimique le broyage de deux substances solides conduit à une série de transformations complexes, l'énergie mécanique brise l'ordre de la structure cristalline des

<sup>143</sup> Albogami, A. S.; Karama, U.; Mousa, A. A.; Khan, M.; Al-Mazroa, S. A.; Alkathlan, H. Z. *Orient. J. Chem.* **2012**, 28, 619.

<sup>144</sup> Zhu, F.; Li, S.; Wang, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7535.

<sup>145</sup> James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413.

<sup>146</sup> Leistenschneider, D.; Zürbes, K.; Schneidermann, C.; Grätz, S.; Oswald, S.; Wegner, K.; Klemmed B.; Giebeler, L.; Eychmüller, A.; Borchardt, L. *C.* **2018**, 4, 14.



réactifs, et produit de nouvelles surfaces et des fissures. Au point de collision des bords, les solides se déforment et fondent, formant des points chauds où les molécules peuvent atteindre des états d'excitation vibratoires très élevés conduisant à la rupture des liaisons. Ces processus se produisent dans une période de  $10^{-7}$  sec dans laquelle l'équilibre thermique n'existe pas. Ce délai est appelé la phase de plasma. Ceci est suivi par une durée post-plasma de  $10^{-6}$  sec ou plus dans laquelle les processus de relaxation dissipent l'énergie atteignant la distribution de Maxwell-Boltzmann. Ces réactions postplasmiques sont responsables de la plupart des produits formés.<sup>147</sup>

Il y a une variété de changements qui se produisent pendant le broyage mécanique des solides tels que :

- Broyage des réactifs pour former des particules de très petite taille augmentant ainsi la surface réactive.
- Formation de défauts ponctuels et de dislocations dans la structure cristalline.
- Transformations de phase dans les matériaux polymorphes.
- Réactions chimiques : décomposition, oxydation-réduction, échange ionique, formation de complexes et d'adduits, etc.

### 2.2.1. Aperçu historique :

Dès les débuts de l'humanité, le traitement mécanique des grains a été la première technologie d'ingénierie dans la préparation des aliments. Plus tard, le traitement des matières premières comme les minerais de la même manière, a permis la production de peintures et de médicaments en poudre fine. Des mortiers prototypiques différents en termes de matériaux, de forme, de taille et de décoration, trouvés sur de nombreux sites archéologiques à travers le monde, témoignent des premiers développements d'outils destinés à utiliser la force mécanique exercée par une main.<sup>148</sup>

Un des premiers exemples survivants sur la relation entre le broyage, comme moyen d'introduire une force mécanique, et un changement chimique en conséquence de celui-ci, est celui trouvé dans la brochure « On Stones », écrit par Theophrastus d'Eresus étudiant d'Aristote vers 315 av. qui décrit une réduction du cinabre en mercure métallique liquide en présence de vinaigre, effectuée dans un mortier de cuivre avec un pilon de cuivre.<sup>147</sup> Selon les

<sup>147</sup> Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.

<sup>148</sup> Margetic, D.; Strukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*, Chap1, Elsevier, **2016**, p1.

normes actuelles, le vinaigre a été utilisé pour éliminer les réactions secondaires qui ont souvent lieu lors du broyage dans l'air. Ce n'est qu'après 2000 ans pour que les scientifiques redécouvrent les effets du liquide ajouté au cours des réactions mécano-chimique dans ce qui est connu sous le nom de broyage par solvant, pétrissage ou broyage assisté par liquide.<sup>149</sup>

Cependant, vers la fin du XIXe siècle, Bien que Michael Faraday ait réalisé une réduction du chlorure d'argent avec le zinc, le cuivre, l'étain et le fer par broyage manuel démontrant que les changements chimiques induits par l'agitation mécanique étaient bien connus, ce n'est qu'avec W. Spring et M.C. Lea où les phénomènes mécano-chimiques ont commencé à être étudiés de façon systématique<sup>150</sup>. Notamment, le résultat le plus important et cité de la recherche de M.C. Lea sur la mécano-chimie, qui lui a valu le titre de « père de la mécano-chimie » est l'observation que le broyage mécanique conduit à des effets différents de ceux induits par la chaleur dans les réactions thermo-chimiques. Par exemple, le chauffage de HgCl et d'AgCl entraîne la fusion et la sublimation de ces solides, tandis que le broyage aboutit à leur décomposition en gaz Cl<sub>2</sub> et en métal. Depuis la mécano-chimie moléculaire, en particulier la co-cristallisation, s'est développée de manière significative dans les années 1980 et 1990.<sup>151</sup> Ces études ont montré que la mécano-chimie n'était pas seulement une manière générale de fabriquer des produits chimiques, mais aussi qu'elle pouvait donner des produits impossibles à obtenir par des méthodes basées sur des solutions.

Au cours des 15 dernières années, la recherche dans le domaine de la mécano-chimie s'est considérablement intensifiée et la méthodologie a également commencé à devenir plus sophistiquée. Pour répondre à la demande actuelle de la chimie moderne incluant l'innovation de procédés efficaces, économiques et écologiques.

### 2.2.2. Instrumentation de laboratoire moderne pour mécanosynthèse :

La manière traditionnelle de réactions mécano-chimiques est l'utilisation d'un mortier et d'un pilon. Bien que cet équipement soit considéré comme une marque de mécano-chimie, il présente plusieurs inconvénients. L'apport d'énergie dans ces réactions est le résultat d'un travail manuel et selon la force de la personne, il est probable que l'énergie introduite dans le système

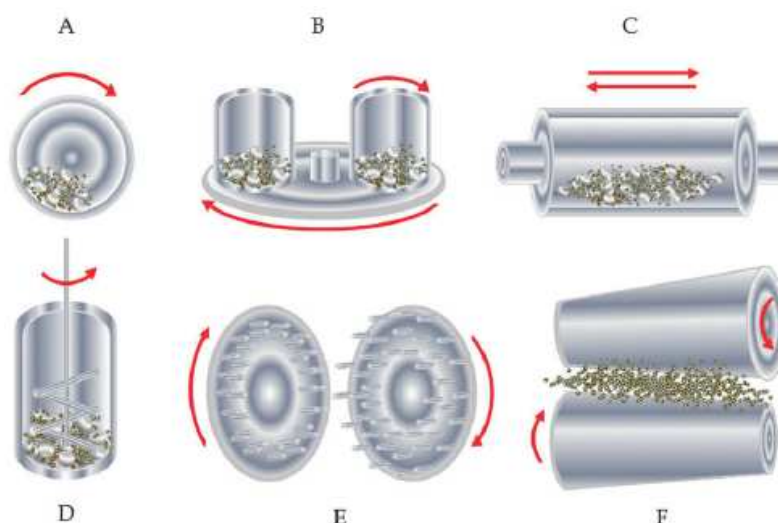
<sup>149</sup> Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7638.

<sup>150</sup> Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.

<sup>151</sup> (a) : Patil, A. O.; Curtin D. Y.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 348. (b) : Toda, F.; Tanaka, K.; Sekikawa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 0, 279. (c) : Etter, M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415. (d) : Peddiredi, V.; Jones, W.; Chorlton, A.; Docherty, R. *Chem. Commun.* **1996**, 987.

n'est pas constante. Cela devient généralement un problème si des temps de broyage plus longs sont nécessaires, ce qui affecte par conséquent le bon mélange et le transfert d'énergie menant à des résultats irréproductibles. De plus, les mortiers de laboratoire typiques ont une capacité de traitement limitée et ne sont pas destinés à une synthèse à grande échelle. Enfin, un problème de sécurité existe, car la personne qui conduit une expérience de broyage manuelle est exposée à de nombreux dangers. Cependant, l'utilisation de broyeurs automatisés permet le déroulement de l'expérience en sécurité il permet aussi de contrôler précisément la consommation d'énergie en ajustant la fréquence, le temps de fraisage, et le choix d'accessoires de broyage (bocaux et billes) en sélectionnant le matériau de broyage le plus compatible, le nombre et la taille des billes et d'autres paramètres technologiques.<sup>152</sup>

L'activation mécanique des réactions exige des broyeurs ou moulins à haute énergie avec différents régimes de travail (compression, cisaillement, impact). Les principaux broyeurs les plus fréquemment utilisés sont illustrés ci-dessous (Figure 3).



**Figure 3 :** Types de broyeurs à haute énergie<sup>153</sup>: A : broyeur à billes, B : broyeur planétaire, C : broyeur à vibrations, D : broyeur à moulin à billes, E : broyeur à broche, F : laminoir.

Parmi les différents types de broyeurs, les broyeurs à billes sont similaires en ce qui concerne les réactions chimiques. Les réactifs sont placés à l'intérieur d'un récipient de réaction avec une ou plusieurs billes de broyage, un couvercle est placé sur le récipient, le récipient est

<sup>152</sup> Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2042.

<sup>153</sup> Baláž, P.; Achimovičová, M.; Baláž, M.; Billík, P.; Cherkezova-Zheleva, Z.; Criado, J. M.; Delogu, F.; Dutková, E.; Gaffet, E.; Gotor, F. J.; Kumar, R.; Mitov, I.; Rojac, T.; Senna, M.; Streletskii, A.; Wieczorek-Ciurowa, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7571.

fixé à l'intérieur du broyeur à billes et le récipient est agité à des vitesses élevées. La majorité des réactions mécano-chimiques organiques généralement réalisées à l'échelle du laboratoire soit dans un broyeur à billes planétaire soit dans un broyeur à mélangeur (aussi appelé broyeur à secousses ou à vibrations) qui sont robustes, énergiques et faciles à utiliser. Un bref aperçu de leurs principales caractéristiques est présenté dans ce qui suit :

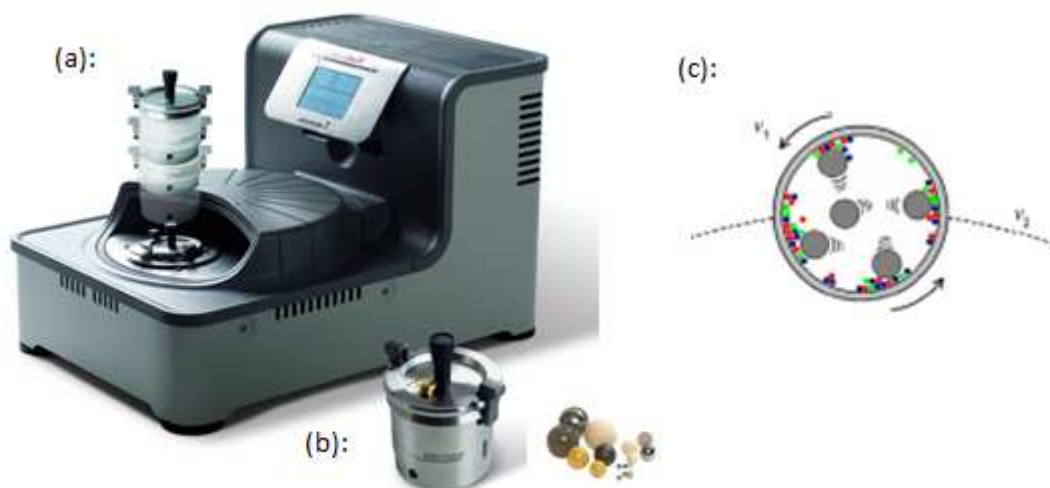
### 2.2.2.1. Broyeur planétaire :

Dans le bol du broyeur planétaire, la fragmentation se produit principalement par l'impact à haute énergie des billes de broyage et partiellement par frottement entre les billes et la paroi du bol. Pour cela, le bol, contenant le solide à broyer et les billes, tourne autour de son propre axe sur un disque principal tournant dans le sens opposé. À une certaine vitesse, la force centrifuge fait rebondir le matériau d'échantillon broyé et les billes de broyage de la paroi intérieure du bol, traverser le bol en diagonale à une vitesse extrêmement élevée et frapper le matériau à broyer sur la paroi opposée du bol<sup>154</sup> (Figure 4-c).

Les modes de frottement et d'impact constituent donc les principaux mécanismes par lesquels les matériaux sont traités à l'intérieur du broyeur planétaire à billes. En ce qui concerne les caractéristiques techniques,<sup>147</sup> un broyeur planétaire à billes type, comporte une à quatre stations de broyage où sont montés les bols de broyage. La vitesse de rotation peut être réglée entre 30 et 650 tr/min avec des temps de fraisage jusqu'à 99 min, selon le modèle. La capacité des bords varie habituellement de 12 à 500 mL et les milieux de broyage disponibles peuvent être choisis parmi l'acier inoxydable et l'acier durci, le corindon fritté, le carbure de tungstène, le nitrure de silicium, l'oxyde de zirconium, l'agate ou le polyamide plastique (Figure 4-b). En tant qu'accessoires optionnels, les fabricants proposent des systèmes de mesure de température et de pression fixés aux bols de broyage.

---

<sup>154</sup> Manuelle d'utilisation, micro-broyeur planétaire PULVERISETTE 7, Édition 10/2013 indice 022.reperé à : <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/planetary-mills/details/product/pulverisette-7-premium-line/>.

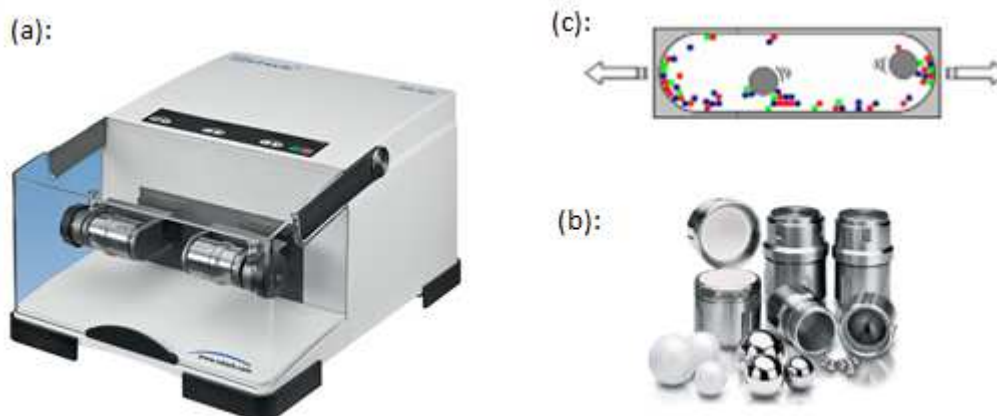


**Figure 4 :** (a): broyeur planétaire *pulverisette 7* , (b): bol et billes de broyage, (c): représentation du principe de fonctionnement du broyeur planétaire.

#### 2.2.2.2. Broyeur à vibrations :

La fragmentation se produit suite à l'impact causé par les billes en frappant avec une énergie élevée l'échantillon situé sur les faces extérieures arrondies provoquant ainsi son broyage. Pour cela Les bols de broyage du broyeur à billes produisent des vibrations en forme d'arc de cercle sur un plan horizontal. Du fait de leur inertie, Un intense mélange, généré par le mouvement du bol et les mouvements décrits par les billes (Figure 5-c).

Avec l'amplitude du mouvement de la pince dans une plage d'environ 2 à 5 cm et sa fréquence de fonctionnement jusqu'à 1800 cycles par minute, les billes peuvent atteindre des vitesses élevées (de l'ordre de plusieurs m s<sup>-1</sup>), selon le modèle. Cela conduit à des forces importantes exercées sur le matériau broyé, qui classe les broyeurs à vibrations comme une alternative à haute énergie aux broyeurs planétaires. Comme dans le cas du broyage planétaire à billes, les deux modes de frottement et d'impact fournissent de l'énergie dans le système, le mode d'impact étant le mode dominant. La fréquence de fonctionnement maximale et le temps de broyage dans ces broyeurs commerciaux sont habituellement de 30 Hz et de 99 minutes, respectivement. Les bols de broyage sont disponibles en différentes tailles (1,5-50 mL) et en différents matériaux (acier trempé, acier inoxydable, carbure de tungstène, agate, oxyde de zirconium et téflon) (Figure 5-b)<sup>147</sup>.

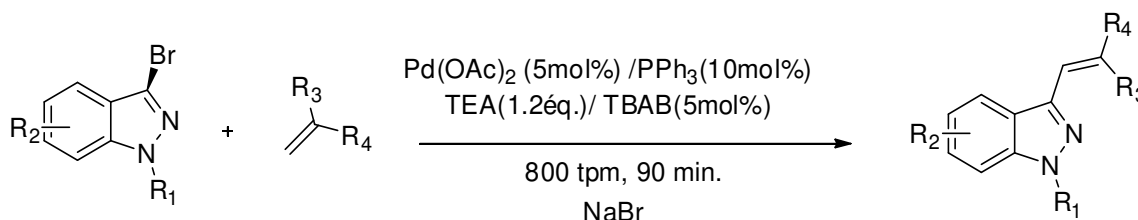


**Figure 5** : (a) : broyeur à vibrations MM400, (b) : bol et billes de broyage (c) : représentation du principe de fonctionnement du broyeur à vibrations.

### 2.2.3. Exemples de réactions assistées par mécanochimie :

La mécanochimie est devenue de plus en plus populaire parmi les chimistes de synthèse en tant que moyen écologique et hautement efficace pour la synthèse organique. Quelques exemples de synthèses effectués par mécanochimie sont rapportés ci-dessous :

Récemment, J. Yu et coll.<sup>155</sup> ont décrit un couplage de Heck chimiosélectif activé mécaniquement pour la synthèse de 3-vinylindazoles à l'aide de quantités catalytiques de TBAB et de NaBr à la fois comme inhibiteur de déshalogénéation et auxiliaire de meulage. Une série de 3-bromoindazoles non activés et une large gamme d'oléfines ont bien fonctionné pour donner les produits de couplage correspondants avec des rendements bons à excellents (Schéma 8). Les auteurs rapportent aussi une autre application de ce protocole dans un couplage croisé de Heck / Migita en deux étapes, qui a fourni une voie hautement efficace pour la synthèse de l'axitinib (Schéma 9).



**Schéma 8**

<sup>155</sup> Yu, J.; Hong, Z.; Yang, X.; Jiang, Y.; Jiang, Z.; Su, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 786.

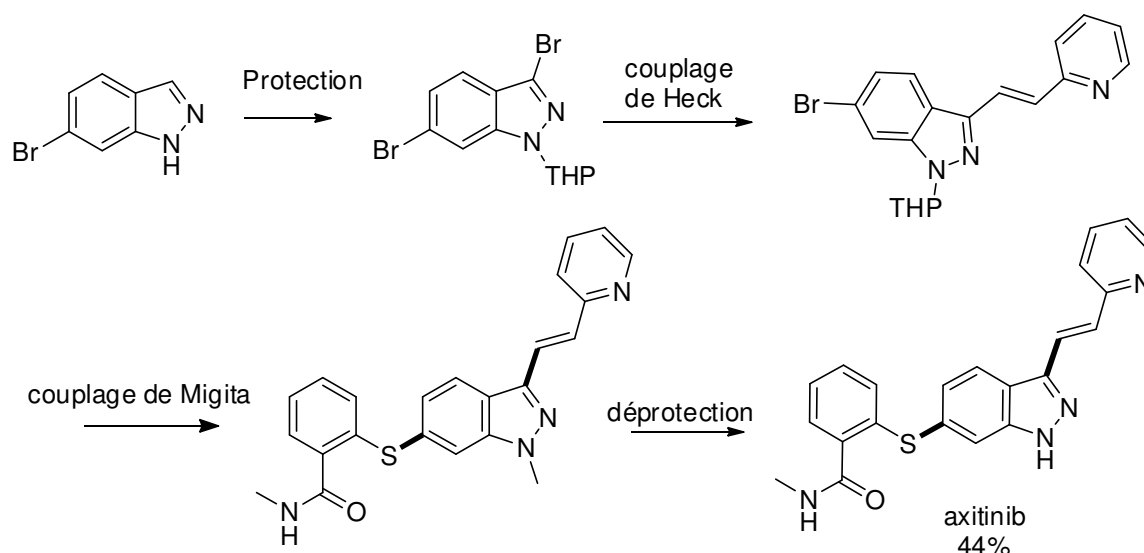


Schéma 9

Un autre exemple récent de synthèse mécano-chimique a été décrit par A. Beillard et coll.<sup>156</sup> les auteurs rapportent une procédure en deux étapes sans solvant donnant accès à divers précurseurs de NHC (N-hétérocyclique carbène) directement à partir d'anilines. Cette approche mécano-chimique a permis de produire les sels N,N-diarylimidazolium largement utilisés avec de bien meilleurs rendements que les méthodes conventionnelles (Schéma 10).

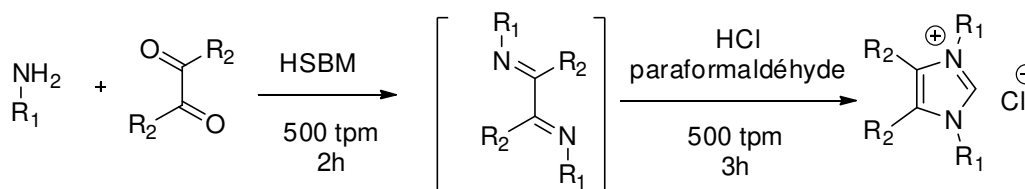


Schéma 10

Une nouvelle stratégie mécano-chimique de synthèse des flavones a été décrite par X. Zhu et coll.<sup>157</sup> à partir de 1-(2-hydroxyphényl)-3-aryl-1,3-propanediones. En effet, les avantages notables de l'application de la mécano-chimie pour cette réaction sont : l'amélioration des rendements, des temps de réaction courts et des conditions propres. Une autre caractéristique de cette méthode est la récupération et la réutilisabilité du catalyseur (Schéma 11).

<sup>156</sup> Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.* **2018**, 20, 964.

<sup>157</sup> Zhu, X.; Li, Z.; Shu, Q.; Zhou, C.; Su, W. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 4199.

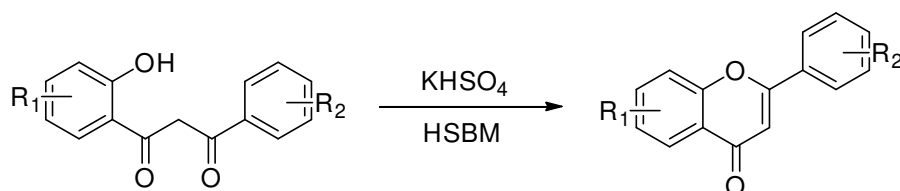


Schéma 11

La synthèse de nouvelle pyrazolones difluorées pharmacologiquement pertinentes a été rapportée par J. L. Howard et coll.<sup>158</sup> les conditions mécano-chimiques ont permis l'obtention de bons rendements, *via* un protocole en deux étapes pour la formation d'hétérocycles et la fluoruration subséquente en utilisant le chlorure de sodium comme auxiliaire de broyage (Schéma 12).

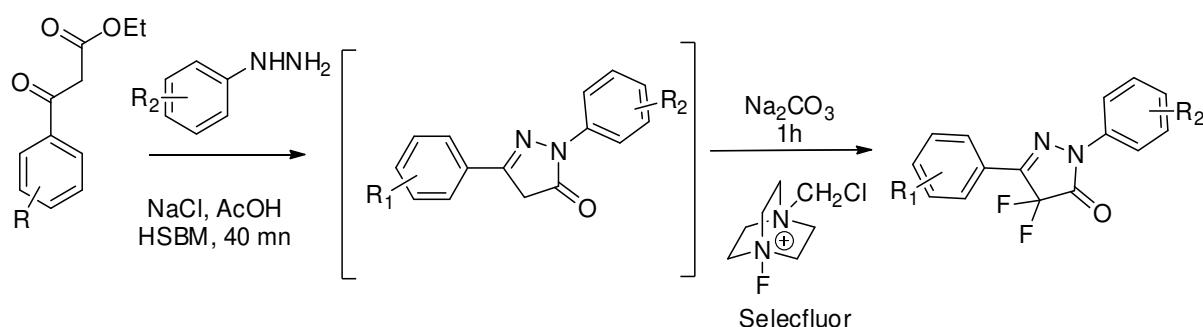


Schéma 12

D. E. Crawford et coll.<sup>159</sup> ont synthétisé des catalyseurs hautement efficaces type NPs ZnO modifiés pour la synthèse *one-pot* de divers dérivés de pyrimidine par mécano-chimie (Schéma 13). L'application de cette méthode pour la synthèse décrite a permis de recycler le catalyseur jusqu'à cinq fois sans diminution de l'activité catalytique, l'extension à une échelle de plusieurs grammes et la facilité d'isolation du produit.

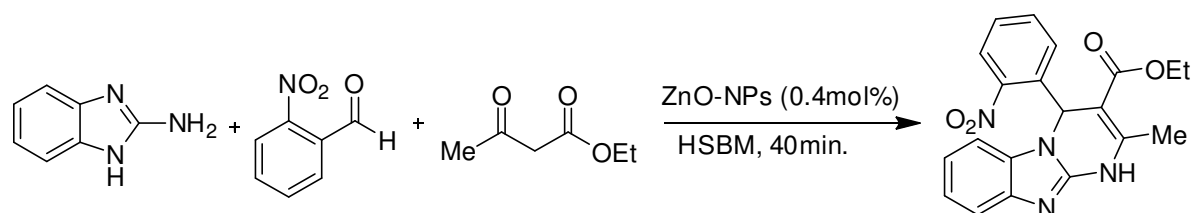


Schéma 13

La synthèse de pyrrolo [2,1-a] isoquinoléines par mécano-chimie a été aussi décrite par M. Leonardi et coll.<sup>160</sup> la réaction est effectuée en deux étapes à partir de matériaux de départ

<sup>158</sup> Howard, J. L.; Nicholson, W.; Sagatov, Y.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1950.

<sup>159</sup> Crawford, D. E.; Miskimmin, C. K.; Cahir, J.; James, S. L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13067.

<sup>160</sup> Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2570.



simples et disponibles dans le commerce dans des conditions très douces (Schéma 14). Ce protocole génère quatre nouvelles liaisons et deux cycles dont le second provient d'une nouvelle réaction de type Pomeranz-Fritsch catalysée par le triflate de triméthylsilyle.

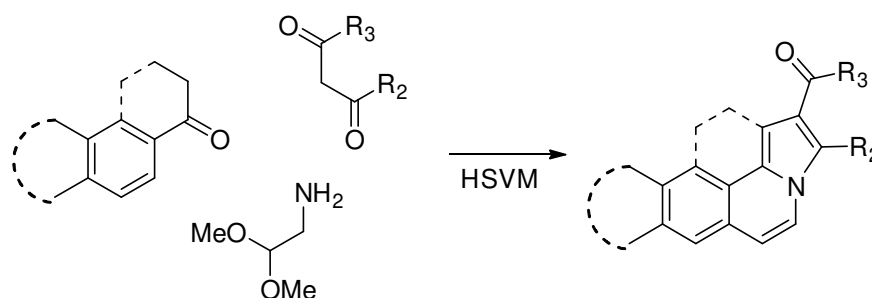


Schéma 14

### 3. Solvants alternatifs :

Les solvants ont reçu beaucoup d'attention dans le cadre de la chimie verte. Ceci peut être attribué au grand volume de solvant typiquement utilisé dans une réaction (en particulier à l'étape de purification). L'utilisation de solvants toxiques, inflammables ou nocifs pour l'environnement a des conséquences malheureuses qui sont souvent liées aux propriétés bénéfiques du solvant nécessaire pour son application, comme la volatilité qui permet la récupération et la purification du solvant par distillation, mais crée également des émissions atmosphériques indésirables.<sup>161</sup>

Ainsi, le besoin de solvants alternatifs pour les réactions a été l'un des problèmes majeurs auxquels les chercheurs ont été confrontés. La reconnaissance de la nécessité de techniques innovatives a conduit à un effort scientifique important impliquant des domaines nouveaux ou au moins améliorés, notamment l'utilisation des fluides supercritiques (et quasi-critiques)<sup>162</sup>, les réactions dans l'eau<sup>163</sup> et dans liquides ioniques.

Il est instructif de faire une comparaison généralisée entre ces nouveaux systèmes de solvants, P. Pollet et coll.<sup>164</sup> ont classé ces alternatives de solvants organiques, par le biais d'une analyse semi-quantitative (Figure 6), en se basant sur le compromis existant entre les propriétés de transport (exprimées en tant que coefficient de diffusion, DA) et la solvation (exprimée en

<sup>161</sup> Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, 7, 1.

<sup>162</sup> (a) : Leitner, W. *Modern Solvents in Organic synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1999**, 206, 107. (b) : Budisa, N.; Schulze-Makuch, D. *Life*, **2014**, 4, 331. (c) : Noyori, R. *Chem. Commun.* **2005**, 0, 1807.

<sup>163</sup> (a) : Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725. (b) : Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275. (c) : Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9945.

<sup>164</sup> Pollet, P.; Davey, E. A.; Ureña-Benavides, E. E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Green Chem.* **2014**, 16, 1034.

tant que paramètre de dipolarité / polarisabilité de Kamlet-Taft,  $\pi^*$ ). Ainsi les gaz et les liquides supercritiques présentent des coefficients de diffusion élevés mais sont essentiellement des solvants "médiocres" comme indiqué par leur faible  $\pi^*$ . En revanche, à l'autre extrême, les liquides ioniques sont de bons solvants avec de mauvaises propriétés de transport. Le fossé de propriété entre les gaz et les liquides ioniques peut être comblé par des systèmes de solvants tels que les fluides supercritiques (SCF), les liquides gazeux (GXL), l'eau quasi-critique et les solvants organiques communs (liquides organiques). Chaque système offre un ensemble unique de propriétés, qui comprennent, sans s'y limiter, les propriétés de transport et la solvation. Cette boîte à outils de systèmes de solvants peut fournir la base pour répondre aux défis spécifiques de la chimie moderne.

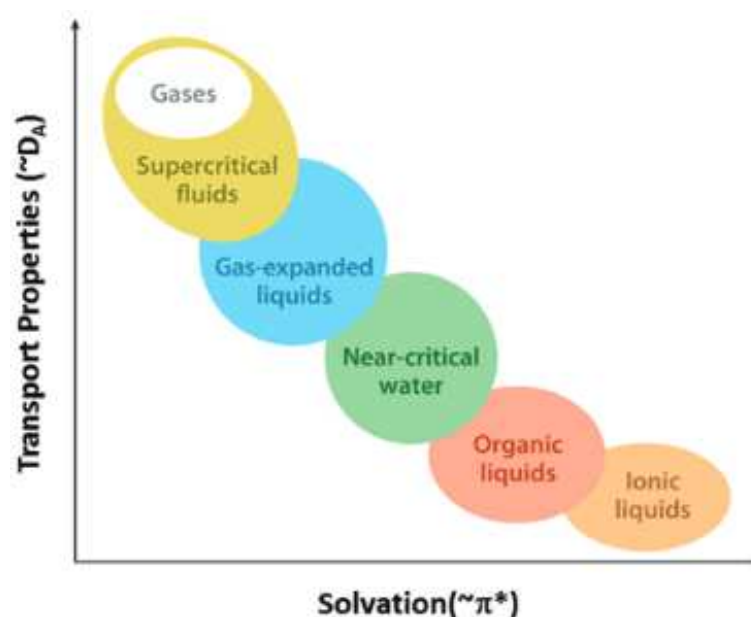


Figure 6 : Capacité de transport et de pouvoir dissolvant pour divers types de solvants.

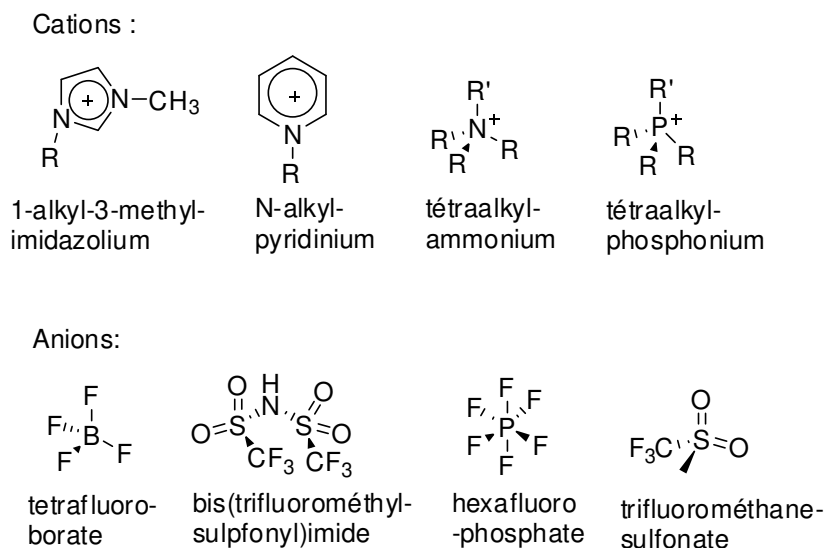
### 3.1. Les liquides ioniques :

La conception de nouvelles substances avec des propriétés spécifiques et adaptées pour une synthèse verte, reste un objectif principal de la chimie moderne. C'est le cas des liquides ioniques, pour lesquels les performances peuvent être ajustées pour être aussi bonnes voire meilleures que celles des solvants conventionnels dans de nombreuses applications<sup>165</sup>.

Les liquides ioniques (LI) sont des sels liquides qui se différencie de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C, mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante, Ils ont une très faible volatilité due à leurs pressions de vapeur extrêmement faibles. Les LI sont constitués d'un cation le plus souvent organique,

<sup>165</sup> García-Verdugo, E.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Lozano, P. Luis, S. V. *Green Chem.* **2015**, 17, 2693.

associé à un anion organique ou inorganique et les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses (>106) (Figure 7). Leur diversité structurale permet de régler leurs propriétés (de solvant et autres) et en fait ainsi des candidats très prometteurs pour une application sur mesure de solvant ou catalyseur dans diverses réactions<sup>166</sup>.



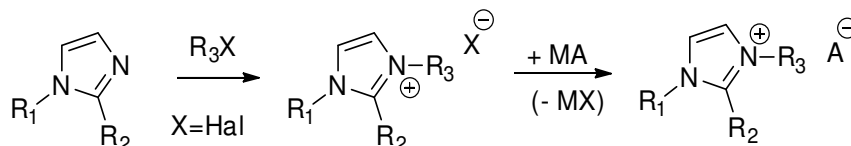
**Figure 7** : Structures de certains cations et anions des liquides ioniques les plus utilisés.

### 3.1.1. Synthèse des liquides ioniques :

Il existe deux voies de base pour la préparation des liquides ioniques<sup>167</sup> :

- La métathèse d'un sel ou d'un anion d'halogénure.
- La réaction de neutralisation acide-base.

L'échange métathétique d'anions (Schéma 15) est probablement la voie la plus utilisée pour la synthèse des LI. A partir d'un halogénure ou d'un sel similaire du cation désiré.



**Schéma 15**

La deuxième méthode pour la préparation de LI est la neutralisation de la base avec des acides de Brönsted (Schéma 16-1) ou l'alkylation directe d'alkylimidazole (Schéma 16-2).

<sup>166</sup> Jutz, F.; Andanson, J. M.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 322.

<sup>167</sup> Vekariya, R. L. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 44.

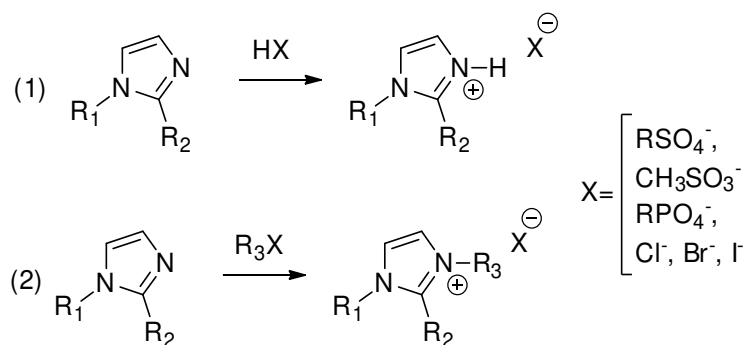


Schéma 16

### 3.1.2. Application des liquides ioniques :

Les propriétés des liquides ioniques ont suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies avec une gamme diversifiée d'applications dans différents domaines (Figure 8). Telles que capteurs<sup>168</sup>, piles à combustible<sup>169</sup>, batteries<sup>170</sup>, condensateurs<sup>171</sup> ainsi que solvants en analyse, synthèse, catalyse et séparation. Certaines nouvelles applications, telles que composés énergétiques ou pharmaceutiques sont encore émergentes.<sup>172</sup>

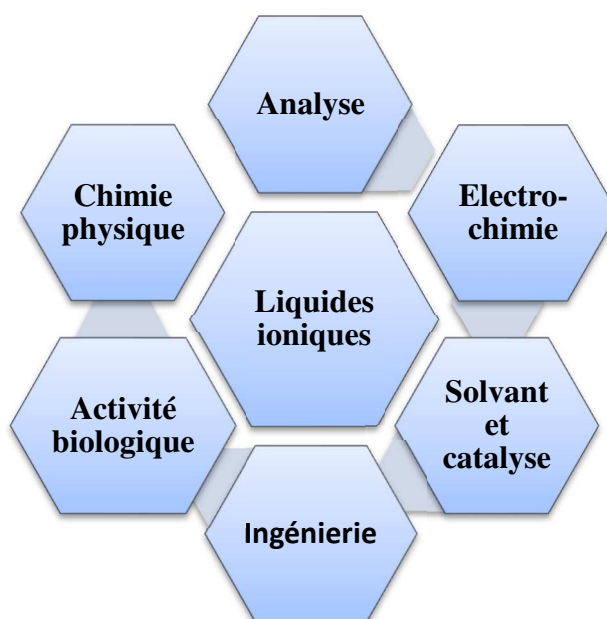


Figure 8

<sup>168</sup> Kubersky, P.; Altsmid, J.; Hamacek, A.; Nespurek, S.; Zmeskal, O. *Sensors*, **2015**, 15, 28421.

<sup>169</sup> Hernandez-Fernandez, F. J.; Perez de los Rios, A.; Mateo-Ramirez, F.; Godinez, C.; Lozano-Blanco, L. J.; Moreno, J. I.; Tomas-Alonso, F. *Chem. Eng. J.* **2015**, 279, 115.

<sup>170</sup> Verrelli, R.; Laszczynski, N.; Passerini, S.; Hassoun, J. *Energy Technol.* **2016**, 4, 700.

<sup>171</sup> Siyahjani, S.; Oner, S.; Singh, P. K.; Varlikli, C. *High Perform. Polym.* **2018**, 954.

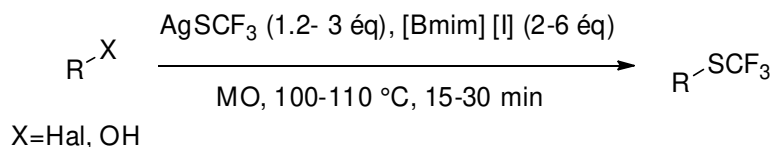
<sup>172</sup> Cojocura, O. A.; Bica, K.; Gurau, G.; Narita, A.; McCrary, P. D.; Shamshina, J. L.; Barber, P. S.; Rogers, R. D. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 559.

Récemment, une large gamme de LI a été conçue et synthétisée à des fins spécifiques telles que la catalyse, la synthèse organique, la séparation de matériaux spécifiques, etc... Cette nouvelle catégorie de liquides ioniques est connue sous l'acronyme anglophone TSLI (Task-Specific Ionic Liquid).<sup>173</sup> Elle incorpore un groupe fonctionnel dans la structure même de l'ion. Ces groupes fonctionnels sont liés de façon covalente au cation, à l'anion ou, dans certains cas, aux deux types d'ions. Dès lors, le liquide ionique peut conjuguer le rôle de milieu réactionnel à celui de réactif ou catalyseur au sein d'un processus. Ce nouveau groupe de LI inclus, les LI Protiques, les LI acides, les LI basiques, les LI chirales, les LI comme support et bien d'autres.<sup>174</sup>

### 3.1.3. Exemples de réactions dans les liquides ioniques :

L'utilisation des LI comme solvants de réaction est en plein essor ces dernières années. L'intérêt pour ces nouveaux milieux s'explique par la nécessité de trouver de nouveaux procédés plus efficaces et respectueux de l'environnement. Ainsi l'utilisation des liquides ioniques comme milieu réactionnelle, en combinaison avec les nouvelles technologies de synthèse comme la synthèse sous micro-ondes, la sonochimie et la mécanochemie ont fait l'objet de plusieurs publications récentes on cite quelques exemples ci-dessous :

E. Anselmi et coll.<sup>175</sup> ont synthétisé un nouveau liquide ionique 1-n-butyl-3-méthylimidazolium trifluorométhylthiolate à partir du chlorure de 1-n-butyl-3-méthylimidazolium par échange d'anions avec AgSCF<sub>3</sub>. Ce LI Préparé *in situ* a démontré son potentiel en tant que milieu réactionnel et agent de trifluorométhylthiolation efficace et recyclable, dans la réaction de substitution nucléophile de divers halogénures d'alkyle et même des alcools non activés sous irradiation micro-ondes (Schéma 17).



**Schéma 17**

Un exemple de synthèse d'une série de 2-hydroxychalcones substituées, a été rapportée par H. Qian et coll.<sup>176</sup> via une réaction de condensation de Claisen-Schmidt des dérivés du 2-hydroxy-acétophénone avec les dérivés du benzaldéhyde dans les liquides ioniques comme

<sup>173</sup> Yue, C.; Fang, D.; Liu, L.; Yi, T. F. *J. Mol. Liq.* **2011**, 163, 99.

<sup>174</sup> Giernoth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2834.

<sup>175</sup> Anselmi, E.; Simon, C.; Marrot, J.; Bernardelli, P.; Schio, L.; Pégot, B.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6319.

<sup>176</sup> Qian, H.; Wang, Y.; Liu, D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 37, 13272.

solvant et sous ultrasons (Schéma 18). Les 2-hydroxychalcones ont été facilement séparées et obtenues avec de très bons rendements. La combinaison entre les ultrasons comme source d'énergie d'activation de la réaction et les liquides ioniques comme milieu réactionnel est une alternative efficace pour la synthèse des chalcones substituées et spécialement les 2-hydroxychalcones.

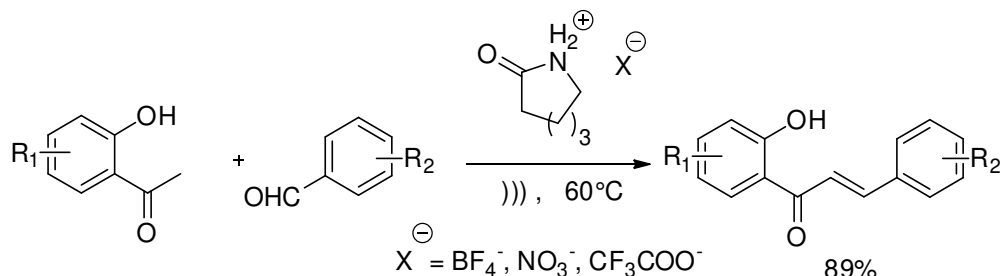


Schéma 18

L'utilisation des liquides ioniques comme milieu réactionnel a été aussi rapporté par S. Satasia et *coll.*<sup>177</sup> dans un nouveau protocole pratique pour la N-formylation de diverses amines la méthode décrite combine l'activation mécano-chimique dans un nouveau liquide ionique sulfaté comme milieu réactionnel catalytique très efficace (Schéma 19). Ce protocole fournit des avantages comme l'économie d'atome, la récupération facile et réutilisabilité du liquide ionique ainsi il s'inscrit dans les grandes lignes de la chimie verte.

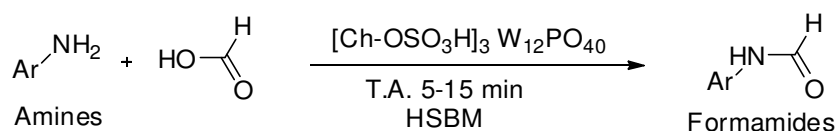


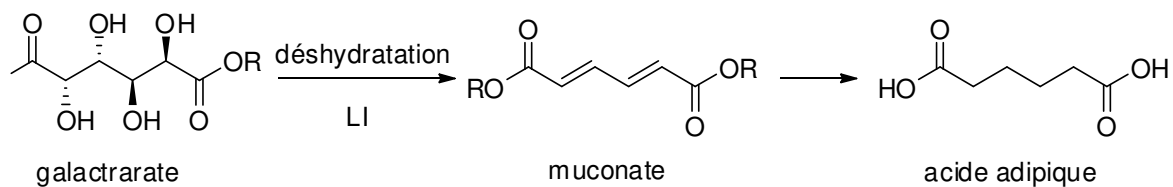
Schéma 19

Nous terminerons avec un exemple de réaction de déshydratation catalysée par le rhénium recyclable effectuée dans les liquides ioniques en tant que milieu réactionnel pour une synthèse efficace d'acide adipique, un des acides dicarboxyliques commercialement importants, à partir d'acide galactarique (Schéma 20). Ce protocole décrit récemment par N. Shin et *coll.*<sup>178</sup> repose sur la solubilité soigneusement conçue des LI pour permettre une réaction homogène passant par la synthèse de l'intermédiaire muconate dans d'excellents rendements. L'utilisation des LI a également permis une séparation efficace de l'intermédiaire du mélange réactionnel par simple décantation. La couche du LI récupérée contenant le catalyseur Re coûteux a été réutilisée jusqu'à quatre fois, sans diminution des rendements. Le composé cible, l'acide

<sup>177</sup> Satasia, S. P.; Kalaria, N. P.; Raval, D. K. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2014**, 391, 41.

<sup>178</sup> Shin, N.; Kwon, S.; Moon, S.; Hong, C. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4758.

adipique, a également été produit avec un excellent rendement après l'hydrogénation catalytique de l'intermédiaire muconate suivie de l'hydrolyse acide. Ainsi, le processus global décrit pour la synthèse de l'acide adipique est beaucoup plus rentable, écologique et industriellement viable.



*Schéma 20*

## 4. Résultats et discussion :

### 4.1. Synthèse des précurseurs : les dérivés des 2-hydroxychalcones

Les 2-hydroxychalcones sont issues de la réaction de condensation de type Claisen-Schmidt du 2-hydroxyacétophénone avec les dérivés du benzaldéhyde dans un milieu alcalin. Cette méthode reste une voie de synthèse incontournable des chalcones. Afin de créer une petite librairie de 2-hydroxychalcone, une série d'aldéhydes aromatiques a été choisie. La réaction de la 2-hydroxyacétophénone avec les dérivés aldéhydiques en présence d'hydroxyde de barium octahydrate (1 éq.) au reflux de l'éthanol pendant 2h, donne après traitement de la réaction avec une solution 1N de HCl aqueux (pH acide), les dérivés de la 2-hydroxychalcone avec de très bons rendements (Schéma 21).

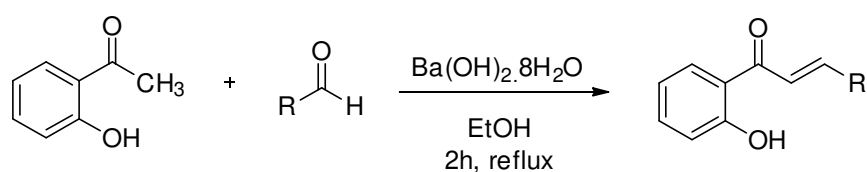


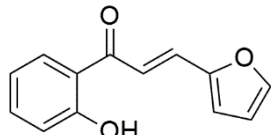
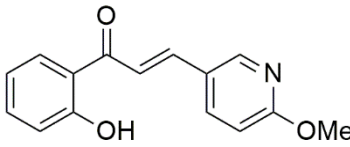
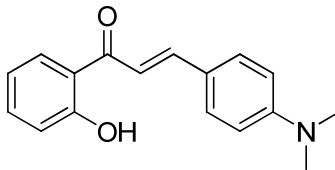
Schéma 21

Les 2-hydroxychalcones préparées sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 1 : 2-hydroxychalcones préparées.

	2-hydroxychalcones	Rdt %
1		88
2		95
3		78
4		82



5		88
6		75
7		40

Toutes les 2-hydroxychalcones synthétisées ont été caractérisées par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR, et sont en bon accord avec les structures proposées.

Sur le spectre IR de la 2-hydroxychalcone **1**, on remarque l'existence d'une bande large à  $2924\text{ cm}^{-1}$  caractéristique à la fonction hydroxyle (OH) et une bande à  $1639\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la fonction carbonyle (C=O). Le spectre de résonance magnétique du proton du composé **1** montre la présence d'un singulet à 12.94 ppm correspondant au proton de la fonction OH. Entre 7.99-7.89 ppm et 7.71-7.62 ppm deux multiplets d'intégration 2H et 3H respectivement, parmi ces derniers on peut distinguer les deux doublets qui correspondent aux  $\text{H}_\alpha$  et  $\text{H}_\beta$  éthyléniques. Les protons des deux noyaux benzéniques résonnent sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé (ddd) à 7.52 ppm d'intégration 1H ( $J = 8.2, 7.2, 1.2\text{ Hz}$ ), un multiplet entre 7.48-4.40 ppm d'intégration 3H, un doublet dédoublé (dd) à 7.07 ( $J=8.4, 1.0\text{ Hz}$ ) d'intégration 1H, un doublet dédoublé dédoublé à 6.97 ( $J = 8.2, 7.2, 1.2\text{ Hz}$ ). Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2-hydroxychalcone, tous les atomes de carbones résonnent comme attendus. On distingue en particulier à champ faible, un signal attribué au carbone du carbonyle à 193.7 ppm alors qu'à 163.6 ppm nous identifions l'atome de carbone aromatique portant la fonction OH.

#### 4.2. La réaction AFO conduite dans l'éthanol :

On retrouve dans la littérature plusieurs travaux qui ont été consacré à l'étude de la réaction AFO. Différentes conditions ont été utilisées pour mieux comprendre le déroulement de cette réaction.<sup>179</sup> Pour notre part, nous avons dans un premier temps, envisagé de reprendre

<sup>179</sup> Gunduz, S.; Goren, A. C.; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1579.

la réaction AFO dans les conditions classiques (EtOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH) afin d'être familiariser avec cette réaction.

Dans ce contexte, nous avons sélectionné la 2-hydroxychalcone comme substrat modèle afin d'éviter l'influence des substituants sur le déroulement général de la réaction. Deux conditions ont été testées afin de mener à bien cette réaction. La réaction est illustrée dans le schéma 22 et les résultats sont réunis dans le tableau 2.

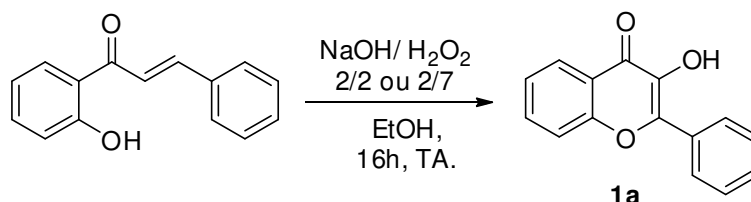


Schéma 22

Tableau 2 : Réaction AFO dans l'EtOH.

Réactions	N. éq. NaOH	N. éq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Temps (h)	Produits	Rdt (%)
I	2	2	18	Flavonol <b>1a</b>	62
II	2	7	18	Flavonol <b>1a</b>	61

Les deux conditions utilisées conduisent à des rendements comparables en flavonol **1a**.

Le flavonol **1a** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et IR. Sur le spectre IR du flavonol on observe la bande caractéristique de la fonction hydroxyle à 3212 cm<sup>-1</sup> ainsi que la bande caractéristique de la fonction carbonyle (C=O) à 1626 cm<sup>-1</sup>. Sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **1a**, les trois protons H5 et H7 et OH résonnent sous forme d'un massif d'intégration 3H entre 8.30-8.28 ppm, les protons aromatiques des deux noyaux benzéniques résonnent sous forme de : triplet à 7.72 ppm d'intégration 1H, un multiplet entre 7.66-7.47 ppm d'intégration 4H et un triplet d'intégration 1H (*J* = 7.5 Hz) à 7.43 ppm. Sur le spectre <sup>13</sup>C, l'atome de carbone caractéristique de la fonction carbonyle résonne à 173.5 ppm. L'atome de carbone portant la fonction OH résonne à 138.5 ppm.

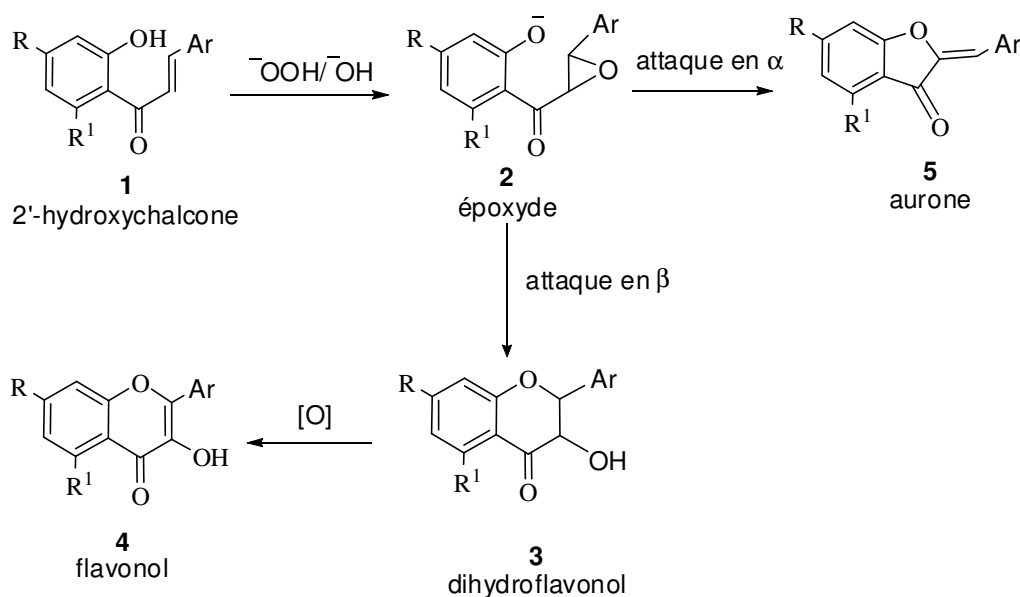
#### 4.2.1. Mécanismes de la réaction AFO :

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le déroulement de cette réaction. Tous estiment que la réaction s'effectue en au moins deux étapes : un dihydroflavonol est tout d'abord formé, et il est ensuite oxydé en flavonol.

Deux hypothèses ont ainsi été retenues comme mécanisme probable :

**a- Mécanisme passant par l'intermédiaire époxyde :**

Tout d'abord T. A. Geismann et D. K. Fukushima<sup>180</sup> ont postulé que la double liaison de la chalcone était oxydée en époxyde, lequel subit une attaque nucléophile intramoléculaire de l'anion phénolate (Schéma 23). Lorsque l'attaque se fait en  $\alpha$ , on obtient l'aurone, et lorsque l'attaque a lieu en  $\beta$ , c'est le dihydroflavonol qui se forme et qui s'oxyde ensuite en flavonol.



**Schéma 23** : Mécanismes de la réaction d'AFO proposés par T. A. Geismann et D. K. Fukushima.

Travaillant sur les aza-analogues des 3'-hydroxyflavonols, B. Schlenoff et *coll.*<sup>181</sup> ont également proposé l'hypothèse du passage par l'époxyde ; ce dernier a pu être isolé et identifié dans le cas de la 2-aminochalcone.

Récemment, X. Shen et *coll.*<sup>182</sup> ont prouvé avec des évidences expérimentales l'implication de l'époxyde dans le mécanisme de la réaction AFO, pour la synthèse des flavonols 5-substitués en utilisant le bicarbonate de sodium et le peroxyde d'hydrogène.

<sup>180</sup> Geisman, T. A.; Fukushima, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686.

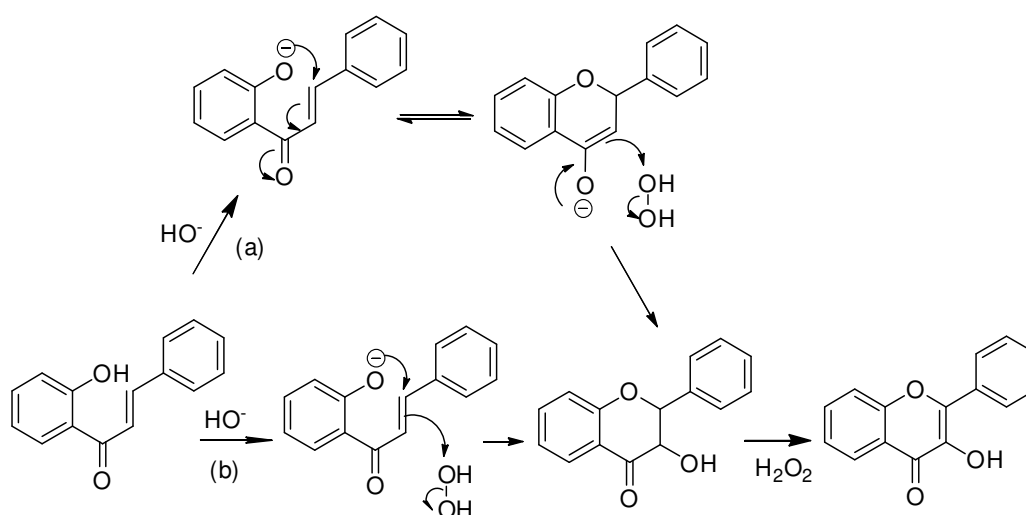
<sup>181</sup> Gao, F.; Johnson, K. F.; Schlenoff, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, 269.

<sup>182</sup> Shen, X.; Zhou, Q.; Xiong, W.; Pu, W.; Zhang, W.; Zhang, G.; Wang, C. *Tetrahedron.* **2017**, 73, 4829.

### b- Mécanisme ne passant pas par l'intermédiaire époxyde :

Plusieurs travaux ont démontré que le mécanisme de la réaction AFO ne peut passer par l'intermédiaire époxyde. F. Dean et *coll.*<sup>183</sup>, B. Brady et *coll.*<sup>184</sup>, T. Gonnley et *coll.*<sup>185</sup> et M. Bennet et *coll.*<sup>186</sup> ont postulé qu'il y avait deux voies mécanistiques possibles pour la formation des flavonols :

- La première consiste en la formation d'ion phénolate suivie de son addition conjuguée intramoléculaire 1,4 formant ainsi un énolate. Ce dernier réagit avec le peroxyde d'hydrogène pour donner le dihydroflavonol qui s'oxyde par la suite pour donner le flavonol (Schéma 24- voie a).
- La seconde, suggère que la cyclisation et l'oxydation auraient lieu de manière concomitante sans passer par la formation de l'énolate conduisant également au dihydroflavonol (Schéma 24- voie b).



**Schéma 24** : voies de synthèse ne passant pas par l'intermédiaire époxyde.

### 4.3. La réaction AFO dans les liquides ioniques :

L'étude de la bibliographie montre que la réaction AFO en milieu liquide ionique n'a pas été reportée jusqu'à présent. Cependant les réactions d'époxydation des chalcones dans les liquides ioniques ont fait l'objet de plusieurs sujets de recherche. Dans ce contexte on peut

<sup>183</sup> Dean, F. M.; Podimuang, V. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.

<sup>184</sup> Brady, B. A.; O'Sullivan, W. I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1435.

<sup>185</sup> Gonnley, T. R.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 369.

<sup>186</sup> Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.

citer les travaux de B. Wang et *coll.*<sup>187</sup> qui ont étudié la réaction d'oxydation des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés avec le peroxyde d'hydrogène dans un mélange biphasique eau/liquide ionique  $C_n\text{BMImPF}_6$  catalysée par la soude. La réaction se fait en quelques minutes (Schéma 25).

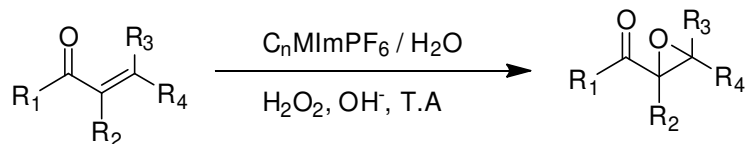


Schéma 25

En s'inspirant des divers travaux portant sur l'oxydation des chalcones en milieu liquides ioniques, nous avons envisagé de tester la réaction AFO en substituant les solvants organiques par les liquides ioniques. Pour cela trois liquides ioniques différents ont été choisis : deux aromatiques à base de cation imidazolium  $\text{BMImPF}_6$  et de cation pyridinium  $\text{BPyBF}_4$  et un liquide ionique non aromatique à base du cation pyrrolidium  $\text{BMPyrNTf}_2$ .

Dans un premier temps, un test d'oxydation de la 2-hydroxychalcone (chalcone modèle) dans les trois LI a été effectué, afin de vérifier la réussite de cette réaction et en parallèle identifier le milieu qui donne un taux de conversion meilleur.

#### 4.3.1. La réaction AFO dans la $\text{BPyBF}_4$ :

La  $\text{BPyBF}_4$  utilisée, a été préparée selon une méthode de synthèse développée par D. Fang et *coll.*<sup>188</sup>. Elle consiste à faire réagir la pyridine (1éq) avec du 1-bromobutane (1éq) et du tétrafluoroborate de sodium (1éq) à  $100^\circ\text{C}$  pendant 3.5 h. Après filtration sur colonne de célite du  $\text{NaBr}$  formé le tétrafluoroborate N-butylepyridinium  $\text{BPyBF}_4$  est obtenu avec un rendement de 90% (schéma 26).

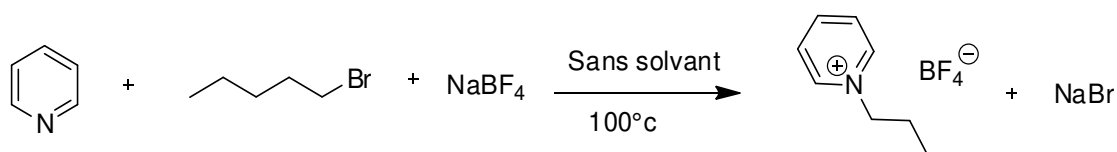


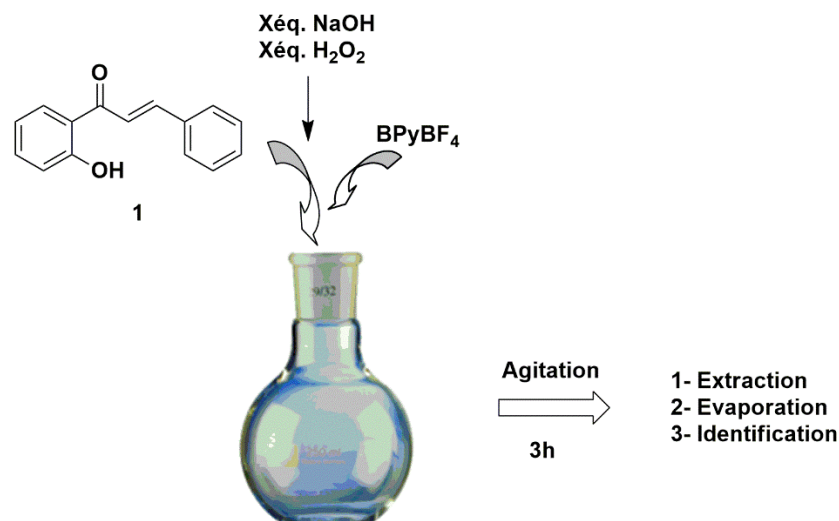
Schéma 26

La réactivité de la 2-hydroxychalcone a été évaluée dans la  $\text{BPyBF}_4$  comme milieu réactionnel en présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{NaOH}$ . Après l'introduction de 100 mg (1éq.) de la 2-hydroxychalcone **1** dans 1 mL de la  $\text{BPyBF}_4$ , un volume d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (4M) contenant 2 équivalents de  $\text{NaOH}$  et un volume d'une solution de peroxyde

<sup>187</sup> Wang, B.; Kang, Y. R.; Yang, L. M.; Suo, J. S. *J. Mol. Catal. A.* **2003**, 203, 29.

<sup>188</sup> Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q.; Zhou, X.; Liu, Z. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 108.

d'hydrogène (35%) contenant 1 éq. de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont ajoutés simultanément goutte à goutte. Le déroulement de la réaction a été suivie par CCM jusqu'à ce qu'aucune évolution ne soit observée (environ 3h). Après extraction du mélange réactionnel par l'éther diéthylique (6×3 mL) et évaporation, le solide obtenu est analysé par RMN <sup>1</sup>H (Figure 9).

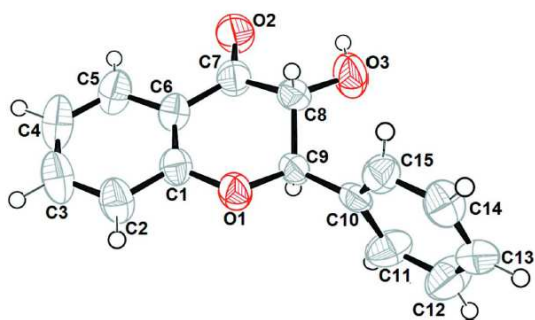


**Figure 9** : Expérimentation de la réaction AFO dans la BPyBF<sub>4</sub>.

Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange brut on remarque la disparation des signaux caractéristiques à la 2-hydroxychalcone **1** et l'apparition des signaux caractéristiques de la flavanone **1b** (Figure 11- Réaction A). En effet, sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé isolé, on observe l'apparition des deux signaux sous forme de deux doublets dédoublés, qui correspondent aux deux protons géminés H<sub>h</sub> (3.13 ppm, *J* = 16.9, 13.2 Hz) et H<sub>i</sub> (2.93 ppm, *J* = 16.9, 3.0 Hz), ainsi qu'un doublet dédoublé d'intégration 1H (5.52 ppm, *J* = 13.2, 3.0 Hz) qui correspond au proton H<sub>j</sub>.

Nous avons ensuite entrepris la même réaction en utilisant un nombre équivalent de NaOH / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (rapport 2/2 éq.) par rapport à la 2-hydroxychalcone de départ 1éq. Après 3h de réaction le produit de départ n'apparaît plus par CCM alors qu'on remarque la présence de deux nouveaux composés. La réaction est traitée et le contrôle du mélange réactionnel par RMN <sup>1</sup>H montre la présence de deux composés : la flavanone **1b** et le dihydroflavonol **1c**. L'identité de ce dernier est prouvée par la présence des signaux caractéristiques sur le spectre RMN <sup>1</sup>H (H<sub>d</sub> à 5.18 ppm, *J* = 2.3 Hz ; H<sub>e</sub> à 4.68 ppm, *J* = 12.3 Hz) (Figure 11- Réaction B).

La structure du composé **1c** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure 10 et l'essentiel des données cristallographiques sont réunis dans le tableau 3.

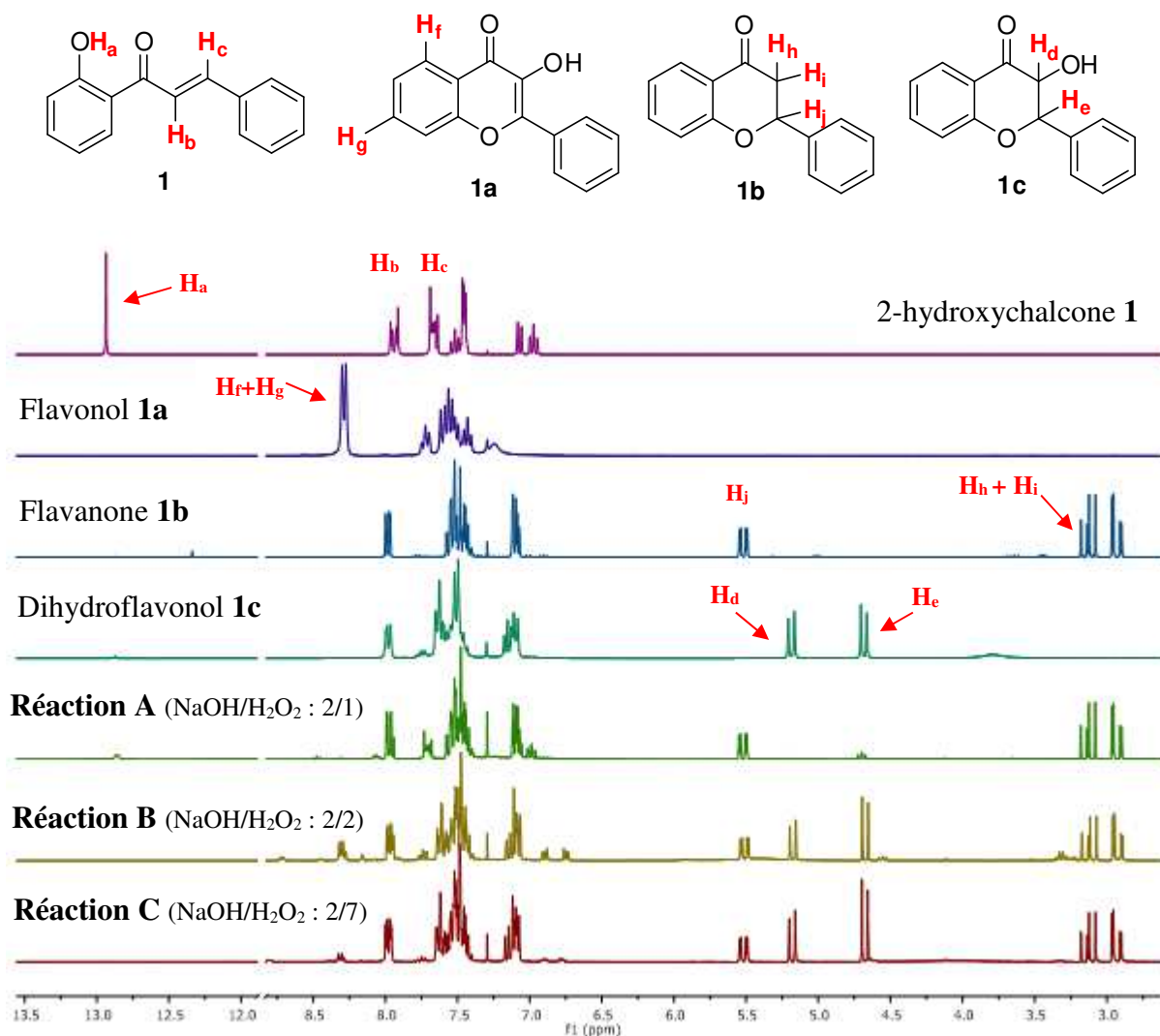


**Figure 10 :** Représentation **ORTEP** du composé **1c**.

Enfin, la réaction a été conduite en présence d'un large excès de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (7éq.) et 2éq. d'hydroxyde de sodium et de 1éq. de la 2-hydroxychalcone. Au bout de 3h de réaction, l'analyse du mélange réactionnel par CCM montre la présence de deux composés **1b** et **1c** (Figure 11- Réaction C). L'identité des composés obtenus est confirmée par l'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut (présence des pics caractéristiques correspondants à la flavanone **1b** et au dihydroflavonol **1c**).

**Tableau 3 :** Données cristallographiques du composé **1c**

Système cristallin : <b>Monoclinique</b>	
$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$	M : 240.25 g/M
$a = 5.3068 (3) \text{ \AA}$	$\beta = 117.431 (3)^\circ$
$b = 26.7110 (18) \text{ \AA}$	$V = 1191.18 (13) \text{ \AA}^3$
$c = 9.4679 (6) \text{ \AA}$	$Z = 4$



**Figure 11** : Spectres RMN <sup>1</sup>H des mélanges bruts issus des réactions A, B et C dans la BPy BF<sub>4</sub> + les spectres des produits purs **1**, **1a**, **1b** et **1c**.

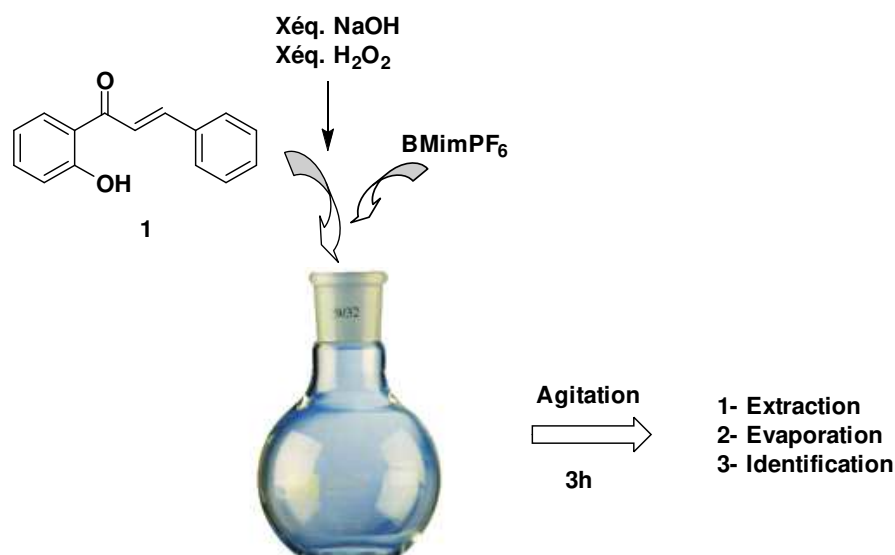
D'après les résultats obtenus, on peut conclure que lorsque de la réaction AFO est effectuée sur 1 éq. de la 2-hydroxychalcone en présence de NaOH/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (rapport 2/1), la flavanone **1b** est le seul produit qui a été obtenu. Cependant, un mélange de dihydroflavonol **1c** et de la flavanone **1b** a été obtenu lorsque cette réaction se déroule en présence de NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les rapports (2/2) ou (2/7). La formation du produit de la réaction AFO, flavonol **1a**, n'a pas été observée dans les trois réactions effectuées.

#### 4.3.2. La réaction AFO dans le BMImPF<sub>6</sub> :

L'effet du BMImPF<sub>6</sub>, comme milieu réactionnel, sur le déroulement de la réaction AFO a été ensuite testé. Pareillement, après l'introduction de 100 mg (1 éq.) de de la 2-hydroxychalcone **1** dans 1 ml BMImPF<sub>6</sub>, un volume d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (4M) contenant 2 éq. de NaOH et un volume d'une solution de peroxyde d'oxygène



(35%) contenant 1 éq. de  $\text{H}_2\text{O}_2$  sont ajoutés simultanément goutte à goutte. Le  $\text{BMimPF}_6$  utilisé est de pureté commerciale (Solvionic). Le mélange a été agité pendant 3h. Après extraction du mélange réactionnel par l'éther diéthylique (6×3 mL) et évaporation, le solide brut est analysé par RMN  $^1\text{H}$  (Figure 12).

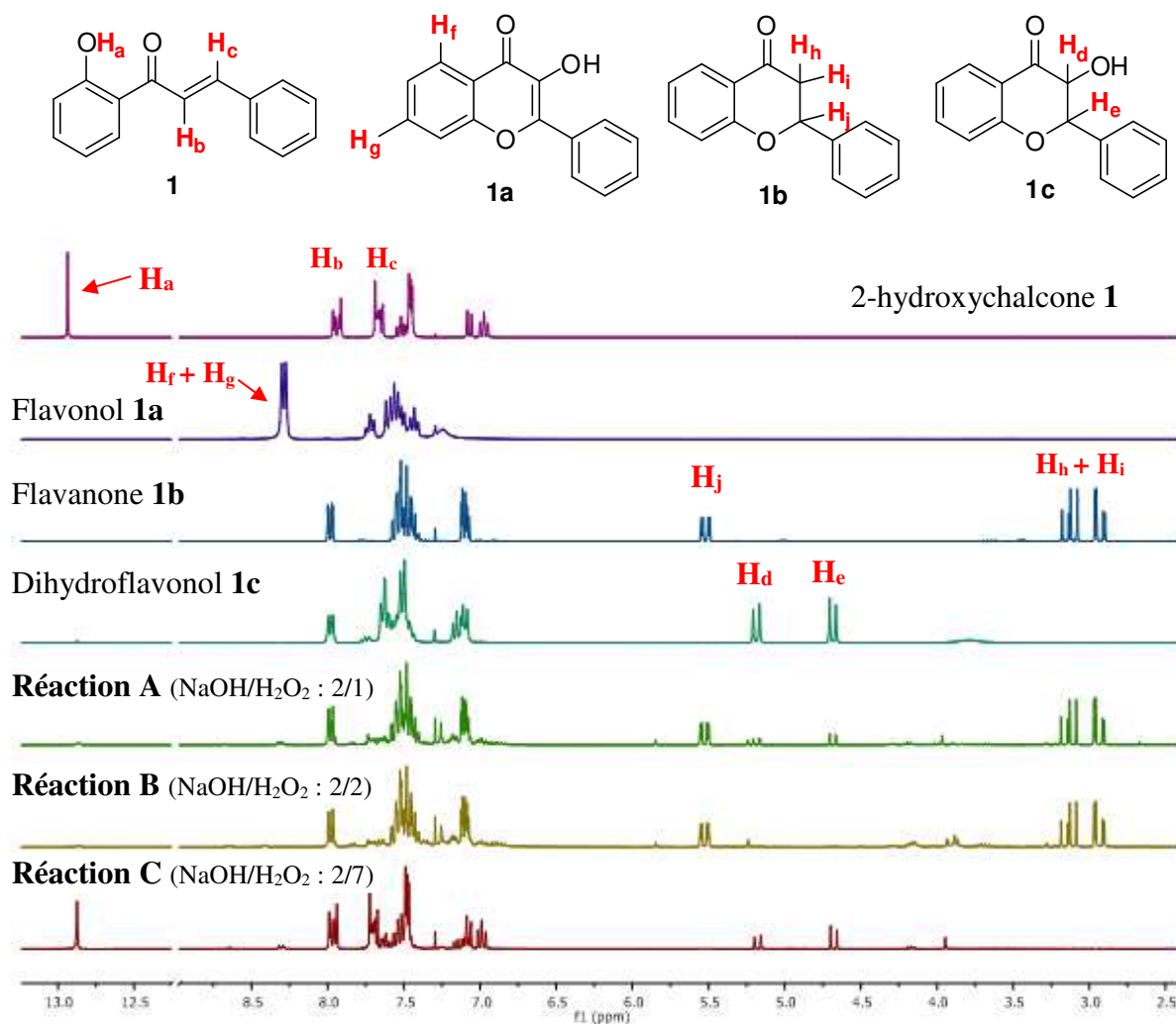


**Figure 12** : Expérimentation de la réaction AFO dans le  $\text{BMimPF}_6$ .

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut issu de la réaction A, on remarque la disparition des signaux caractéristiques de la 2-hydroxychalcone **1** et l'apparition des signaux caractéristique de la flavanone **1b** ainsi que les signaux caractéristiques du dihydroflavonol **1c** (Figure 13- Réaction A).

L'analyse du mélange brut issu de la réaction B (2 éq.  $\text{H}_2\text{O}_2$ / 2 éq. de NaOH par rapport à 1 éq. de la 2-hydroxychalcone), montre la formation d'un seul produit : la flavanone **1b** (Figure 13- Réaction B). L'identité de ce dernier est confirmée par l'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut (présence des pics caractéristiques).

La réaction conduite en présence de 7éq. de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et de 2 éq. de NaOH par rapport à 1 éq. de la 2-hydroxychalcone permet une conversion partielle de la 2-hydroxychalcone **1** en dihydroflavonol **1c** correspondant (Figure 13-Réaction C).

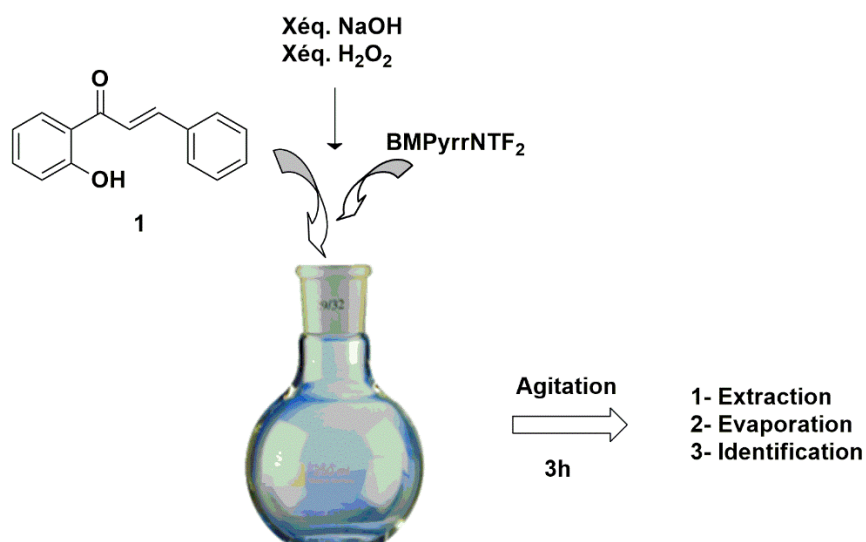


**Figure 13** : Spectres RMN <sup>1</sup>H des mélanges bruts issus des réactions A, B et C dans le BMimPF<sub>6</sub> + Les spectres des produits purs **1**, **1a**, **1b** et **1c**.

D'après les résultats obtenus, on peut constater que la formation du flavonol **1a**, produit habituel de la réaction AFO, n'a pas été observée dans aucun cas des trois réactions effectuées. Lorsque la réaction AFO est effectuée dans le BMimPF<sub>6</sub> sur 1 éq. de la 2-hydroxychalcone en présence de NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans un rapport 2/2, un seul produit a été obtenu : la flavanone (**1b**). Le dihydroflavonol **1c** est obtenue sous forme de trace lorsque la réaction se déroule en présence de NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans le rapport 2/7.

#### 4.3.3. La réaction AFO dans le BMPyrrNTf<sub>2</sub> :

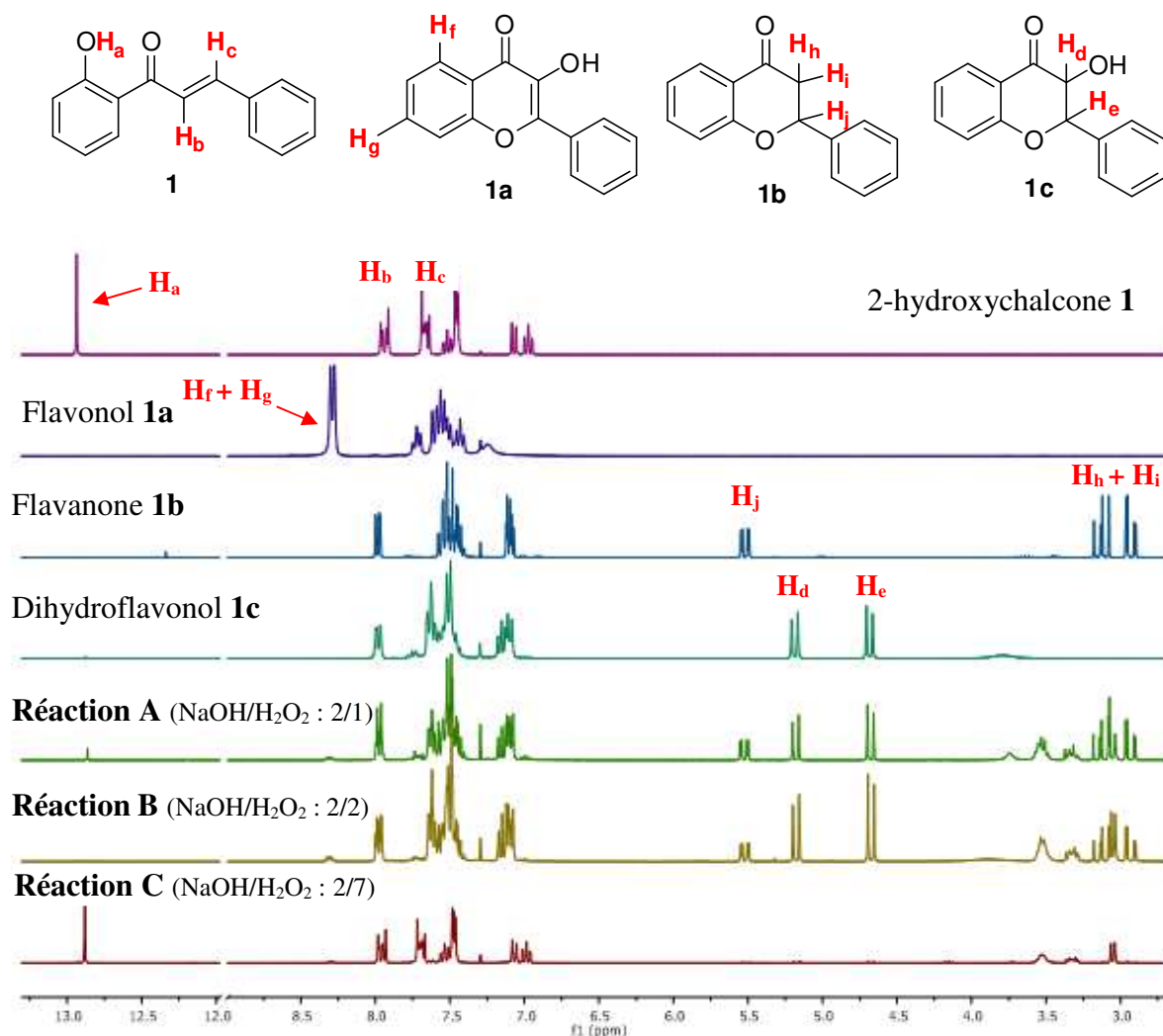
Suivant le même protocole, la réactivité de la 2-hydroxychalcone dans les conditions de la réaction AFO a aussi été évaluée dans le BMPyrrNTf<sub>2</sub> comme milieu réactionnel (Figure 14).



**Figure 14** : Expérimentation de la réaction AFO dans le BMPyrrNTf<sub>2</sub>.

D'après les résultats obtenus, on constate que, l'action d'un mélange NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans un rapport 2/1 ou 2/2 sur 1 éq. de la 2-hydroxychalcone (Figure 15, Réaction A et B), conduit à la formation d'un mélange des deux composés, le dihydroflavonol **1c** de façon majoritaire et la flavanone **1b** de façon minoritaire (les identités des composés ont été confirmées par la présence des signaux caractéristiques sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange brut).

Parallèlement, un essai de la réaction en présence d'un excès d'oxydant a aussi été effectué (présence de 7 éq. de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de 2 éq. de NaOH). La 2-hydroxychalcone est récupérée inchangée et aucune évolution de la réaction n'a été observée (Figure 15, Réaction C).



**Figure 15 :** Spectres RMN  $^1\text{H}$  des mélanges bruts issus des réactions A, B et C dans le  $\text{BMPyrrNTf}_2$  + les spectres des produits purs 1, 1a, 1b et 1c.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que la formation du flavonol **1a**, produit habituel de la réaction AFO, n'a pas été observée dans aucune des trois réactions effectuées dans le  $\text{BMPyrrNTf}_2$ .

#### 4.4. Réaction AFO par mécano-chimie :

Après les résultats obtenus lors de l'étude de la réaction AFO dans les liquides ioniques nous avons pensé à étudier la même réaction par mécano-chimie. Cette méthode a déjà été utilisée pour la synthèse d'hétérocycles aromatiques<sup>189, 190, 191</sup> et jusqu'à présent son application sur la réaction AFO n'a pas été rapporté.

<sup>189</sup> Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Trotzki, R.; *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 720.

<sup>190</sup> Shaikh, K. A.; Parveen, A. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2010**, 1, 809.

<sup>191</sup> Waddell, D. C.; Thiel, I.; Bungler, A.; Nkata, D.; Maloney, T.; Clark, T.; Smith, B.; Mack, J.; *Green Chem.* **2011**, 13, 3156.

Le test de la réaction est tout d'abord effectué avec la 2-hydroxychalcone (200 mg, 1 éq.) qui est mise en présence de (100.2 mg, 2 éq.) de KOH et (167.5 mg, 2 éq.) d'UHP. Selon A. Kumar et *coll.*<sup>192</sup> l'utilisation de 2 éq. d'UHP par rapport à 2 éq. de KOH est le meilleur choix pour l'obtention des flavonols. Les réactifs solides sont placés dans le bol en présence des billes (5 billes, diamètre 10 mm), la vitesse de rotation étant fixée à 600 tour/min (Figure 16). Le suivi de la réaction se fait par CCM et montre une conversion totale au bout de 10 min. La réaction est traitée par l'ajout de 5 mL d'éthanol et après filtration le filtrat est évaporé et purifié sur un appareil puriflash (gradient d'éluion, Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1 jusqu'à 5/5). Le flavonol est obtenu avec un rendement de 40% (Tableau 4).



**Figure 16**

D'autres réactions ont été réalisées en présence d'adsorbant : la silice ou le sable de Fontainebleau. Les mêmes conditions, (quantités réactifs, vitesse de rotation, nombre des billes et temps de réaction) ont été utilisées. Les résultats montrent que la réaction du 2-hydroxychalcone **1** conduite en présence de 1g de silice, donne majoritairement le dihydroflavonol **1c** (Tableau 4) avec un rendement de 36%. Cependant, la réaction de la 2-hydroxychalcone **1** conduite en présence de 1g de sable de fontainebleau donne le flavonol **1a** avec un rendement de 61% (Tableau 4).

On constate que la présence d'un adsorbant dans le milieu réactionnel influe sur le cours de cette réaction. L'obtention du dihydroflavonol **1c** en présence de silice au lieu du flavonol **1a** en présence du sable de Fontainebleau, confirme la sensibilité de la réaction vis-à-vis la nature de l'adsorbant présent dans le milieu.

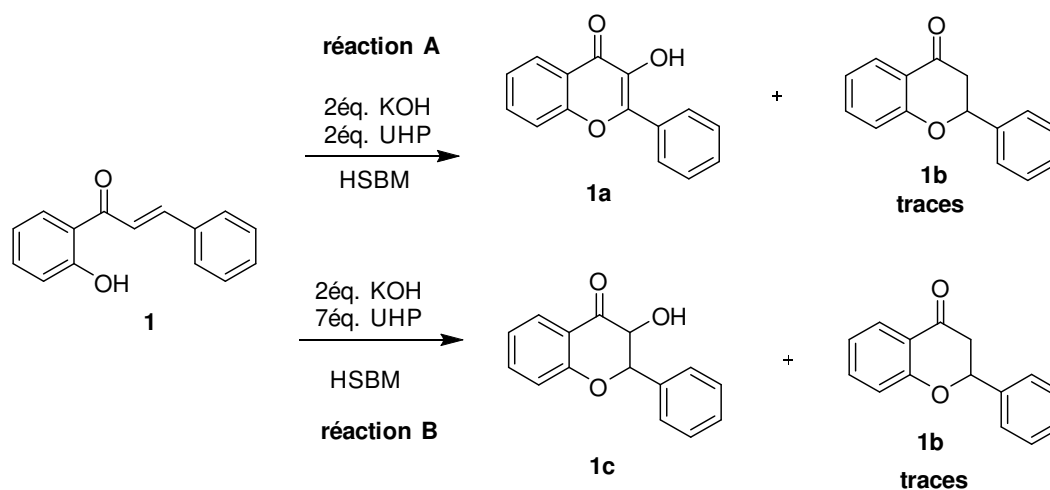
<sup>192</sup> Kumar, A.; Kumar, S.; Makrandi J. K. *Green Process Synth.* **2013**, 2, 329.

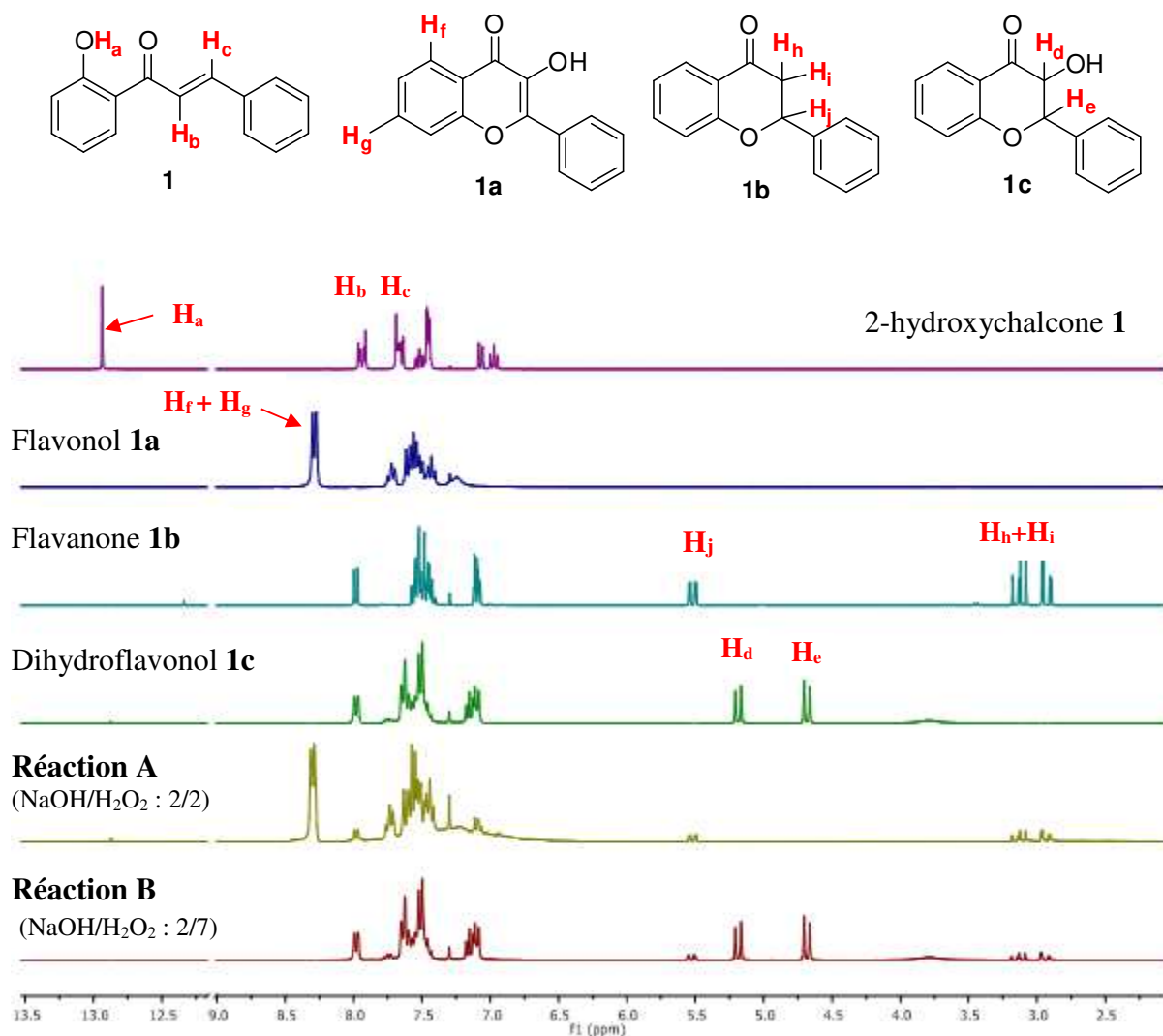
**Tableau 4** : Tests préliminaires de la réaction AFO par mécano-chimie.

Chalcone (mg)	2éq. KOH (mg)	2éq. UHP (mg)	Solide Ajouté (g)	Produits	Rdt %
			-	Flavonol <b>1a</b>	40
200	100.2	167.5	Silice 1 g	Dihydroflavonol <b>1c</b>	36
				Flavonol <b>1a</b>	4
			Sable 2 g	Flavonol <b>1a</b>	61

- **Minimisation des quantités des réactifs :**

Afin d'utiliser moins de réactifs, deux tentatives ont été conduites en présence de 100 mg de la 2-hydroxychalcone et 1 g de sable de fontainebleau (Schéma 27). La première réaction (A) consiste en l'utilisation d'un mélange KOH/UHP (rapport 2/2). Cette réaction conduit bien au produit recherché : le flavonol **1a**. En présence d'un large excès de l'UHP (7éq.) et de KOH (2éq.), la deuxième réaction (B) conduit au dihydroflavonol **1c**. Des traces de la flavanone **1b** sont visibles sur les spectres des mélanges bruts des deux réactions A et B (Figure 17, Réaction A et B).

**Schéma 27** : Essai de minimisation des quantités des réactifs.



**Figure 17** : Spectres RMN <sup>1</sup>H des mélanges bruts issus des réactions A et B par mécanochimie + les spectres des produits purs **1**, **1a**, **1b** et **1c**.

#### 4.5. Tentative de généralisation :

En continuité du travail précédemment présenté et d'après les résultats obtenus avec la 2-hydroxychalcone modèle lors de l'utilisation des deux méthodes (liquides ioniques et mécanochimie), nous avons envisagé d'étudier la réactivité de quelques dérivés substitués de la 2-hydroxychalcone dans les conditions AFO et par l'utilisation des deux méthodologies (les liquides ioniques et la mécanochimie).

Les différents 2-hydroxychalcones (**2-7**) ont été soumis aux mêmes conditions précédemment adaptées suivant les mêmes protocoles déjà décrits pour la 2-hydroxychalcone **1** modèle. Les rapports base/oxydant 2/1 et 2/7 pour les réactions effectuées dans le BPyBF<sub>4</sub> et les rapports base/oxydant 2/2 et 2/7 pour les réactions effectuées par mécanochimie ont été maintenus (100 mg de la 2-hydroxychalcone et 1 g de sable de fontainebleau) (Schéma 28).

L'étude des spectres RMN<sup>1</sup>H des mélanges réactionnels brute issus des différentes réactions AFO des 2'-hydroxychalcones substituées, menées dans le liquide ionique (BPyBF<sub>4</sub>) ou réalisées par mécanochemie, montre que seulement quelques conditions ont permis la conversion de certains 2-hydroxychalcones en flavonols correspondants (Tableau 5). Dans le cas des 2-hydroxychalcones 2, 4, 5 et 6, un mélange de produits, dont le flavonol, est formé, cependant, la conversion des deux 2-hydroxychalcone 3 et 7 en flavonols correspondants n'a pas été observé, la 2-hydroxychalcone 7 est récupéré inchangé alors que la 2-hydroxychalcone 3 conduit majoritairement à la formation de la flavanone correspondante.

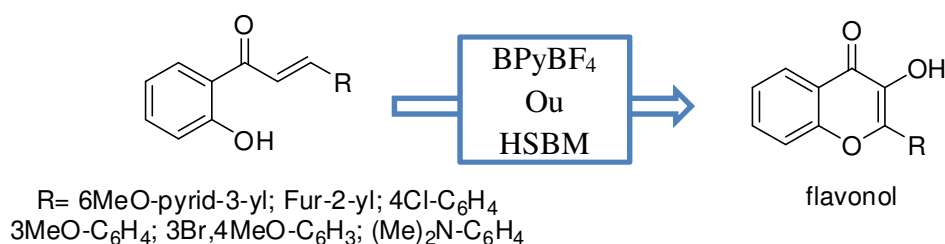
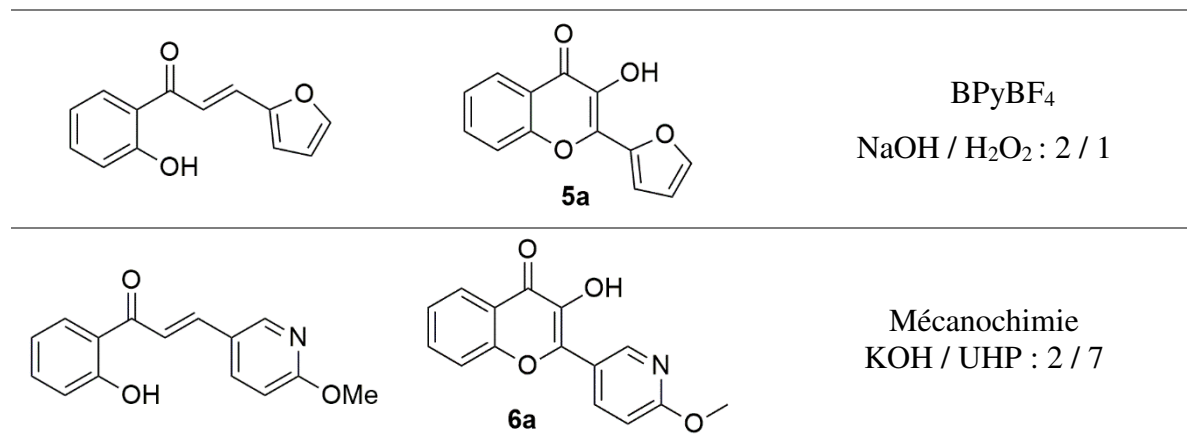


Schéma 28

Tableau 5 :

Chalcones	Flavonol	Meilleures conditions pour la conversion en flavonol : Méthode Base/oxydant : N éq. / N éq.
		Mécanochemie KOH / UHP : 2 / 2
		Mécanochemie KOH / UHP : 2 / 7
		BPyBF <sub>4</sub> NaOH / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 2 / 1





D'après le tableau 5, on peut conclure que la meilleure méthode pour l'obtention des trois flavonols **1a**, **2a** et **6a** est la mécanochimie avec les rapports base/oxydant : 2/7, alors que pour les flavonols **4a** et **5a** la meilleure conversion était dans le liquide ionique BpyBF<sub>4</sub> avec les rapports base/oxydant : 1/2.

#### 4.6. Conclusion :

On peut conclure que la réaction AFO de la 2-hydroxychalcone modèle dans le milieu classique EtOH conduit à la formation du flavonol quel que soit les ratios base /oxydant utilisés. Tandis que la réaction dans les liquides ioniques est sensible à la nature du liquide ionique utilisé et au changement des ratios base /oxydant et ne conduit dans aucun cas à la formation du flavonol **1a** (le produit de la réaction AFO). Cependant, la réaction AFO effectuée en mécanochimie est très chimio-sélective et conduit exclusivement à la formation du flavanol pour les ratios 2/2 (KOH/UHP) et à la formation de dihydroflavonol pour les ratios 2/7 (KOH/UHP)

La généralisation des méthodes utilisés sur les 2-hydroxychalcones substitués a conduit à des résultats différents par rapport aux résultats obtenus avec la 2-hydroxychalcone modèle. En effet, seulement quelques conditions utilisées (méthodes, ratios base /oxydant et nature de la 2-hydroxychalcones de départ) ont permis la conversion de certains 2-hydroxychalcones en flavonols correspondants.

Ainsi, La réaction AFO par mécanochimie ou dans les liquides ioniques présente donc des spécificités dont il faut étudier au niveau fondamental pour pouvoir trouver une réaction modèle qui serait généralisable. Ceci passe par une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction AFO, qui est assez délicate mettant en présence un agent oxydant, une base et une

énone, dont le caractère éthylénique peut être modulé par les substituants sur le noyau aromatique adjacent.

---

## **Partie Expérimentale**

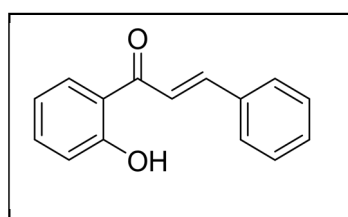
---

## 1. Préparation des précurseurs : les dérivés des 2-hydroxychalcones

### Procédure générale :

1 éq. du 2-hydroxyacétophénone et 1 éq. de dérivé du benzaldéhyde sont dissous dans l'EtOH ( $5 \cdot 10^{-3}$  mol/L). 1 éq. du Ba(OH) $_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  est ajouté. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h. Une fois revenu à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH acide. Le précipité formé est alors filtré, puis séché à l'air libre.

### (*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-phénylprop-2-ène-1-one (1) :



**Rdt** = 88 %.

**Aspect** : solide jaune.

**T. fusion** = 88°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.6 (éther de pétrole /acétate d'éthyle : 4/1).

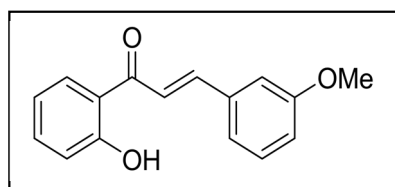
Selon la procédure générale, et à partir de 1g (7.34mmol) du 2-hydroxyacétophénone et 0.78g du benzaldéhyde (7.34mmol), 1.42g de la (*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-phénylprop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 12.94 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.52 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 193.7 (CO), 163.6 (C-OH), 145.4 (CH), 136.4 (C), 134.6 (CH), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (2CH), 128.7 (2CH), 120.0 (CH), 118.9 (CH), 118.6 (CH).

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 2924, 1639, 1205, 976.

### (*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-(3-méthoxyphényl)prop-2-ène-1-one (2) :



**Rdt** = 95 %.

**Aspect** : Solide jaune.

**T. fusion** = 95 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.7 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

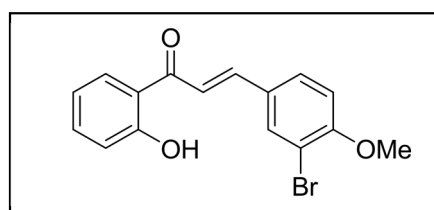
Selon la procédure générale, et à partir de 500 mg (3.67 mmol) du 2-hydroxyacétophénone et 500 mg (3.67 mmol) du 3-méthoxybenzaldéhyde, 0.89g de la (*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-(3-méthoxyphényl)prop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12.88 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.7 (C=O), 163.6 (C-OH), 160.0 (C-OMe), 145.4 (CH), 136.4 (CH), 135.9 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 121.3 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (C), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 116.6 (CH), 113.8 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3082, 1637, 1577, 1789.

**(*E*)-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one (3):**



**Rdt = 78%.**

**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion=**137°C.

**R<sub>f</sub>=0.6** (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

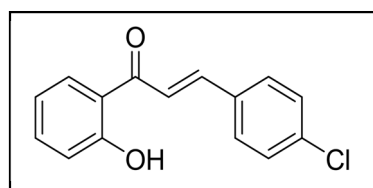
Selon la procédure générale, et à partir de 500 mg (3.67 mmol) du 2-hydroxyacétophénone et 790 mg du 3-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde (3.67 mmol), 1.06 g de la (*E*)-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12.87 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 3H), 7.09-6.83 (m, 3H), 3.97 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.3 (C=O), 163.6 (C-OH), 157.9 (C-OMe), 143.6 (CH), 136.4 (CH), 132.8 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (C), 119.9 (C), 118.9 (CH), 118.8 (CH), 118.6 (CH), 112.5 (C-Br), 111.9 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 1637, 1596, 1203, 1045, 760.

**(*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one (4):**



**Rdt = 82 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion =** 136 °C.

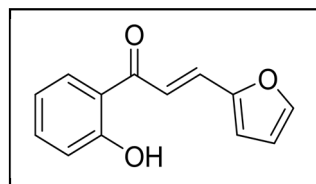
**R<sub>f</sub> = 0.7** (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

Selon la procédure générale, et à partir de 500 mg (3.6 mmol) du 2-hydroxyacétophénone et 510 mg du 4-chlorobenzaldéhyde (3.67 mmol), 0.89g de la (*E*)-3-(4-chlorophényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12.79 (s, 1H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.54 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 193.4 (C=O), 163.6 (C-OH), 143.9 (CH), 136.9 (C-Cl), 136.6 (CH), 133.1 (C), 129.8 (2CH), 129.6 (CH), 129.3 (2CH), 120.6 (CH), 119.9 (C), 118.9 (CH), 118.7(CH).

**(*E*)-3-(furan-2-yl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one (5):**



**Rdt = 88 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion = 110°C.**

**R<sub>f</sub> = 0.6** (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

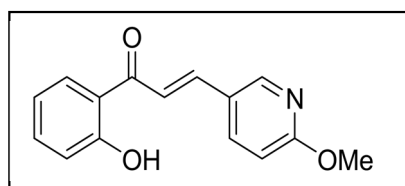
Selon la procédure générale et à partir de 500mg de 2-hydroxyacétophénone (3.67 mmol) et 510 mg du 2-furaldéhyde (3.67 mmol), 0.69 g de la (*E*)-3-(furan-2-yl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 12.93 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.63-7.45 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H<sub>fur</sub>), 6.57 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H<sub>fur</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.3 (C=O), 163.5(C-OH), 151.5 (C), 145.4 (CH), 136.3 (CH), 131.1 (CH), 129.6 (CH), 120.0 (C), 118.8 (CH), 118.5 (CH), 117.6 (CH), 117.1(CH), 112.9 (CH).

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3150, 1639, 1581, 742.

**(*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-(6-méthoxy-pyridin-3-yl)prop-2-ène-1-one (6):**



**Rdt = 75%.**

**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion= 117 °C.**

**R<sub>f</sub> = 0.5** (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

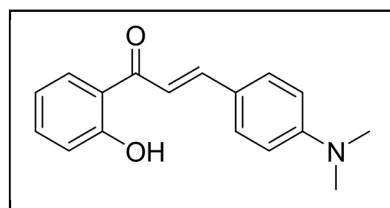
Selon la procédure générale et à partir de 500mg, du 2-hydroxyacétophénone (3.67 mmol) et 500 mg du 6-méthoxy-pyridine-3-carbaldehyde (3.67 mmol), 0.78 g de la (*E*)-1-(2-hydroxyphényl)-3-(6-méthoxy-pyridin-3-yl)prop-2-ène-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.2 (CO), 165.7 (N-C-O), 163.6 (C-OH), 149.5 (CH), 141.9 (CH), 136.6 (CH), 136.4 (CH), 129.5 (CH), 124.0 (C), 119.9 (C), 118.8 (CH), 118.8 (CH), 118.6 (CH), 111.7 (CH), 53.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3072, 1641, 1584, 756.

**(*E*)-3-(4-(diméthylamino)phényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-en-1-one (7) :**



**Rdt = 40 %.**

**Aspect :** Solide jaune.

**T. fusion=** 155 °C.

**R<sub>f</sub>=0.6** (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

Selon la procédure générale, et à partir de 500mg (3.67 mmol) de la 2-hydroxyacétophénone et 540 mg (3.67 mmol) du 4-diméthylaminobenzaldéhyde, 0.4 g de la (*E*)-3-(4-(diméthylamino)phényl)-1-(2-hydroxyphényl)prop-2-èn-1-one est obtenu.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 13.26 (s, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H).

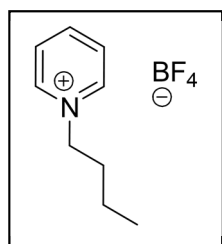
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 193.5 (C=O), 163.5 (C-OH), 152.3 (C), 146.6 (CH), 135.6 (CH), 130.9 (2CH), 129.4 (CH), 122.3 (C), 120.4 (C), 118.4 (CH), 114.2 (CH), 111.8 (2CH), 111.0 (CH), 40.1(2CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3069, 2911.9, 1630.9, 1380.3, 767.6.

### Préparation du BPyBF<sub>4</sub> :

Dans un ballon, on introduit 50 mmol de pyridine, 50 mmol de tétrafluoroborate de sodium et 50 mmol du 1-bromobutane. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 4h. La solution est

diluée avec 50 mL d'acétonitrile, le NaBr formé est éliminé et le filtrat est ensuite filtré sur une colonne de célite. La solution est concentrée sous vide, le BPyBF<sub>4</sub> est obtenu sous forme d'une huile.



**Rdt= 90%.**

**Aspect :** Huile jaunâtre

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 12.90-12.99 (m, 2H), 12.66-12.50 (m, 1H), 12.15-12.06 (m, 2H), 8.70-8.62 (m, 2H), 6.06-7.95 (m, 2H), 5.55-5.18 (m, 2H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 149.5 (2CH), 148.4 (CH), 132.1 (2CH), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 16.49 (CH<sub>3</sub>).

## 2. La réaction AFO :

*Protocoles opératoires :*

**Méthode 1 :** dans les liquides ioniques.

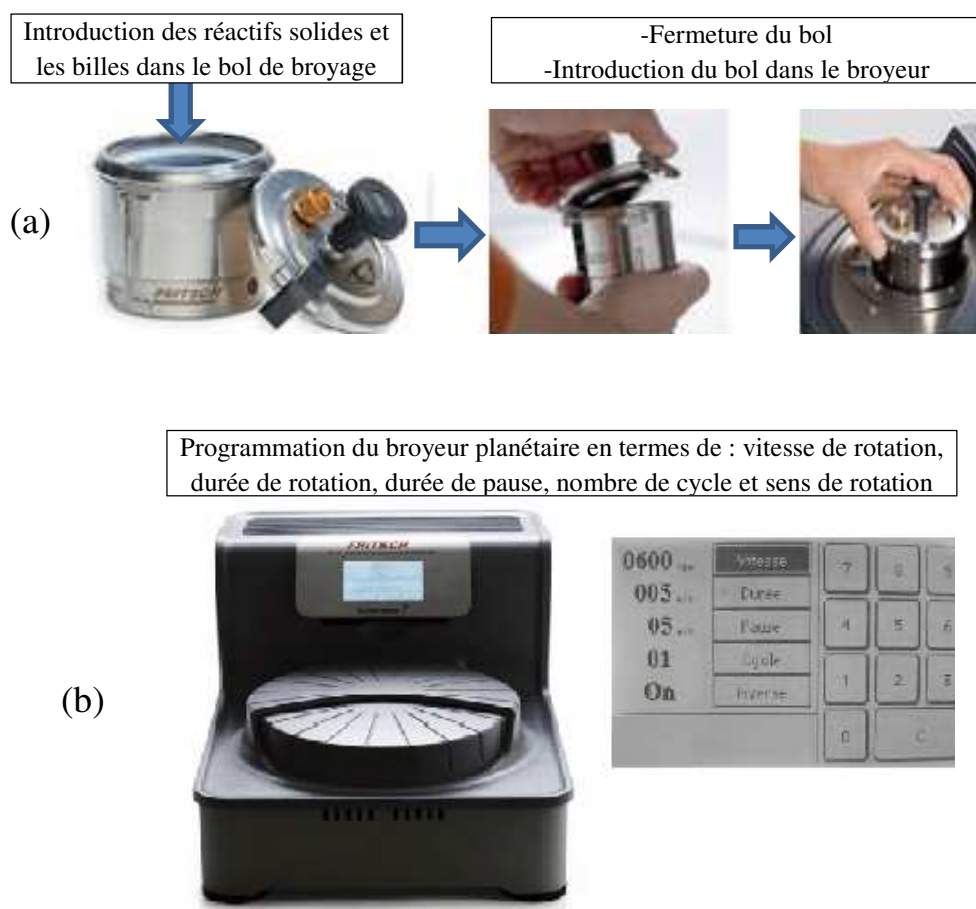
100 mg de dérivé du 2-hydroxychalcones est dissous dans 1mL du liquide ionique, un volume d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (4M) de NaOH et un volume d'une solution de peroxyde d'hydrogène (35%) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont ajoutés simultanément goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation, le déroulement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à ce qu'aucune évolution ne soit observée (environ 3h). Après extraction du mélange réactionnel par l'éther diéthylique (6×3 mL), et évaporation sous vide, le résidu obtenu est analysé par RMN.

**Méthode 2 :** par mécano-chimie

100 mg de dérivé de la 2'-hydroxychalcone, le KOH, l'UHP et 1g de sable de fontainebleau sont placés dans le bol de broyage en présence des billes (5 billes, diamètre 10 mm). Après fermeture du couvercle, le bol de broyage est placé dans le broyeur planétaire (Figure 15-a), ce dernier est programmé pour une durée de broyage de 5 à 10 min avec une vitesse fixée à 600 tr/min (Figure 15-b), Le suivi de la réaction se fait par CCM. La réaction est par la suite traitée par l'ajout de 5 mL d'éthanol. Après filtration, le filtrat est évaporé puis le



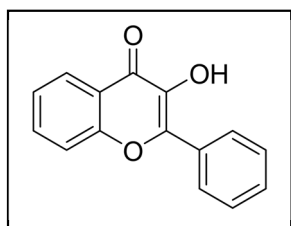
mélange brut est purifié sur un appareil puriflash (gradient d'éluion, Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1 jusqu'à 5/5).



**Figure 18 :** (a) introduction des réactifs dans le bol de broyage et son installation dans le broyeur planétaire. (b) programmation du broyeur planétaire.



**Figure 19 :** Photo du bol de broyage à la fin de la réaction.

**3-hydroxy-2-phényl-4H-chromèn-4-one (1a):**

**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion**= 171 °C (T. fusion dans la littérature : 168-172°C).

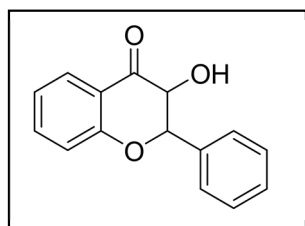
**R<sub>f</sub>**= 0.5 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 8.30-8.27 (m, 3H), 7.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 173.5 (C=O), 155.4 (C-O), 145.0 (C), 138.5 (C-OH), 133.6 (CH), 131.1 (C), 130.2 (CH), 128.6 (2CH), 127.8 (2CH), 125.5 (CH), 124.5 (CH), 120.7 (C), 118.3 (CH).

**HRMS-(OTF) (+Cl) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> : 239.0708; trouvée : 239.0713.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3212, 1626, 1606, 1563, 1418, 1130, 759.

**3-hydroxy-2-phénylchroman-4-one (1b):**

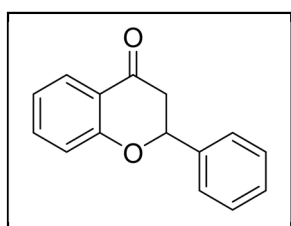
**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion** = 187 °C. (T. fusion dans la littérature : 168-172°C).

**R<sub>f</sub>**= 0.6 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.73-7.33 (m, 6H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 194.2 (C=O), 161.7 (C-O), 136.9 (CH), 136.3 (C), 129.3 (CH), 128.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.3 (CH), 122.1 (CH), 118.5 (C), 118.1 (CH), 83.9 (CH), 73.6 (CH).

**2-phénylchroman-4-one (1c) :**

**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion** = 77 °C.

**R<sub>f</sub>**= 0.9 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

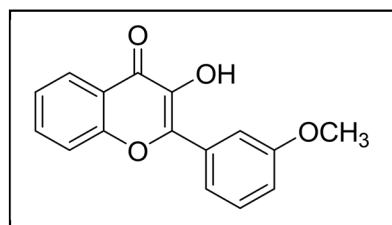
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 7.98 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 6H), 7.21-7.02 (m, 2H), 5.52 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 16.9, 13.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.9, 3.0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 191.9 (C=O), 161.6 (C-O), 138.8 (C), 136.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 121.6(CH), 120.9 (C), 118.1 (CH), 79.6 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS(OTF) (+Cl) :** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> : 225.0916; trouvée : 225.0928.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 1691, 1606, 1461, 1303, 1227, 767.

**3-hydroxy-2-(3-méthoxyphényl)-4H-chromèn-4-one (2a):**



**Aspect :** cristaux blancs.

**T. fusion =** 130°C.

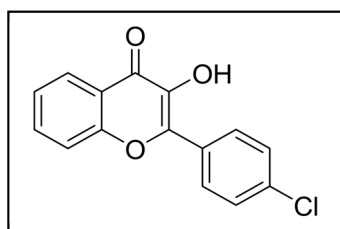
**R<sub>f</sub> =** 0.5 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 8.27 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.71 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 173.6 (C=O), 159.6 (C-OMe), 155.3 (C-O), 145.3 (C), 138.7 (C), 133.7 (CH), 132.2 (C), 129.6 (CH), 125.4 (CH), 124.6 (CH), 120.7 (C), 120.3 (CH), 118.2 (CH), 116.0 (CH), 113.3 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS-OTF (+Cl):** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>: 269.0814; trouvée : 269.0809.

**2-(4-chlorophényl)-3-hydroxy-4H-chromèn-4-one (4a):**



**Aspect :** Cristaux blancs.

**T. fusion=** 148°C.

**R<sub>f</sub>=** 0.4 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

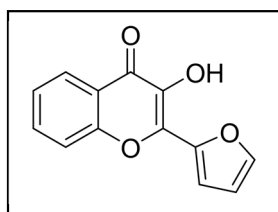
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6) :** δ 9.82 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  173.4 (C=O), 154.9 (C-O), 144.4 (C), 139.7(C), 136.8(CH), 134.9 (C-Cl), 134.3 (CH), 130.5(C), 129.7 (2CH), 129.0 (2CH), 125.2 (CH), 121.6 (C), 118.8 (CH).

**HRMS-OTF (+Cl):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Cl: 273.0318; trouvée : 273.0319.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3267, 1602, 1483, 757.

**2-(furan-2-yl)-3-hydroxy-4H-chromèn-4-one (5a):**



**Aspect :** solide jaune.

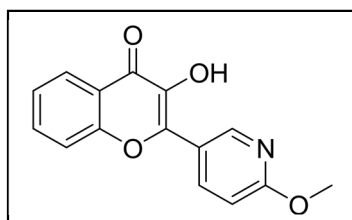
**T. fusion=** 132 °C.

**R<sub>f</sub>=** 0.6 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  8.28 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22-6.95 (m, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 3.5, 1.8 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  172.4 (C=O), 155.0 (C-O), 144.8 (CH), 144.3 (C), 138.9 (C-OH), 136.4 (C-O), 133.5 (CH), 125.4 (CH), 124.6 (CH), 121.2 (C), 118.3 (CH), 115.8(CH), 112.7 (CH).

**3-hydroxy-2-(6-méthoxypyridin-3-yl)-4H-chromèn-4-one (6a):**



**Aspect :** solide jaune.

**T. fusion=** 197°C.

**R<sub>f</sub>=**0.5 (Ether de pétrole/ acétate d'éthyle : 4/1).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :**  $\delta$  9.11 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  173.1 (C=O), 155.3 (C-O), 147.2 (C-OMe), 143.5 (CH), 138.0 (C), 137.5 (CH), 133.6 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (CH), 120.8 (CH), 120.7 (C), 115.9 (C), 118.1 (CH), 110.9 (CH), 53.8 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS-OTF (+Cl) :**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> Calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>: 270.0766; trouvée : 270.0757.

**IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3208, 1613, 1288, 759.

---

## **CONCLUSION GENERALE**

---

Deux thèmes ont été abordés au cours de cette thèse :

- Le premier a pour objectif principal la préparation, l'identification structurale et l'évaluation biologique de molécules de structures originales, dérivées du l'imidazole, benzimidazole, quinoléine et le furane à activité thérapeutique potentielle.
- Le second a pour objectif la mise au point et le développement de nouvelles approches de synthèse de flavonol par la réaction AFO.

L'objectif des travaux présentés dans la première partie de cette thèse est l'élaboration de nouveaux composés hybrides contenant différents hétérocycles tels que l'indolizine, le benzindolizine, l'imidazole, la quinoléine, le benzimidazole ou le furane.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure de pyridinium générés *in situ* à des dipolarophiles alcéniques et alcyniques en présence d'une base, conduit à la formation d'une série de dérivés indoliziniques originaux avec des rendements de 28% à 45%. L'essai d'optimisation de la réaction par activation sous micro-ondes a permis dans certain cas l'amélioration des rendements (45%-62%) avec un temps de réaction considérablement diminué passant de 24h à 20 min.

Dans le second chapitre de cette partie, nous avons démontré que la réaction multicomposants (RMC), des ylures de pyridinium générés *in situ* en milieu basique en présence des dérivés 1,3-dicarbonylés et des benzaldéhydes conduit à la formation des dérivés 2,3-dihydrofuraniques. En effet, nous avons synthétisé une série de dérivés hybrides benzimidazole/2,3-dihydrofurane originaux avec des rendements de 25% à 72%.

Le troisième chapitre de cette partie a été consacré à l'évaluation biologique de certains de nos composés synthétisés. Les tests anti-microbiens impliquant le *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv et le *Burkholderia cepacia* (Gram-négative), ont été réalisés sur toute une variété de dérivés hybrides benzimidazole/ (benz)indolizine (3a – 6c). Seuls les dérivés indoliziniques 4c et 4d ont montré des CMI de 20 µg/mL et de 10 µg/mL, respectivement, contre le *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. De même, deux séries de composés hybrides benzimidazole/indolizine (3e – 5b) et benzimidazole/2,3-dihydrofuranes (12a - 15d) ont été soumis à une évaluation de leur activité antiparasitaire contre *Leishmania Donovanii* (LV9). L'analyse des résultats obtenus montre que tous les composés testés sont nettement moins actifs contre le parasite, sauf pour deux composés 2,3-dihydrofuraniques le 12a et le composé 13c qui ont montré un niveau d'activité proche de celui de la miltéfosine avec des valeurs IC<sub>50</sub> de 3,30 ± 0,78 µM et 6,64 ± 0,86 µM, respectivement. Enfin, quelques-uns de nos molécules synthétisées ont été sélectionnés et évalués pour leur activité antioxydante envers le radical DPPH. Parmi les séries des composés testés, les sels de pyridinium et isoquinoléinium **3**, **4**, **5**, **10** et **11** ont montré une activité

inhibitrice instantanée et comparable à celle du standard utilisé avec des pourcentages d'inhibitions entre 75% et 89%.

La seconde partie a été réservée à l'expérimentation de la réaction AFO pour la synthèse du flavonol par deux approches de synthèses modernes : utilisation des liquides ioniques et la mécanochimie.

Il a été remarqué que la nature du produit final dépend de plusieurs paramètres (choix du LI, rapport NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>...). La même étude nous a permis de conclure que la flavanone **1b** est obtenue exclusivement à partir de la 2-hydroxychalcone par l'utilisation du NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2/1) dans le BPyBF<sub>4</sub> ou par l'utilisation NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2/2) dans le BMImPF<sub>6</sub>.

Notre deuxième tentative concerne l'adaptation d'un protocole expérimentale permettant la conversion de la 2-hydroxychalcone en flavonol par mécanochimie. La réactivité de la 2-hydroxychalcone a été tout d'abord évaluée par mécanochimie en présence de KOH et UHP (rapport : 2/2). Cette réaction conduit bien au flavonol correspondant avec un rendement de 40%. Cependant, l'introduction d'une quantité de gel de silice comme adsorbant dans cette réaction, conduit à la formation du dihydroflavonol **1c** avec un rendement 36%. L'utilisation du sable de fontainebleau comme adsorbant en présence de KOH/UHP (rapport 2/2), nous a permis d'orienter la réaction vers l'obtention de flavonol **1b** (Rdt=61%), alors que lorsque le UHP est utilisé en large excès (KOH/UHP : 2/7 par rapport à la 2-hydroxychalcone), la réaction donne le dihydroflavonol **1c** correspondant. Par conséquent, le meilleur rapport pour la conversion de la 2-hydroxychalcone en flavonol par mécanochimie est le suivant : 10 équivalents en masse du sable de fontainebleau/ 2éq. de KOH/ 2éq. UHP.

Finalement, dans l'objectif d'adapter des conditions opératoires pour la conversion d'autres chalcones différemment substitués en flavonol par l'utilisation de la mécanochimie ou des liquides ioniques, plusieurs tentatives ont été menées. Les résultats obtenus montrent que le parcours (nature du produit, taux de conversion ...) des différentes réactions n'est pas le même et les résultats obtenus sont différents par rapport aux résultats obtenus avec la 2-hydroxychalcone modèle. L'identité du composé qui résulte semble liée aux conditions opératoires d'une part et varie avec la nature de la chalcone d'une autre part (facteurs structuraux). Les deux dérivés de la 2-hydroxychalcone **2** et **6** ont pu être convertis en leurs flavonol correspondant par mécanochimie alors que les chalcones **4** et **5** ont été convertis par l'utilisation de la BPyBF<sub>4</sub> comme milieu réactionnel.

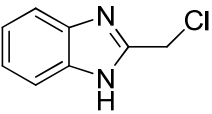
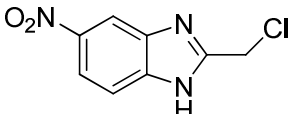
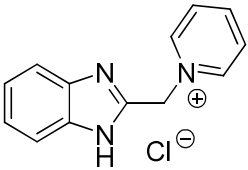
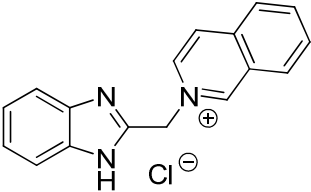
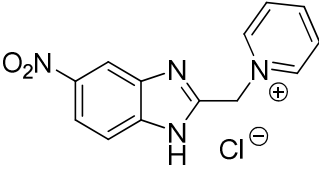
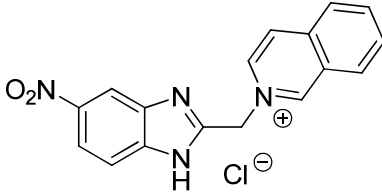
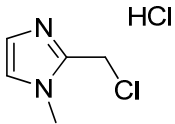
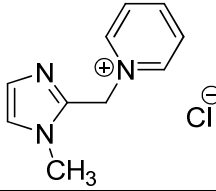
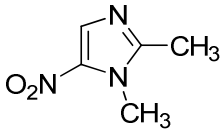
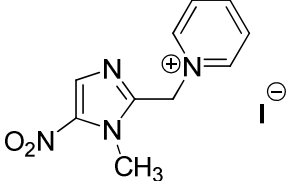
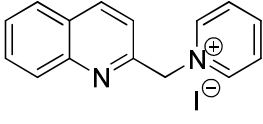
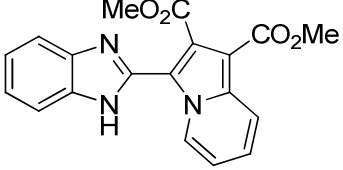
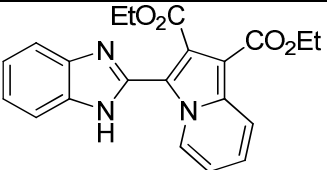
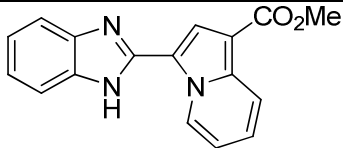
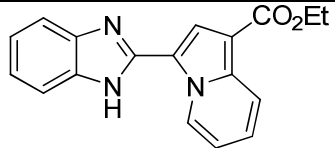
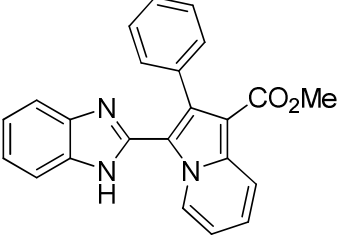
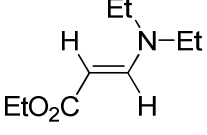
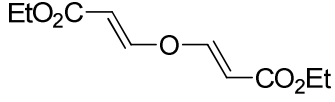
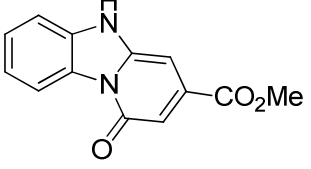
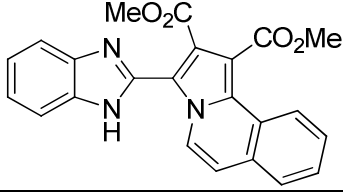
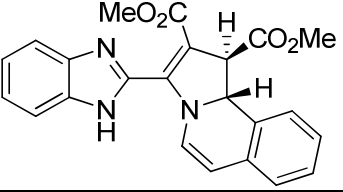
---

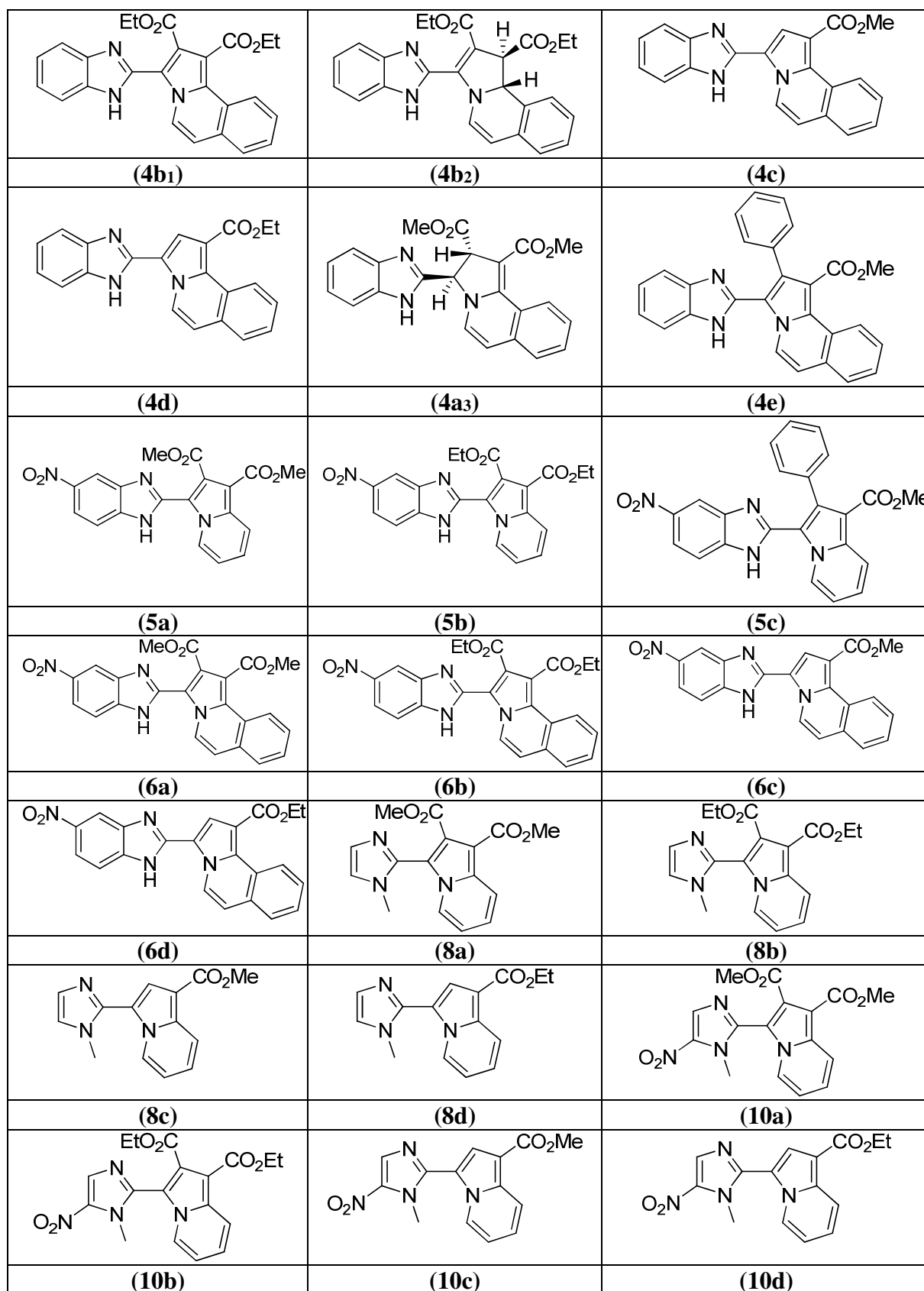
## **Annexes**

---

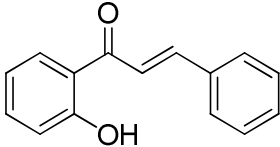
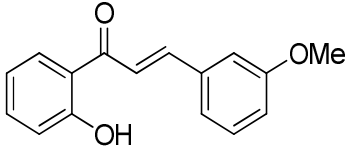
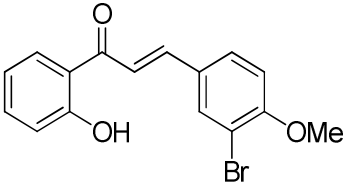
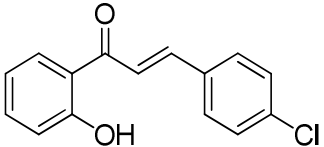
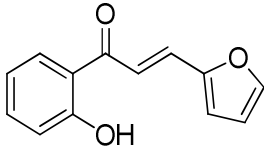
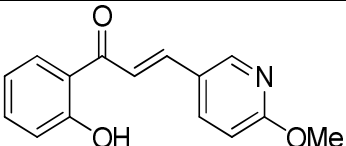
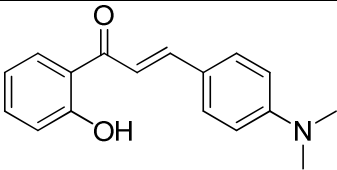
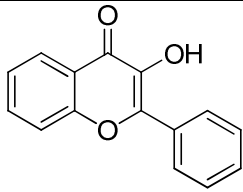
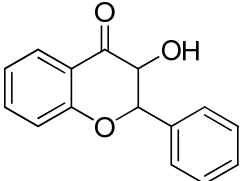
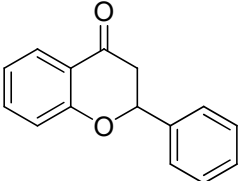
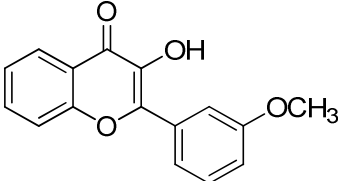
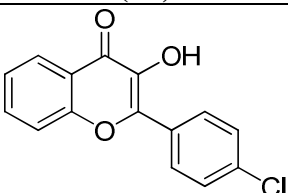
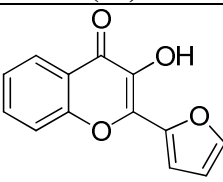
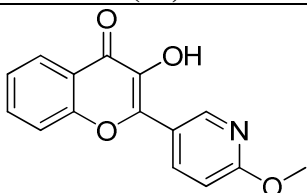


Formulaire :

		
(1)	(2)	(3)
		
(4)	(5)	(6)
		
(7)	(8)	(9)
		
(10)	(11)	(3a)
		
(3b)	(3c)	(3d)
		
(3e)	(D)	(C)
		
(3f)	(4a1)	(4a2)



<b>(11a)</b>	<b>(11b)</b>	<b>(11c)</b>
<b>(11d)</b>	<b>(12a)</b>	<b>(12b)</b>
<b>(13a)</b>	<b>(13b)</b>	<b>(13c)</b>
<b>(13d)</b>	<b>(14a)</b>	<b>(14b)</b>
<b>(14c)</b>	<b>(15a)</b>	<b>(15b)</b>
<b>(15c)</b>	<b>(15d)</b>	

<b>Partie II</b>		
	<b>(1)</b>	<b>(2)</b>
		
<b>(3)</b>	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>
		
<b>(6)</b>	<b>(7)</b>	<b>(1a)</b>
		
<b>(1b)</b>	<b>(1c)</b>	<b>(2a)</b>
		
<b>(4a)</b>	<b>(5a)</b>	<b>(6a)</b>

## Résumé :

L'objectif des travaux présentés dans la première partie de cette thèse est l'élaboration de nouveaux composés hybrides contenant différents hétérocycles tels que l'indolizine, le benzindolizine, l'imidazole, la quinoléine, le benzimidazole ou le furane par l'exploitation de la réactivité de quelques ylures à base du pyridinium possédant le noyau imidazole, benzimidazole ou quinoléine. Les composés préparés ont été soumis à une valorisation biologique. Cette partie est subdivisée en 3 chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons commencé par présenter l'intérêt biologique et quelques méthodes de synthèse des dérivés indoliziniques ainsi que quelques notions de base relatives à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Par la suite les résultats auxquels nous sommes parvenus, concernant la synthèse des dérivés hybrides (benz)indolizine/(benz)imidazole et indolizine/quinoléine ont été exposés.

Dans le deuxième chapitre, après un bref aperçu bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés 2,3-dihydrofuraniques, nous avons exposé les méthodes de synthèse les plus utilisées relatives à cette classe de composés. La discussion des résultats concernant la synthèse des dérivés hybrides benzimidazoles/ 2,3-dihydrofuranes *via* la réaction multicomposants a été abordée par la suite.

Dans le troisième chapitre, qui a été consacré à l'évaluation biologique de certains composés préparés, nous avons donné quelques notions fondamentales relatives à cette partie (la tuberculose, la maladie leishmaniose et le stress oxydatif). Les résultats auxquels nous sommes parvenus, ont été exposés et commentés dans la partie résultats et discussion.

La deuxième partie de ce travail rentre dans le cadre de la chimie moderne. Cette partie a été consacrée à l'expérimentation de la réaction AFO par deux approches modernes de la chimie (la mécanochimie et l'utilisation des liquides ioniques). Après un aperçu bibliographique portant sur quelques technologies de synthèse modernes et les alternatives aux solvants volatiles, les résultats obtenus ont été discutés dans la partie résultats et discussion.

Chaque partie a été clôturée par une section expérimentale qui détaille les protocoles expérimentaux, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques et physiques des composés obtenus. Les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectrales usuelles telles que l'IR, la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les produits originaux ont été caractérisés davantage par la spectroscopie de masse à haute résolution et/ou par diffractions des rayons X.

**Mots-clés :** ylure de pyridinium; cycloaddition 1,3-dipolaire; réactions multicomposants; micro-ondes; indolizine; 2,3-dihydrofurane; flavonoïdes; réaction AFO; mécanochimie; liquides ioniques; activités biologiques.

## **Abstract:**

The aim of the first part of this work is the elaboration of new hybrid compounds containing different heterocycles such as indolizine, benzindolizine, imidazole, quinoline, benzimidazole or furan by the exploitation of the reactivity of some pyridinium-based ylides having the imidazole, benzimidazole or quinoline nucleus. The prepared compounds were subjected to biological evaluation. This part is subdivided into 3 chapters:

In the first chapter, the biological activities and some synthesis methods of indolizine derivatives as well as some concepts about the 1,3-dipolar cycloaddition reaction were given. The results concerning the synthesis of the hybrid derivatives (benz) indolizine / (benz) imidazole and indolizine / quinoline were presented in an experimental part.

In the second chapter, after a brief bibliographical overview concerning biological applications of some 2,3-dihydrofuran derivatives, we have presented the most widely used synthetic methods for this class of compounds. The discussion of the results concerning the synthesis of the benzimidazole / 2,3-dihydrofuran hybrid derivatives *via* the multicomponent reaction were discussed in the next section.

In the third chapter, which was devoted to the biological evaluation of certain prepared compounds, some basic notions about this part (tuberculosis, leishmaniasis and oxidative stress) were given. The results that we have obtained, were exposed and commented in results and discussion part.

The second part of this work is in relation with modern chemistry. This part was devoted to the experimentation of the AFO reaction by two modern approaches (mechanochemistry and the use of ionic liquids). After a bibliographic overview of some modern synthesis technologies and alternatives methods to volatile solvents, the results obtained were discussed in the results and discussion section.

Each part was closed by an experimental section which details the experimental protocols, as well as the spectroscopic and physical characteristics of the compounds obtained. The molecules prepared have been identified by the usual spectral methods such as IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR. The original products have been further characterized by high resolution mass spectroscopy and / or X-ray diffraction.

**Key words:** pyridinium ylide, 1,3-dipolar cycloaddition, multi-component reactions, microwaves, indolizine, 2,3-dihydrofuran, flavonoids, AFO reaction, Mechanochemistry, ionic liquids, Biological activity.

## الملخص :

يهدف هذا العمل الى إصطناع، التعرف على البنية الكيميائية و تقييم النشاط البيولوجي لبعض المركبات الحلقية الغير متجانسة الأصلية من جهة، و تطوير الطرق اصطناعية ملائمة للبيئة لبعض المركبات المعروفة من جهة أخرى، و قد تم تقويم العمل إلى جزئين رئيسيين. يحتوي الجزء الأول على ثلاثة فصول:

يتعلق الفصل الأول بإصطناع مركبات مهجنة من نوع البنزيميدزول، ايميدزول والكينولين مرتبطة بنواة الأندوليزين او البنزأندوليزين. تم الحصول على هاته المركبات عن طريق تفاعلات الإضافة الحلقية-3,1 ثنائية القطب لإلير البيريدينوم و الإزوكينولينوم.

في الفصل الثاني، تم التطرق لبعض الأمثلة الخاصة بالفعالية البيولوجية للمركبات التي تحتوي على نواة الفيران-3,2-المشبع كما تم الحديث عن بعض طرق إصطناع هاته الأخيرة. في هذا الفصل قمنا بتقديم النتائج المحصل عليها والمتعلقة بإصطناع مركبات مهجنة الفيران-3,2-المشبع\بنزيميدزول.

تم تقييم النشاط البيولوجي لبعض المركبات المهجنة التي تم إصطناعها، ضد بكتيريا تبركيلوسيس (المقابلة لداء المل) و ضد البكتيريا ابيركولديريا (المقابلة لمضاعفات تنفسية خطيرة)، و كذا فعاليتها ضد طفيليات الليشمانيا الدونوفانية و إظهار نشاطها كمضادات للأكدة.

يتعلق الجزء الثاني من هذا العمل باختبار إمكانية الإوائل الأيونية كمذيبات، والميكانوكيمياء كطريقة حديثة لتنشيط عملية التحويل التأكسدي لمركبات 2-هيدروكسي شالكون في وجود مأكسد و قاعدة، والمعروفة تحت اسم تفاعل (AFO). تم خلال هذا الجزء من العمل دراسة تأثير تركيبة الزوج ماء الألكالين\قاعدة على مفاعل تفاعل AFO بإستعمال مذيبات أيونية من جهة و بالإعتماد على الميكانوكيمياء من جهة أخرى. النتائج المحصل عليها تم مناقشتها في القسم التجريبي من هذا الجزء. تم ختام كل فصل بقسم تجريبي يشرح بالتفصيل البروتوكولات التجريبية، بالإضافة إلى المعطيات الطيفية والفيزيائية للمركبات التي تم الحصول عليها.

تم إثبات البنية الكيميائية للمركبات المصنعة بواسطة التقنيات الطيفية، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون و بإستعمال مطيافية الأشعة تحت الحمراء ( $^{13}C$ ,  $^{1}H$ , IR), كما و قد تم إثبات التأكيد من بنية البعض منها بطرق أخرى (MS, RX).

**مفاتيح اللفظ:** إلير البيريدينوم، تفاعل الإضافة الحلقية-3,1 ثنائي القطب، تفاعل متعدد المكونات، ميكروايف، الفلافونويد، تفاعل (AFO)، الكيمياء الميكانيكية، الإوائل أيونية، النشاط البيولوجي.

Roumaïssa Belguedj, Sofiane Bouacida, Hocine Merazig, Ali Belfaitah and Abdelmalek Bouraiou\*

# 1-(2'-Benzimidazolylmethyl)-pyridinium ylide in the one-pot synthesis of indolizine and benzimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives

DOI 10.1515/znb-2015-0016

Received January 24, 2015; accepted April 2, 2015

**Abstract:** Four indolizine derivatives were obtained *via* 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 1-(2'-benzimidazolylmethyl)pyridinium ylide with various electron-deficient alkynes. The reaction of this pyridinium *N*-ylide with dimethyl maleate gave an unexpected methyl 1-oxo-benzimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate. The structures of all reported compounds have been examined by X-ray crystallography and NMR spectroscopy.

**Keywords:** 1,3-dipolar cycloaddition; crystal structure; indolizine; pyridinium *N*-ylide.

## 1 Introduction

*N*-Phenacylpyridinium salts have found applications as reagents in the organic synthesis of diverse classes of

substances [1–3]. Their heteroanalogues, with a heterocyclic ring such as pyridine or pyrazine instead of a phenacyl group, have been used successfully to extend the classical synthesis of indolizine derivatives [4, 5]. The use of these salts offers the advantage of removing a few reaction steps to reach the target molecule and a simple workup. Furthermore, it has recently been reconsidered as a one-pot multicomponent process [6, 7].

Previously, we have reported that bicyclic mesoionic thiazolo[3,2-*a*]imidazole derivatives can be formed by a reaction involving carbon disulfide and imidazolium *N*-ylide generated *in situ* from *N*-phenacyl-2-bromoimidazolium salts, in the presence of Et<sub>3</sub>N [8].

In continuation of our research interest in heteroaromatic *N*-ylides involving multicomponent reactions, we report here our results concerning the reactivity of (2'-benzimidazolylmethyl)pyridinium ylide towards both dimethyl maleate and some alkynes as dipolarophiles. Pyridone and indolizine derivatives containing a benzimidazole unit were achieved as a result of these reactions.

## 2 Results and discussion

In a preliminary exploratory study, a mixture of 1-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl]pyridinium chloride **1** (Scheme 1), which was prepared from the reaction of pyridine with 2-(chloromethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole as described previously [9–11], and dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) was stirred at ambient temperature using chloroform as solvent and in the presence of triethylamine for 24 h (Scheme 2).

After general workup, the obtained compound was fully characterized by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, and mass spectra. The formation of indolizine **2a** was further confirmed by crystal structure determination (Fig. 1). Compound **2a** comes from the dehydrogenation of the initially formed cycloadduct in air. The intermediates, dihydroindolizines and tetrahydroindolizine, were not stable enough to be isolated.

This result clearly showed that, due to the electron withdrawing ability of the pyridinium moiety, the

\*Corresponding author: Abdelmalek Bouraiou, Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie, Fax: +213-31-81-88-16, E-mail: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr; Previous address: Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

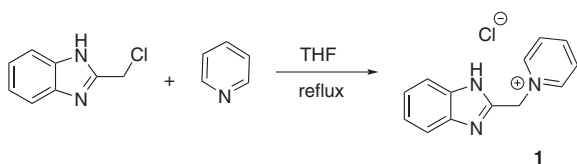
Roumaïssa Belguedj: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie; Previous address: Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

Sofiane Bouacida: Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algérie; and Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

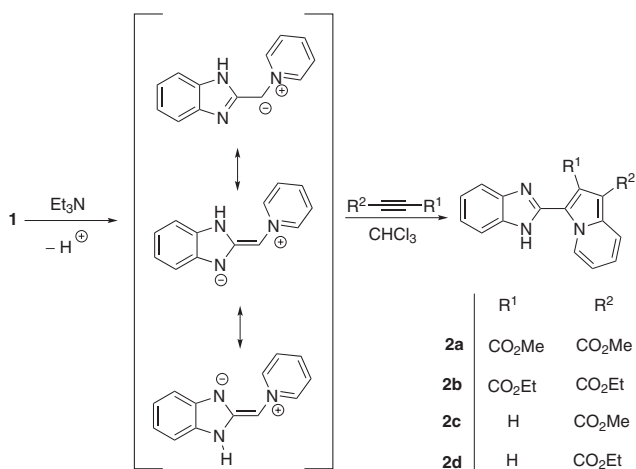
Hocine Merazig: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

Ali Belfaitah: Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie





**Scheme 1:** Preparation of 1-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl]pyridinium chloride **1**.



**Scheme 2:** Formation of indolizines derivatives **2a-d**.

methylene is acidic, and a 1,3-dipolar cycloaddition of the in situ generated ylide with DMAD took place. The favorable effect of the benzimidazole substituent on the intermediate carbanion stability was confirmed by comparison with a phenyl substituent. The presence of the benzimidazole group is essential, since no adducts were reported in the literature using *N*-benzylpyridinium chloride.

To further extend the utility of this reaction, the reactivity of other activated dipolarophiles was explored using the same procedure. Four functionalized indolizines were successfully prepared in 30–45 % yields, and their structures were confirmed by X-ray crystallography and NMR spectroscopy (Scheme 2, Fig. 1, Tables 1 and 2).

It should be mentioned that the cyclization reactions of **1** proceed to yield **2c** and **2d** instead of the others possible regioisomers. The position of the ester group at the indolizine unit in compounds **2c** and **2d** was confirmed by the structure determinations in the solid state by X-ray diffraction (Fig. 1). It could be noted that the formation of an indolizine was not observed when pyridinium *N*-ylide was stirred with other alkynes, such as phenylacetylene, propyne, pentyne, or hexyne.

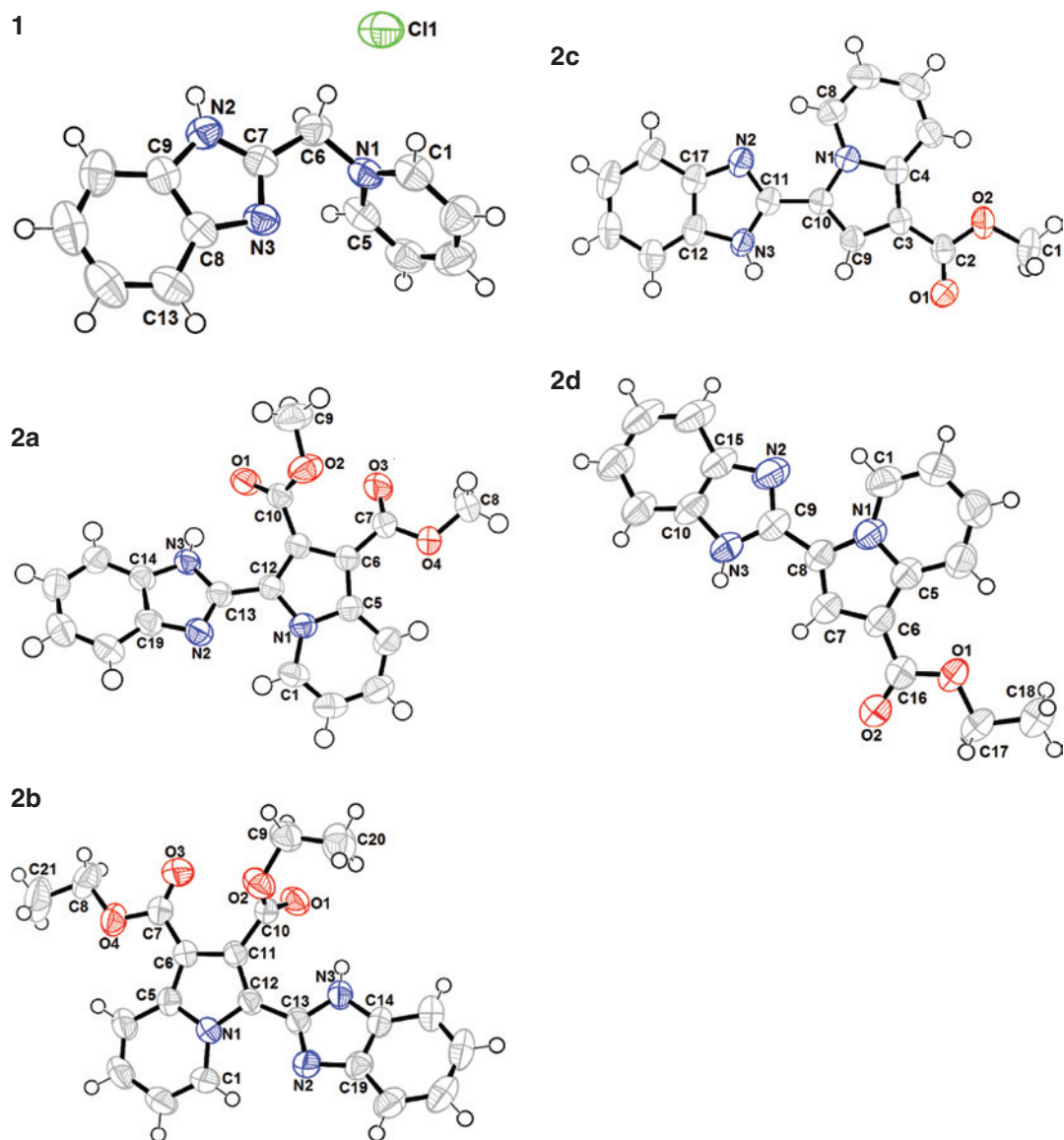
In the following, the crystal and molecular structure of **2a** shall be described in more detail (Tables 3–5). Information on the other solid-state structures may be taken

from the deposited crystallographic CIF files (see below). Compound **2a** crystallizes in the monoclinic crystal system (space group  $P2_1/a$  with  $Z = 4$ ). The indolizine ring is close to planarity with a maximum deviation of 0.023(1) Å at atom C(3). The benzimidazole ring is almost planar, with a maximum deviation of 0.031(1) Å at C(19) and forms a dihedral angle with the indolizine ring of 29.88(2)°. The carbonyl group (C(7)/O(3)–O(4)), attached to C(6), forms a dihedral angle of 25.83(7)° with the plane defined by the atoms N(1), C(5)–C(6), C(11)–C(12), while the second carbonyl group (C(10)/O(1)–O(2)) attached to the C(11) atom is rotated by 47.94(5)° out of the same plane. Bond lengths and angles are in the expected range [12, 13]. The C–N bonds (N(1)–C(1) 1.382(1), N(1)–C(5) 1.393(1), N(1)–C(12) 1.392(1) Å) in compound **2a** indicate partial double bond character (Table 3, Fig. 2). The packing of the molecule **2a** in the crystal can be described as alternating layers parallel to the (30 $\bar{1}$ ) plane. It is stabilized by N–H···O hydrogen bonding interactions (Table 4, Fig. 2). The carbomethoxy methyl group forms a C–H··· $\pi$  contact to both imidazole and benzene rings of an adjacent benzimidazole unit. In addition, the interaction C(18)–H(18)··· $\pi$  with an approximately 3.513(1) Å distance has also been observed (Table 5). The packing is consolidated by slipped  $\pi$ – $\pi$  stacking with a centroid-to-centroid distance of 3.593(1) between pyrrole and pyridine rings of indolizine with symmetry operation  $1/2 + x, 1/2 - y, z$ .

Next, we tried the utility of pyridinium *N*-ylide for the construction of other heterocyclic moieties. We decided to test this 1,3-dipolar addition reaction in the presence of an alkene as dipolarophile. In this regard, *N*-pyridinium salt **1** was treated with dimethyl maleate in the presence of triethylamine as base using chloroform as solvent (Scheme 3).

Surprisingly, and in contrast to the foregoing reaction results, when the pyridinium *N*-ylide was treated with dimethyl maleate, a polycyclic product **3** was generated in about 25 % of yield. Compound **3** was the main product which could be easily isolated and identified. The structure of **3** was unambiguously confirmed by a crystal structure determination (Fig. 3, Table 2).

Although the exact mechanism of this reaction is not very clear, a plausible reaction course of pyridinium ylide with dimethyl maleate is proposed in Scheme 4. The 1-(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-4-oxobutyl)pyridinium chloride **A** was formed by a Michael addition reaction of pyridinium ylide to the dimethyl maleate. This intermediate undergoes an elimination reaction to generate the dimethyl 2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methylene)succinate **B**. This latter could be deprotonated by Et<sub>3</sub>N giving, *via* a



**Fig. 1:** Oak ridge thermal ellipsoid plots (ORTEP) of the molecular structures of **1**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d** in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50 % probability level; H atoms with arbitrary radii; blue: nitrogen, red: oxygen, yellow: chloride).

six-membered ring *N*-cyclization process, the corresponding 1-oxo-benzimidazo[1,2-*a*]pyridine derivative **3**.

### 3 Conclusion

In conclusion, the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 1-(2'-benzimidazolylmethyl)pyridinium ylide with various electron-deficient alkynes and an alkene as dipolarophiles were investigated. Thus, the corresponding substituted indolizine derivatives were obtained in the presence of activated alkynes. Unexpectedly, the reaction of pyridinium *N*-ylide with dimethyl maleate gave an unexpected

methyl 1-oxo-benzimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate. Further investigations of these reactions using others reagents were carried out in our laboratory.

### 4 Experimental section

Melting points were determined on an Electrothermal Digital Melting Point Apparatus (IA9200, Electrothermal, Stone, Staffordshire, UK) and are uncorrected. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a BRUKER 250 DXP (Bruker Instruments, Germany) and VARIAN Mercury 300 spectrometers (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA,

Table 1: Crystal structure data for 1, 2a, 2b.

	1	2a	2b
Formula	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
$M_r$	245.71	349.34	377.39
Crystal size, mm <sup>3</sup>	0.15 × 0.09 × 0.012	0.2 × 0.13 × 0.09	0.2 × 0.15 × 0.11
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$	$P2_1/a$	$P2_1/c$
$a$ , Å	9.6358(6)	7.3528(17)	7.4268(2)
$b$ , Å	9.6452(5)	17.486(4)	22.2753(6)
$c$ , Å	13.1453(7)	12.406(3)	11.2956(3)
$\beta$ , deg	91.813(2)	94.332(11)	94.9470(10)
$V$ , Å <sup>3</sup>	1221.10(12)	1590.5(6)	1861.72(9)
$Z$	4	4	4
$D_{\text{calcd}}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.337	1.459	1.346
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ , cm <sup>-1</sup>	0.293	0.105	0.095
$F(000)$ , e	512	728	792
$hkl$ range	$-11 \leq h \leq +11$ $-9 \leq k \leq +11$ $-16 \leq l \leq +15$	$-11 \leq h \leq +11$ $-26 \leq k \leq +26$ $-18 \leq l \leq +14$	$-9 \leq h \leq +9$ $-29 \leq k \leq +29$ $-11 \leq l \leq +14$
$((\sin\theta)/\lambda)_{\text{max}}$ , Å <sup>-1</sup>	0.618	0.754	0.657
Refl. measured	9207	39412	17988
Refl. unique/ $R_{\text{int}}$	2413/0.0519	5667/0.0292	4425/0.0490
Param. refined	154	237	255
$R(F)/wR(F^2)$ ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0430/0.0853	0.0418/0.1099	0.0482/0.1052
$R(F)/wR(F^2)$ (all data)	0.0878/0.1016	0.0576/0.1204	0.0966/0.1250
Goodness-of-fit on $F^2$	1.000	1.029	1.012
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max/min), e Å <sup>-3</sup>	0.199/-0.235	0.456/-0.273	0.208/-0.199

Table 2: Crystal structure data for 2c, 2d, 3.

	2c	2d	3
Formula	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
$M_r$	291.3	305.33	242.23
Crystal size, mm <sup>3</sup>	0.19 × 0.14 × 0.1	0.22 × 0.17 × 0.09	0.14 × 0.1 × 0.08
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic
Space group	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$Pca2_1$
$a$ , Å	6.7660(17)	6.9876(4)	25.034(7)
$b$ , Å	16.097(4)	9.6542(6)	5.7033(15)
$c$ , Å	12.805(3)	12.0140(7)	7.7384(16)
$\alpha$ , deg	90	99.948(5)	90
$\beta$ , deg	99.752(11)	100.096(3)	90
$\gamma$ , deg	90	105.380(4)	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	1374.4(6)	748.53(8)	1104.9(5)
$Z$	4	2	4
$D_{\text{calcd}}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.408	1.355	1.456
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ , cm <sup>-1</sup>	0.095	0.091	0.106
$F(000)$ , e	608	320	504
$hkl$ range	$-9 \leq h \leq +8$ $-21 \leq k \leq +17$ $-17 \leq l \leq +17$	$-8 \leq h \leq +8$ $-11 \leq k \leq +11$ $-14 \leq l \leq +15$	$-32 \leq h \leq +32$ $-7 \leq k \leq +4$ $-7 \leq l \leq +10$
$((\sin\theta)/\lambda)_{\text{max}}$ , Å <sup>-1</sup>	0.688	0.630	0.668
Refl. measured	14618	8928	5778
Refl. unique/ $R_{\text{int}}$	3724/0.0628	2915/0.0432	2224/0.0347
Param. refined	200	210	164
$R(F)/wR(F^2)$ ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0405/0.0896	0.0499/0.1134	0.0391/0.0856
$R(F)/wR(F^2)$ (all data)	0.0939/0.1192	0.1187/0.1426	0.0528/0.0919
Goodness-of-fit on $F^2$	0.879	0.982	1.033
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max/min), e Å <sup>-3</sup>	0.251/-0.285	0.201/-0.153	0.235/-0.180

**Table 3:** Selected bond lengths (Å), angles (deg), and dihedral angles (deg) for **2a** with estimated standard deviations in parentheses.

		<b>2a</b>
Distances		
N(1)–C(1)		1.3818(12)
N(1)–C(5)		1.3933(13)
N(1)–C(12)		1.3917(12)
Angles		
C(12)–N(1)–C(5)		109.60(8)
C(1)–N(1)–C(5)		121.62(8)
N(1)–C(12)–C(11)		106.81(8)
N(1)–C(5)–C(6)		107.36(8)

USA). Chemical shifts ( $\delta$  values) are expressed in ppm. High-resolution mass spectra were recorded on an LC-MS instrument (Agilent 1200 LC-Agilent 6500 Accurate Mass) and were carried out at the Instituto de Química Orgánica General (Spanish National Research Council, CSIC, Madrid,

Spain). Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel aluminum sheets 60 F<sub>254</sub>.

#### 4.1 General reaction procedure for the synthesis of indolizines 2

A suspension of ylide (1.0 mmol) and alkyne (1.1 mmol) in chloroform was stirred at 0 °C. Triethylamine (1.3 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solution was evaporated to dryness under reduced pressure, and the brown residue was chromatographed on a silica gel column.

#### 4.2 Dimethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) indolizine-1,2-dicarboxylate (**2a**)

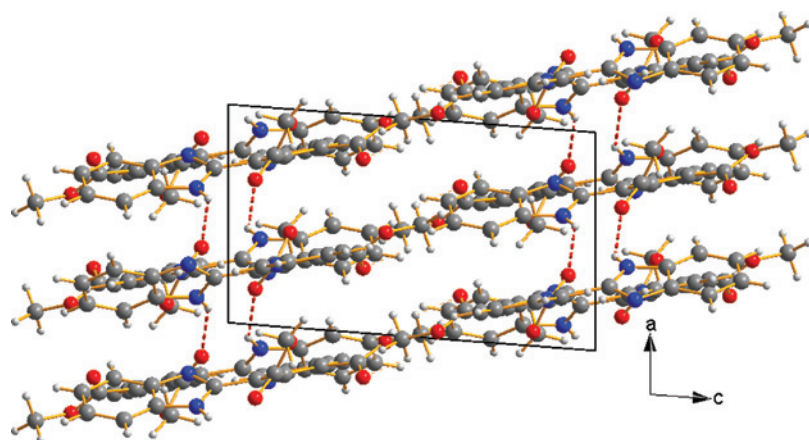
Yield: 32 %; yellow solid; m.p. 189 °C. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>5</sub>]pyridine, 250 MHz):  $\delta$  = 13.12 (br, 1H), 10.03 (td, 1H, *J* = 7.1, 7.1,

**Table 4:** Distances (Å) and angles (deg) of intra- and intermolecular hydrogen bonds for **2a**.

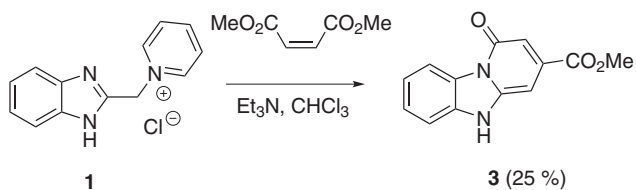
D–H...A	<i>d</i> (D–H)	<i>d</i> (H...A)	<i>d</i> (D–A)	$\angle$ (D–H...A)	Symm. op.
N(3)–H(3N)...O(1)	0.86	2.24	2.9612(13)	142	– <i>x</i> , – <i>y</i> + 1, – <i>z</i>
N(3)–H(3N)...O(1)	0.86	2.15	2.8149(14)	134	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>

**Table 5:** Intermolecular interactions C–H...Cg (C–H... $\pi$ ; Å, deg) operating in the crystal structure of **2a**.

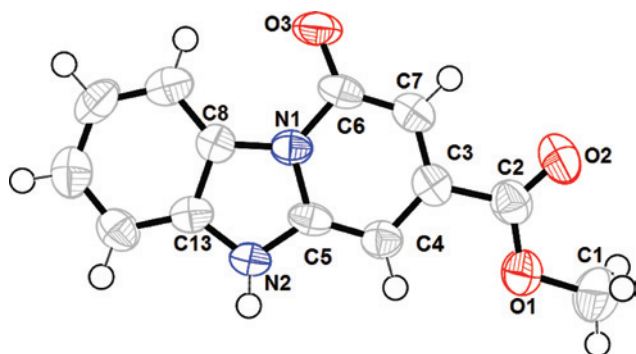
C–H...Cg	<i>d</i> (C–H)	<i>d</i> (H...Cg)	<i>d</i> (C–Cg)	$\angle$ (D–H...Cg)	Symm. op.
C(9)–H(9B)...Cg1 (N(2)/C(13)/N(3)/C(14)/C(19))	0.96	2.76	3.3609(15)	121	– <i>x</i> , – <i>y</i> + 2, – <i>z</i> + 2
C(9)–H(9B)...Cg2 (C(14)–C(18))	0.96	2.96	3.8876(16)	164	– <i>x</i> , – <i>y</i> + 2, – <i>z</i> + 2
C(18)–H(18)...Cg2 (C(14)–C(18))	0.93	2.75	3.5131(14)	140	<i>x</i> – 3/2, – <i>y</i> – 1/2, <i>z</i>



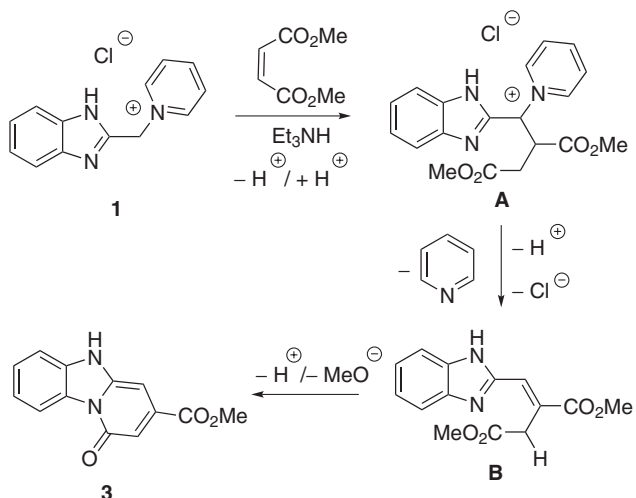
**Fig. 2:** View of the crystal structure of **2a** in a projection along [010] showing the formation of layers parallel to the (301) plane of **2a**. Hydrogen bonds are shown as red dashed lines (N–H...O) connecting these layers.



**Scheme 3:** Formation of 1-oxo-benzimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate.



**Fig. 3:** ORTEP plot of the molecular structure of **3** in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50 % probability level; H atoms with arbitrary radii).



**Scheme 4:** Proposed mechanism for the formation of **3**.

1.0 Hz), 8.26 (td, 1H,  $J = 9.0, 1.1$  Hz), 7.86–8.02 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.88 (td, 1H,  $J = 7.0, 1.3$  Hz), 3.88 (s, 6H). –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_5]$ pyridine, 62.9 MHz):  $\delta = 167.9, 164.3, 144.2, 136.9, 136.2, 128.3, 126.0, 124.1, 123.7, 120.2, 116.2, 114.9, 104.3, 53.3, 51.8$ . – HRMS (ESI):  $m/z = 350.1138$  (calcd. 350.1135 for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 4.3 Diethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate (**2b**)

Yield: 30 %; yellow solid; m.p. 161 °C. –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 250 MHz):  $\delta = 12.32$  (br, 1H), 9.42 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 8.23 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.42 (td, 1H,  $J = 6.8, 0.8$  Hz), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.14 (td, 1H,  $J = 6.9, 1.1$  Hz), 4.43–4.22 (m, 4H), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz). –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 62.9 MHz):  $\delta = 165.0, 162.7, 142.2, 139.6, 135.6, 126.9, 125.9, 123.5, 122.6, 119.0, 115.3, 114.9, 114.8, 102.3, 61.6, 60.0, 14.3, 13.8$ . – HRMS (ESI):  $m/z = 378.1454$  (calcd. 378.1454 for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 4.4 Methyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate (**2c**)

Yield: 45 %; white solid; m.p. 268 °C. –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 10.23$  (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 8.23 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.17 (s, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.42 (td, 1H,  $J = 9.3, 0.9$  Hz), 7.24–7.19 (m, 3H), 3.85 (s, 3H). –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 164.5, 145.9, 144.0, 137.5, 134.3, 128.5, 125.6, 123.3, 122.3, 119.4, 119.1, 118.4, 116.2, 114.9, 111.4, 104.4, 51.7$ . – HRMS (ESI):  $m/z = 293.1105$  (calcd. 293.1111 for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 4.5 Ethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)indolizine-1-carboxylate (**2d**)

Yield: 45 %; white solid; m.p. 165 °C. –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 250 MHz):  $\delta = 12.96$  (br, 1H), 10.25 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 8.24 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 8.16 (s, 1H), 7.74–7.71 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.40 (td, 1H,  $J = 9.8, 0.9$  Hz), 7.25–7.18 (m, 3H), 4.32 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.35 (t, 3H,  $J = 4.0$  Hz). –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 62.5 MHz):  $\delta = 163.5, 145.3, 143.4, 136.9, 133.7, 127.9, 124.8, 122.7, 121.6, 118.7, 118.5, 117.7, 115.5, 114.2, 110.8, 104.0, 59.5, 14.2$ . – HRMS (ESI):  $m/z = 306.1237$  (calcd. 306.1243 for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 4.6 Methyl 1-oxo-benzimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxylate (**3**)

Yield: 25 %; white solid; m.p. 192 °C. –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 12.94$  (br, 1H), 8.87 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 7.67–7.55 (m, 2H), 7.38 (td, 1H,  $J = 8.3, 1.7$  Hz), 6.67 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 6.43 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 3.93 (s, 3H). –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 166.1, 159.1, 144.8, 139.4, 132.5, 127.8, 127.1, 121.7, 116.9, 111.0, 101.9, 83.7, 53.0, 11.4$ . – HRMS (ESI):  $m/z = 243.0760$  (calcd. 243.0764 for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 4.7 X-ray structure determinations

X-ray data were collected with a Bruker Apex II CCD area detector diffractometer with graphite-monochromated  $\text{MoK}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) at 298 K. Tables 1 and 2 summarize important crystal structure data. Figures 1–3 show views of the molecular and crystal structures. Additional details of the structure determinations may be taken from the crystallographic CIF files (see the next paragraph).

CCDC 1041006, 1007307, 1041347, 1007303, 1041920, and 1007302 contain the supplementary crystallographic data for compounds **1**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, and **3**, respectively. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Acknowledgments:** We thank MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) and ATRST (Agence Thématique de Recherche en Sciences et Technologie), Algérie, for financial support.

## References

- [1] E. V. Babaev, *Rev. J. Chem.* **2001**, *1*, 161, and references cited therein.
- [2] V. Boekelheide, K. Farenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458.
- [3] A. Padwa, D. J. Austin, L. Precado, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144.
- [4] J. Agejas, A. M. Cuadro, M. Pastor, J. J. Vaquero, J. L. García-Navío, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12425.
- [5] J. Y. Jaung, Y. S. Jung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1565.
- [6] F. Dumitrascu, E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, M. M. Popa, B. Draghici, D. G. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, *20*, 3336.
- [7] E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, B. Draghici, M. M. Popa, F. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, *11*, 1795.
- [8] S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605.
- [9] A. J. Charlson, J. S. Harington, *Carbohydr. Res.* **1975**, *43*, 383.
- [10] E. Alcalde, L. Perez-Garcia, C. Miravittles, J. Rius, E. Valenti, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4829.
- [11] A. E. Sparke, C. M. Fisher, R. E. Mewis, S. J. Archibald, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4723.
- [12] M. Schulz, T. Kloubert, H. Görls, M. Westerhausen, *Acta Crystallogr.* **2009**, *E65*, o957.
- [13] W.-J. Gu, J. Zhuang, Y. L. Jiang, B.-X. Wang, *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o123.

Roumaïssa Belguedj<sup>a</sup>, Sofiane Bouacida, Hocine Merazig, Ali Belfaitah, Aïssa Chibani and Abdelmalek Bouraiou<sup>a,\*</sup>

# Synthesis and crystal structures of three novel benzimidazole/benzoindolizine hybrids

DOI 10.1515/znb-2015-0164

Received September 30, 2015; accepted November 26, 2015

**Abstract:** Three benzoindolizine derivatives, **1**, **2**, and **3**, were obtained *via* 1,3-dipolar cycloaddition. The reaction of 1-(2'-benzimidazolylmethyl)isoquinolinium ylides with dimethyl acetylenedicarboxylate gave a mixture of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (**1**) and 1,10b-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (**2**) derivatives containing a benzimidazole moiety. The reaction of this isoquinolinium *N*-ylide with dimethyl maleate gave an unexpected 2,3-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (**3**). The structures of all reported compounds have been examined by X-ray crystallography, mass spectrometry, and NMR spectroscopy.

**Keywords:** benzoindolizine; crystal structures; 1,3-dipolar cycloaddition; hydrogen bonding; *N*-isoquinolinium ylide.

## 1 Introduction

The aim of numerous research programs is the discovery of new methods of heterocyclic ring formation because

<sup>a</sup>Previous address: Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

\*Corresponding author: Abdelmalek Bouraiou, Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie, Fax: +213-31-81-88-16, E-mail: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr

Roumaïssa Belguedj, Hocine Merazig and Aïssa Chibani: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

Sofiane Bouacida: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie; and Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algérie

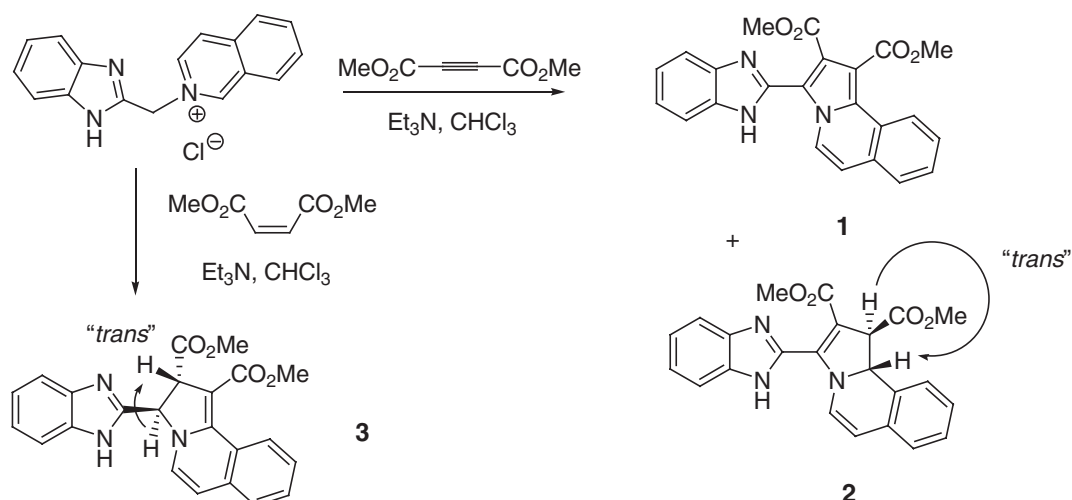
Ali Belfaitah: Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

several biological active compounds contain a heterocyclic moiety as a fundamental subunit [1]. Indolizines are aromatic organic compounds containing two condensed rings (5- and 6-membered) and a bridging nitrogen atom. It forms the structural core of a variety of alkaloids such as swainsonine and monomorine, which were prepared for different reasons [2–4]. These molecules have found in various pharmaceutical applications as anti-tuberculosis [5], analgesic [6], antitumor [7], antiviral agents [8, 9] and as histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists [10]. Diverse methods for the synthesis of indolizine and benzoindolizine derivatives have been reported in the literature, such as the Tschitschibabin reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, and the intramolecular cyclization using acetic anhydride [11]. Among these methods, the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide containing nitrogen in 6-membered ring, such as pyridine, quinoline, and isoquinoline, is one of the most important methods for the construction of the indolizine unit [12–14]. It offers the advantage of removing a few reaction steps to reach the target molecule and a simple workup. Furthermore, this method has recently been reconsidered as a one-pot multicomponent process [15, 16].

In continuation of our research interest on heteroaromatic *N*-ylides involving multicomponent reactions [17], we report here the synthesis and the crystal structures of three new benzimidazole/benzoindolizine hybrids obtained *via* 1,3-dipolar cycloaddition of dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) or dimethyl maleate with 1-(2'-benzimidazolylmethyl)isoquinolinium ylide.

## 2 Results and discussion

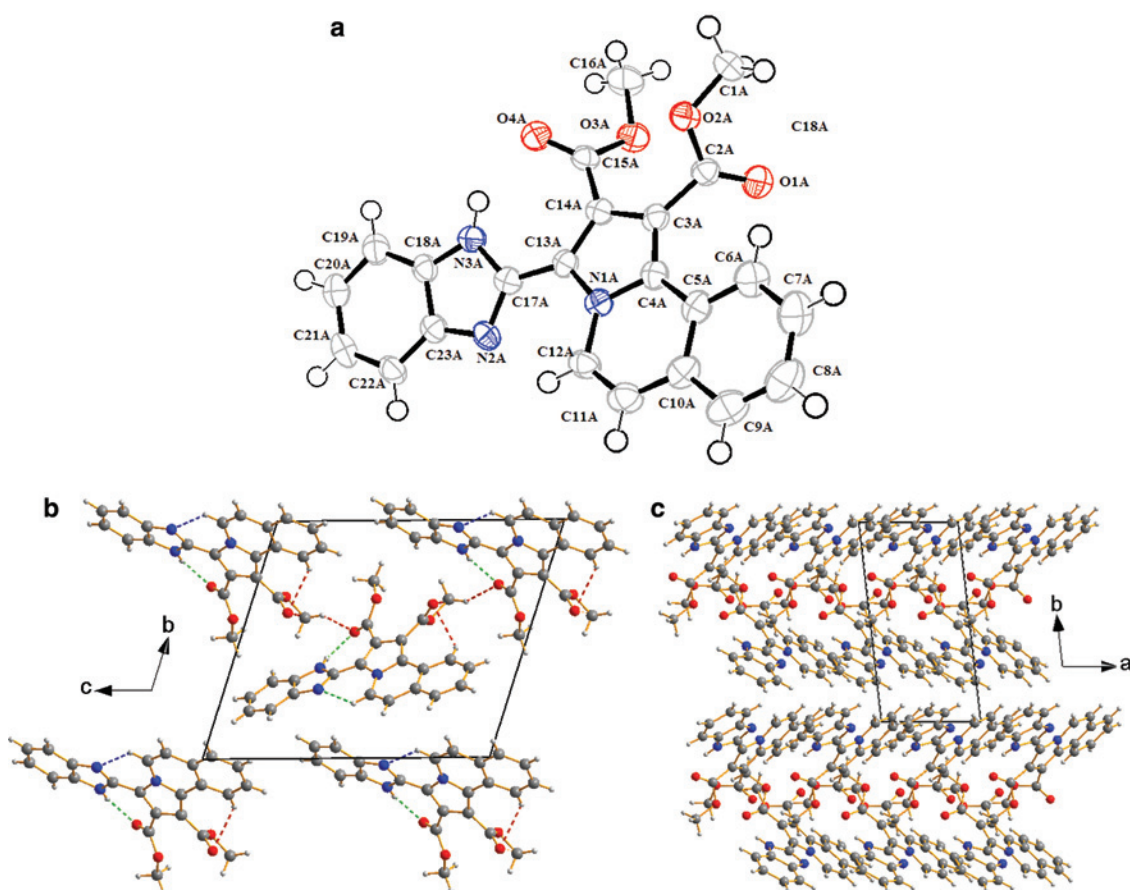
*N*-((Benzimidazol-2-yl)methyl)-isoquinolinium chloride undergoes a dehydrohalogenation reaction in the presence of triethylamine to give the corresponding isoquinolinium ylide. The reaction of this latter with DMAD gave two types of products that were detected by TLC analysis (Scheme 1). After the usual workup, column chromatography furnished the two products, **1** and **2**. The structures of the obtained compounds were established with the help



**Scheme 1:** Formation of benzoindolizines derivatives 1-3.

of NMR spectroscopy and single-crystal X-ray diffraction analysis. The pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline **1** (Fig. 1) results from the oxidative dehydrogenation (aromatization) of

the also isolated pyrroline **2**, which was initially produced by 1,3-dipolar cycloaddition. The structure of **2** was established by analogy and by spectroscopic comparison with



**Fig. 1:** Ortep plots of the molecular structure, hydrogen bonding interactions and crystal packing of **1**. (a) The molecular structure of **1** showing the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 50 % probability level. Molecule B was omitted for clarity. (b) View of weak C-H...O, C-H...N, and N-H...O interactions leading to supramolecular layers along the *c* axis. (c) Formation of alternating double layers parallel to (010).

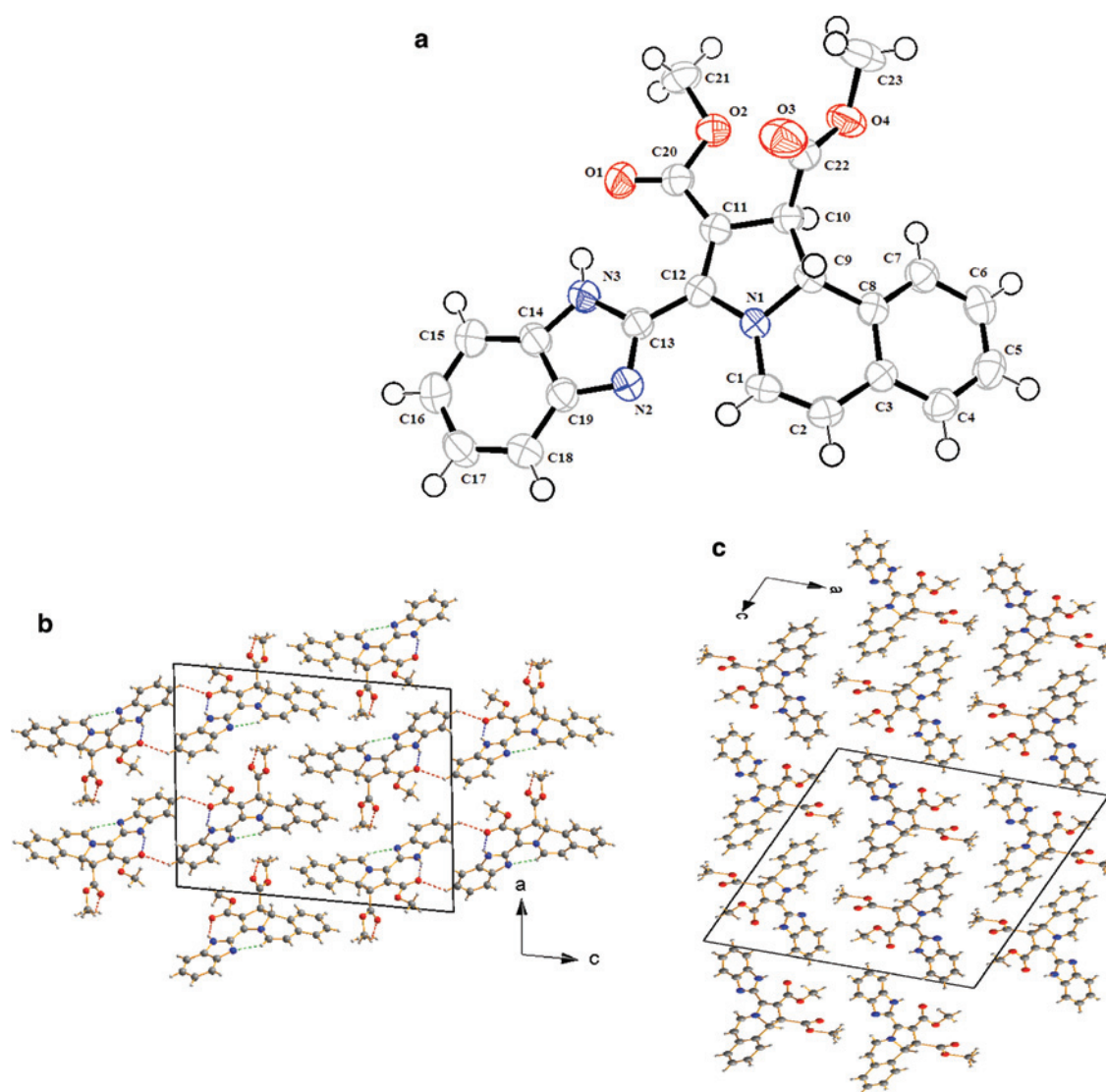


1. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of **2** showed characteristic signals at  $\delta = 5.29$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H) and 4.58 ppm (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), assigned to the pyrroline protons. Suitable crystals of compound **2** were obtained by recrystallization from petroleum ether-diethyl ether, and X-ray crystallographic analysis confirmed the *trans* relative configuration and the stereochemistry (1*SR*,10*bSR*) of the two new stereocenters (Fig. 2). Next, we investigated the addition of an activated alkene to the isoquinolinium ylide. When isoquinolinium salt was treated with dimethyl maleate using triethylamine as base in chloroform, only the diastereomer 2,3-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate **3**, with (2*SR*,3*SR*) configuration, was obtained in 25 %

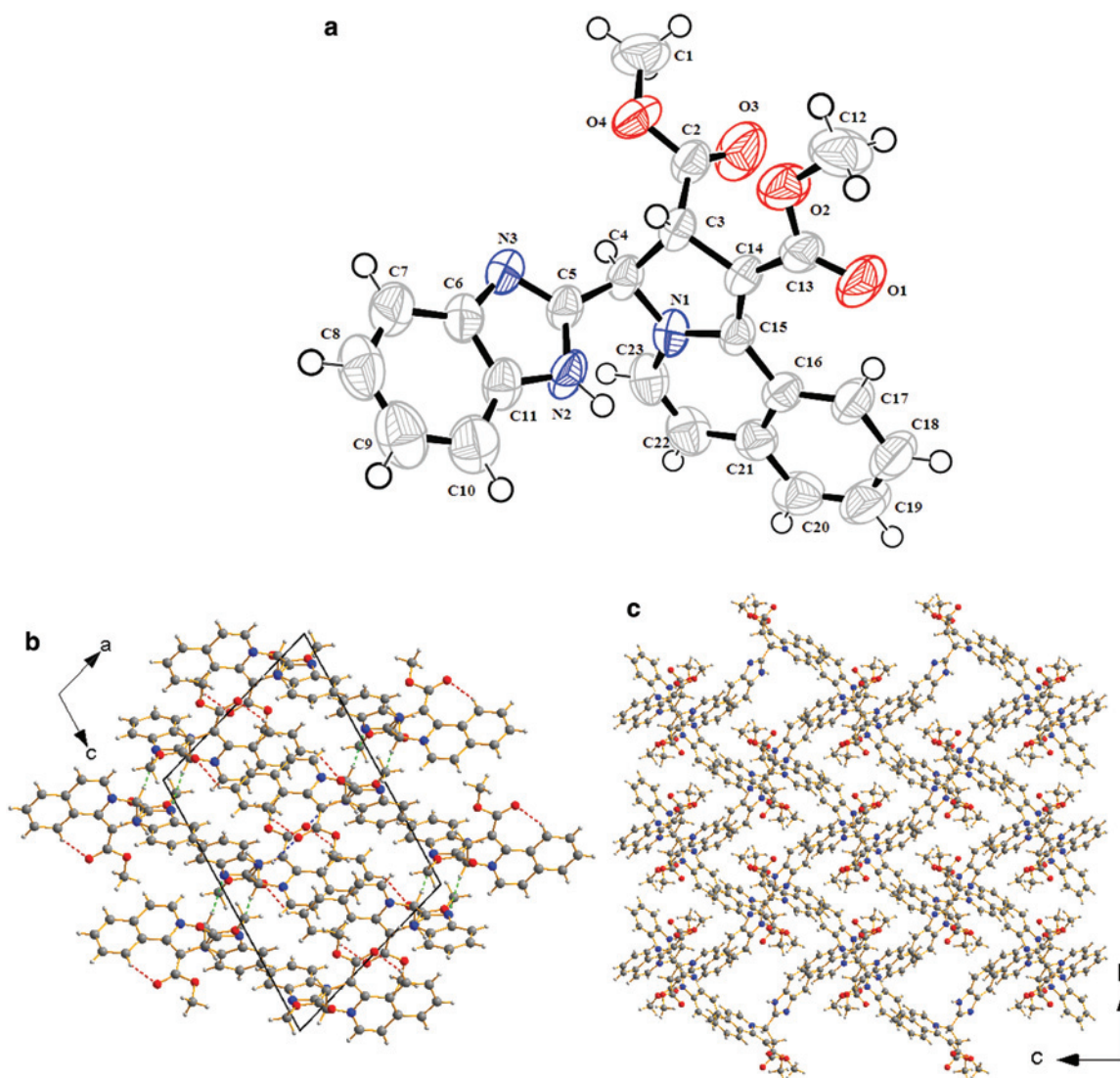
of yield. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of **3** showed characteristic signals at  $\delta = 5.85$  (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz) and 4.35 ppm (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), assigned to the pyrroline protons (Scheme 1). Suitable crystals of compound **3** were obtained by recrystallization from ethyl acetate/hexane. The *trans* configuration and the stereochemistry (2*SR*,3*SR*) of the new stereocenters created in the cycloaddition step were confirmed by X-ray diffraction analysis (Fig. 3).

The molecular structures of compounds **1**, **2**, and **3** along with the atomic numbering schemes are shown in Figs. 1, 2, and 3, respectively.

Compound **1**,  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ , crystallizes in the triclinic crystal system (space group *P1*) (Table 1, Fig. 1a). There



**Fig. 2:** Ortep plots of the molecular structure, hydrogen bonding interactions and crystal packing of **2**. (a) The molecular structure of **2** showing the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 50 % probability level. (b) Packing diagram of **2** viewed along the crystallographic *a* axis showing hydrogen bond as dashed lines (C–H...O, C–H...N, and N–H...O). (c) Part of the crystal structure of the **2** showing the 'head-to-tail' arrangement of molecules arranged in columns.



**Fig. 3:** Ortep plots of the molecular structure, hydrogen bonding interactions and crystal packing of **3**. (a) The molecular structure of **3** showing the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 50 % probability level. (b) Interactions of C–H...O, C–H...N, and N–H...O hydrogen bonding, resulting in the formation of an infinite three-dimensional network. (c) A diagram of the layered crystal packing of **3** viewed down the *a* axis.

are two independent but very similar molecules in the asymmetric unit. The benzo-fused indolizine ring in both molecules is close to planar, with a maximum deviation of 0.136(2) Å (molecule A) and –0.123(2) Å (molecule B). The dihedral angles between the mean planes of the benzo-fused indolizine ring [N(1A)/C(3A)–C(12A)/C(13A)–C(14A)] and the two carbonyl groups [C(14A)–C(15A)/O(4A)/O(3A)] and [C(3A)–C(2A)/O(2A)/O(1A)] are 42.92(7) and 53.75(6)° in molecule A, respectively. In molecule B, the corresponding dihedral angles between [N(1B)/C(3B)–C(12B)/C(13B)–C(14B)] and the two carbonyl groups [C(14B)–C(15B)/O(4B)/O(3B)] and [C(3B)–C(2B)/O(2B)/O(1B)] are 42.51(5)° and 55.41(6)°,

respectively. The carbonyl bond lengths C(15A)–O(4A) [1.207(2) Å], C(2A)–O(1A) [1.199(2) Å] (molecule A) and C(15B)–O(4B) [1.214(3) Å], C(2B)–O(1B) (1.203 Å) (molecule B), show a typical double-bond character. The C–N bonds, N(1A)–C(12A) [1.408(2) Å], N(1A)–C(13A) [1.385(3) Å], N(1A)–C(4A) [1.395(2) Å] (molecule A), N(1B)–C(12B) [1.408(3) Å], N(1B)–C(13B) [1.391(2) Å], N(1B)–C(4B) [1.392(3) Å] (molecule B), indicate partial double-bond character (Table 2). In the crystal, both molecules A and B are stabilized by intramolecular C–H...O hydrogen bonding interactions (Fig. 1b, Table 3) and packed with strong intermolecular C–H...N, N–H...O, and C–H...O hydrogen bond interactions for both molecules A and

**Table 1:** Crystal structure data for **1**, **2**, and **3**.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Formula	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
<i>M<sub>r</sub></i>	399.4	401.41	401.41
Crystal size, mm <sup>3</sup>	0.15 × 0.12 × 0.08	0.13 × 0.11 × 0.05	0.2 × 0.14 × 0.12
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>a</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	5.7262(4)	16.750(3)	11.7420(3)
<i>b</i> , Å	12.1802(8)	5.3725(8)	10.7200(4)
<i>c</i> , Å	13.9555(10)	20.859(3)	16.4827(5)
<i>α</i> , deg	107.612(4)	90	90
<i>β</i> , deg	91.962(4)	96.116(6)	107.409(2)
<i>γ</i> , deg	95.560(3)	90	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	921.28(11)	1866.4(5)	1979.71(11)
<i>Z</i>	2	4	4
<i>D</i> <sub>calcd.</sub> , g/cm <sup>3</sup>	1.440	1.429	1.347
<i>μ</i> (MoK <sub>α</sub> ), cm <sup>-1</sup>	0.101	0.1	0.094
<i>F</i> (000), e	416	840	840
<i>hkl</i> range	-8 ≤ <i>h</i> ≤ +8 -17 ≤ <i>k</i> ≤ +17 -16 ≤ <i>l</i> ≤ +19	-21 ≤ <i>h</i> ≤ +21 -6 ≤ <i>k</i> ≤ +6 -23 ≤ <i>l</i> ≤ +27	-16 ≤ <i>h</i> ≤ +17 -15 ≤ <i>k</i> ≤ +14 -24 ≤ <i>l</i> ≤ +24
Refl. measured	35110	16185	25236
Refl. unique/ <i>R</i> <sub>int</sub>	7828/0.050	4274/0.042	6732/0.060
Param. refined	545	284	273
<i>R</i> ( <i>F</i> )/ <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ) (all refl.)	0.0541/0.1123	0.0808/0.1098	0.1306/0.1699
GoF ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	1.012	1.013	1.013
<i>Δρ</i> <sub>fin</sub> (max/min), e/Å <sup>3</sup>	0.36/-0.23	0.27/-0.20	0.23/-0.22

B. The packing of the molecules in the crystal can be described as double layers parallel to the (010) plane along to the *b* axis (Fig. 1c). The crystal structure is also supported by weak intermolecular Cg...Cg ( $\pi$ - $\pi$  stacking)

interactions between a pyrrole ring and the two aromatic rings of the isoquinoline moiety. Additional C-H... $\pi$  interactions are observed for both molecules A and B (Table 4).

**Table 2:** Selected bond lengths (Å) and angles (deg) for compounds **1–3**.

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>			
Bond lengths					
N(1A)–C(4A)	1.395(2)	N(1)–C(9)	1.481(2)	N(1)–C(15)	1.3845(18)
C(4A)–C(3A)	1.395(3)	C(10)–C(9)	1.529(2)	C(15)–C(14)	1.382(2)
C(3A)–C(14A)	1.420(3)	C(10)–C(11)	1.521(2)	C(3)–C(14)	1.517(2)
C(13A)–C(14A)	1.399(3)	C(12)–C(11)	1.379(2)	C(3)–C(4)	1.550(2)
N(1A)–C(13A)	1.385(3)	N(1)–C(12)	1.384(2)	N(1)–C(4)	1.463(2)
Bond angles					
C(13A)–N(1A)–C(4A)	110.73(15)	C(12)–N(1)–C(9)	110.34(13)	C(15)–N(1)–C(4)	112.46(13)
N(1A)–C(4A)–C(3A)	106.60(17)	N(1)–C(9)–C(10)	103.87(13)	C(14)–C(15)–N(1)	109.54(13)
C(4A)–C(3A)–C(14A)	107.89(17)	C(11)–C(10)–C(9)	102.94(14)	C(15)–C(14)–C(3)	109.31(13)
C(13A)–C(14A)–C(3A)	108.28(17)	C(12)–C(11)–C(10)	109.73(15)	C(14)–C(3)–C(4)	103.61(12)
N(1A)–C(13A)–C(14A)	106.46(17)	C(11)–C(12)–N(1)	110.03(15)	N(1)–C(4)–C(3)	102.62(11)
N(1A)–C(4A)–C(5A)	119.67(16)	N(1)–C(9)–C(8)	110.83(14)	N(1)–C(15)–C(16)	115.18(14)
C(4A)–N(1A)–C(12A)	121.14(17)	C(1)–N(1)–C(9)	117.41(13)	C(23)–N(1)–C(15)	125.43(15)
C(11A)–C(12A)–N(1A)	119.39(18)	C(2)–C(1)–N(1)	119.34(16)	C(22)–C(23)–N(1)	120.37(16)
C(12A)–C(11A)–C(10A)	122.41(19)	C(1)–C(2)–C(3)	122.02(16)	C(23)–C(22)–C(21)	120.11(17)
N(1A)–C(13A)–C(17A)	123.11(17)	N(1)–C(12)–C(13)	119.63(15)	N(1)–C(4)–C(5)	111.35(13)
C(13A)–N(1A)–C(12A)	127.96(17)	C(12)–N(1)–C(1)	131.37(15)	C(23)–N(1)–C(4)	121.94(13)

**Table 3:** Distances (Å) and angles (deg) for hydrogen bonds in crystals of **1**, **2**, and **3**.

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D–A)	D–H...A	Symmetry
<b>Compound 1</b>					
C(1A)–H(1A2)...O(1A)	0.96	2.44	3.309(3)	150	$-1+x, y, z$
C(1A)–H(1A3)...O(4B)	0.96	2.56	3.413(3)	147	$1+x, y, z$
C(1B)–H(1B1)...O(4A)	0.96	2.53	3.376(3)	146	$x, y, -1+z$
C(1B)–H(1B2)...O(1B)	0.96	2.49	3.343(3)	149	$-1+x, y, z$
C(6A)–H(6A)...O(1A)	0.93	2.52	3.173(3)	128	$x, y, z$
C(6B)–H(6B)...O(1B)	0.93	2.52	3.195(3)	130	$x, y, z$
C(12A)–H(12A)...N(2A)	0.93	2.31	2.920(3)	123	$x, y, z$
C(12B)–H(12B)...N(2B)	0.93	2.30	2.921(3)	124	$x, y, z$
N(3A)–H(3A)...O(4A)	0.86	1.98	2.739(3)	147	$x, y, z$
N(3B)–H(3B)...O(4B)	0.86	1.98	2.740(2)	147	$x, y, z$
<b>Compound 2</b>					
C(16)–H(16)...O(1)	0.93	2.50	3.185(2)	131	$3/2-x, 1/2+y, -z$
C(23)–H(23D)...O(3)	0.96	2.21	2.666(2)	108	$x, y, z$
C(1)–H(1)...N(2)	0.93	2.24	2.831(2)	121	$x, y, z$
N(3)–H(3)...O(1)	0.86	1.89	2.652(2)	147	$x, y, z$
<b>Compound 3</b>					
C(19)–H(19)...O(3)	0.93	2.59	3.303(3)	134	$1-x, -1/2+y, 1/2-z$
C(17)–H(17)...O(1)	0.93	2.10	2.939(2)	150	$x, y, z$
C(4)–H(4)...N(3)	0.98	2.40	3.374(2)	171	$-x, -y, -z$
N(2)–H(2)...O(1)	0.86	2.04	2.7788(18)	143	$1-x, -y, -z$

Compound **2**,  $C_{23}H_{19}N_3O_4$ , crystallizes in the centrosymmetric space group  $P2_1/a$  with  $Z = 4$  (Fig. 2a). The X-ray crystallographic analysis confirmed the *trans* relative configuration (*rel*-(1*R*,10*bR*)). In the crystal, both enantiomers are present in equal amounts. The benzo-fused dihydroindolizine ring is less planar compared with **1**, with a maximum deviation of  $-0.575(2)$  Å. The benzimidazole ring is almost planar, compared with compound **1**, with a maximum deviation of  $-0.006(2)$  Å. The carbonyl group [C(20)/O(1)–O(2)], attached to C(11), forms a dihedral angle of  $3.61(11)^\circ$  with the plane defined by N(1) and C(10)–C(12) atoms, whereas the second carbonyl group [C(22)/O(3)–O(4)], attached to the C10 atom, is rotated by  $83.75(20)^\circ$  out of the same plane. The C(22)=O(3)

bond shows a typical double-bond character with bond lengths of  $1.205(2)$  Å, whereas the C(20)=O(1) bond length ( $1.224(2)$  Å) is longer than the average bond length ( $1.200$  Å), which is possibly due to the existence of resonance in this part of the pyrroline ring. The C–N bonds N(1)–C(12) [ $1.384(2)$  Å] and N(1)–C(1) [ $1.394(2)$ ] Å indicate partial double-bond character, whereas the bond length N(1)–C(9) [ $1.481(2)$  Å] shows single-bond character (Table 2). The methyl hydrogen atoms of carbomethoxy group are in disordered positions. The packing of the molecules in the crystal can be described as an alternating layer parallel to the  $(-201)$  plane (Fig. 2c). The crystal structure is stabilized by C–H... $\pi$  interactions and intermolecular C–H...O hydrogen bonds forming a dimer (Fig. 2b, Table

**Table 4:** Intermolecular and intramolecular interactions C–H...Cg (C–H... $\pi$ ; Å, deg) operating in the crystal structures of **1** and **3**.

C–H...Cg	d(C–H)	d(H...Cg)	d(C...Cg)	C–H...Cg	Symmetry
<b>Compound 1</b>					
C(1A)–H(1A1)...Cg1 (N(2B)/C(17B)/N(3B)/C(18B)/C(23B))	0.96	2.77	3.364(3)	121	$x, y, z$
C(1B)–H(1B3)...Cg2 (N(2A)/C(17A)/N(3A)/C(18A)/C(23A))	0.96	2.77	3.354(3)	120	$-1+x, y, -1+z$
C(16A)–H(16B)...Cg3 (C(18B)–C(23B))	0.96	2.83	3.585(3)	137	$x, y, z$
C(16B)–H(16E)...Cg4 (C(18A)–C(23A))	0.96	2.82	3.576(3)	137	$-1+x, y, -1+z$
C(21B)–H(21B)...Cg4 (C(18A)–C(23A))	0.93	2.65	3.498(2)	152	$x, 1+y, z$
C(22B)–H(22B)...Cg2 (N(2A)/C(17A)/N(3A)/C(18A)/C(23A))	0.93	2.96	3.528(2)	120	$x, 1+y, z$
<b>Compound 3</b>					
C(1)–H(1A)...Cg1 (N(2)/C(5)–C(6)/N(3)/C(11))	0.96	2.90	3.553(2)	126	$-x, -y, -z$

3). C–H···N, C–H···O, and N–H···O intermolecular interactions bonds also exist. The crystal structure is also stabilized by  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between phenyl rings of the isoquinoline moiety with a centroid-to-centroid distance of 3.844(1) Å.

Compound **3**, C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, crystallizes in the monoclinic crystal system (space group  $P2_1/c$ ) with  $Z = 4$  (Fig. 3a). Owing to the centrosymmetric space group, the crystal contains two enantiomers. The X-ray crystallographic analysis confirmed the *trans* configuration of the pyrroline unit with (2*R*,3*R*) configuration for one enantiomer and (2*S*,3*S*) configuration for the other. The benzimidazole ring is almost planar, compared with compounds **1** and **2**, with a maximum deviation of –0.011(2) Å. The benzo-fused dihydroindolizine ring is more planar as compared with **2** with maximum deviation of –0.116(2) Å. The dihedral angle between the mean planes of the benzo-fused dihydroindolizine ring [N(1)/C(3)–C(4)/C(14)–C(23)] and benzimidazole group [N(2)/N(3)/C(5)–C(11)] is 78.82°. The carbonyl group [C(13)/O(1)–O(2)], attached to C(14), forms a dihedral angle of 7.86(14)° with the plane of the pyrroline unit defined by N(1), C(4), and C(14)–C(15) atoms, whereas the second carbonyl group [C(2)/O(3)–O(4)] attached to the C3 atom is rotated by 78.93(15)° out of the same plane. The C(2)=O(3) bond show a typical double-bond character with bond lengths of 1.183(2) Å, whereas the C(13)=O(1) bond length, 1.219(2) Å, is longer than the average bond length (1.200 Å), which is possibly due to the existence of resonance in this part of the pyrroline ring. The C–N bonds [N(1)–C(15), 1.385(2) Å, and N(1)–C(23), 1.369(2) Å] indicate a partial double-bond character, whereas the bond length [N(1)–C(4) 1.463(2) Å] shows a single-bond character (Table 2). The large difference between the <sup>3</sup>J(H, H) coupling constants for the pyrroline proton signals in compounds **2** [<sup>3</sup>J(H(9), H(10)) = 13.5 Hz] and **3** [<sup>3</sup>J(H(3), H(4)) = 4.9 Hz] is justified by the difference in the torsion angles [H(9)–C(9)–C(10)–H(10) = 145.17(1)° in compound **2** and H(3)–C(3)–C(4)–H(4) 110.44(2)° in compound **3**]. The packing of the molecules in the crystal can be described as layers in zigzag parallel to the (001) plane along the *b* axis (Fig. 3c). It is stabilized by the intermolecular C–H···O, C–H···N, and N–H···O hydrogen bonding interactions (Table 3, Fig. 3b). A weak intermolecular Cg···Cg ( $\pi$ - $\pi$  stacking) interactions between the pyrrole ring and the two aromatic rings of isoquinoline moiety are also present. The carbomethoxy group forms a C–H··· $\pi$  contact to an adjacent imidazole ring, with an H···centroid distance of 2.90 Å (Table 4).

## 3 Conclusion

The heterocyclic compounds **1–3** were synthesized by the cycloaddition reaction of *N*-((benzimidazol-2-yl)methyl)-isoquinolinium chloride in the presence of DMAD or dimethyl maleate as dipolarophile. The X-ray crystallographic characterization shows the formation of a 5-membered ring between the pyridine ring and the methylene group. The NMR spectra of compounds **1**, **2**, and **3** are in full agreement with the crystal structures. X-ray diffraction analysis also revealed that the crystal structures of the three compounds are stabilized by weak C–H···N, C–H···O, and N–H···O hydrogen bond interactions.

## 4 Experimental section

All chemical reagents and solvents were of analytical grade and were used as received. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Varian Mercury 300 spectrometers. 2-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl) isoquinolinium chloride was synthesized following a modified literature procedure [18] starting from isoquinoline.

### 4.1 Preparation of compounds 1–3

A suspension of *N*-((benzimidazol-2-yl)methyl)-isoquinolinium chloride (1.0 mmol) and DMAD or dimethyl maleate (1.1 mmol) in chloroform was stirred at 0 °C. Triethylamine (1.3 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solution was evaporated to dryness under reduced pressure, and the brown residue was chromatographed on a silica gel column using petroleum ether-diethyl ether as eluant for **1** and **2** and ethyl acetate-hexane for **3**.

#### 4.1.1 Dimethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (**1**)

Yield 29 %; yellow solid. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 12.83$  (NH, 1H), 8.93 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.34–8.31 (m, 1H), 7.87–7.59 (m, 5H), 7.33–7.28 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 167.0, 164.1, 142.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 124.0, 123.8, 123.7, 123.7, 118.8, 118.5, 115.0, 110.5, 53.2, 52.7$  ppm. – ESI-HRMS:  $m/z = 400.1297$  (calcd. 400.1292 for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.1.2 (1*SR*,10*bSR*)-Dimethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-1,10*b*-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (2)

Yield 7 %; yellow solid. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 13.25 (NH, 1H), 7.25–7.16 (m, 9H), 6.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.29 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 3H) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 173.8, 164.6, 144.8, 143.1, 142.3, 134.0, 132.2, 130.2, 128.7, 127.1, 126.4, 124.6, 124.2, 123.6, 122.6, 120.0, 112.5, 108.2, 104.8, 63.9, 53.9, 53.0, 51.5 ppm. – TOF-HRMS ((+)-CI): *m/z* = 402.1447 (calcd. 402.1454 for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.1.3 (2*RS*/3*RS*)-Dimethyl 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2,3-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (3)

Yield 25 %; yellow solid. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 12.79 (NH, 1H), 9.90 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.71–7.19 (m, 8H), 6.50 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 5.85 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 4.35 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 173.5, 165.2, 152.2, 151.7, 142.9, 136.3, 134.9, 132.6, 130.9, 130.3, 126.5, 126.3, 123.2, 123.2, 122.1, 119.4, 112.1, 107.8, 90.4, 62.5, 53.0, 52.6, 50.7 ppm. – TOF-HRMS ((+)-CI): *m/z* = 402.1457 (calcd. 402.1454 for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>).

## 4.2 X-ray structure determinations

Suitable single crystals of **1–3** were coated with Paratone oil and mounted on loops for data collection. X-ray data were collected with a Bruker Apex II CCD area detector diffractometer with a graphite-monochromatized MoK<sub>α</sub> radiation source (λ = 0.71073 Å) at 298 K. The cell constants and coordinates of **1** were checked for higher symmetry with the program PLATON. No indications for higher symmetry were found.

Crystal data and parameters pertinent to data collection and structure refinement of compounds **1**, **2**, and **3** are listed in Table 1. Diagrams for the molecular structures, hydrogen bonding interactions, and crystal structures are shown in Figs. 1, 2, and 3, respectively. Bond lengths and bond angles for each structure are listed in Table 2 and are all within expected ranges [19, 20]. Intramolecular and intermolecular hydrogen bonding interactions are listed in Table 3. Intermolecular and intermolecular interactions C–H⋯Cg are listed in Table 4. The programs used were SHELXS-86 [21, 22]

(structure solution), SHELXL-97 [23, 24] (structure refinement), ORTEP-III [25] (structure plots), and PLATON [26] (structure checks).

CCDC 1007305, 1007306, and 1007304 contain the supplementary crystallographic data for compounds **1**, **2**, and **3**, respectively. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Acknowledgments:** We are grateful to the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique – Algérie (MESRS) for financial support.

## References

- [1] O. Meth-Cohn in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, New York, **1984**, p. 144.
- [2] S. G. Pyne, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39.
- [3] M. Ito, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5065.
- [4] N. Toyooka, D. Zhou, H. Nemoto, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4575.
- [5] L.-L. Gundersen, C. Charnock, A. H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26.
- [6] F. Campagna, A. Carotti, G. Casini, M. Macripo, *Heterocycles* **1990**, *31*, 97.
- [7] K. Olden, P. Breton, K. Grzegorzewski, Y. Yasuda, B. L. Gause, O. A. Creaipe, S. A. Newton, S. L. White, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *50*, 285.
- [8] S. Medda, P. Jaisankar, R. K. Manna, B. Pal, V. S. Giri, M. K. Basu, *J. Drug. Target.* **2003**, *11*, 123.
- [9] L. D. Bolle, G. Andrei, R. Snoeck, Y. Zhang, A. V. Lommel, M. Otto, A. Bousseau, C. Roy, E. D. Clercq, L. Naesens, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 325.
- [10] W. Chai, J. G. Breitenbucher, A. Kwok, X. Li, V. Wong, N. I. Carruthers, T. W. Lovenberg, C. Mazur, S. J. Wilson, F. U. Axe, T. K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1767.
- [11] S. Girija, G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237.
- [12] V. Boeklheide, K. Farenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458.
- [13] C. A. Hendrick, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2467.
- [14] A. Padwa, D. J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144.
- [15] F. Dumitrascu, E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, M. M. Popa, B. Draghici, D. G. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, *20*, 3336.
- [16] E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, B. Draghici, M. M. Popa, F. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, *11*, 1795.
- [17] S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605.
- [18] A. J. Charlson, J. S. Harington, *Carbohydr. Res.* **1975**, *43*, 383.
- [19] M. Schulz, T. Kloubert, H. Görls, M. Westerhausen, *Acta Crystallogr.* **2009**, *E65*, o957.
- [20] W. J. Gu, J. Zhuang, Y. L. Jiang, B. X. Wang, *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o123.

- [21] G. M. Sheldrick, SHELXS-86, Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen (Germany) **1986**.
- [22] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 467.
- [23] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen (Germany) **1997**.
- [24] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- [25] C. K. Johnson, M. N. Burnett, ORTEP-III, Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, Rep. ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN (USA) **1996**.
- [26] A. L. Spek, *Acta Crystallogr.* **2009**, *D65*, 148.

Roumaïssa Belguedj, Abdelmalek Bouraiou\*, Sofiane Bouacida, Hocine Merazig and Aïssa Chibani

# Pyridinium ylides in the one-pot synthesis of a new quinoline/indolizine hybrid

DOI 10.1515/znb-2015-0118

Received July 9, 2015; accepted August 6, 2015

**Abstract:** The reaction of 1-(quinolin-2-ylmethyl)pyridinium ylide with dimethyl acetylenedicarboxylate was investigated. The X-ray crystallographic characterization of the new dimethyl 3-(quinolin-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate (**2**) shows the formation of a five-membered ring between the pyridine ring and the methylene group.

**Keywords:** crystal structure; 1,3-dipolar cycloaddition; indolizine; N-pyridinium ylide.

## 1 Introduction

1,3-Dipolar cycloaddition of *N*-pyridinium ylides and related heteroaromatic ylides [1], e.g. quinolinium or isoquinolinium ylides, with various dipolarophiles is one of the most important methods for the synthesis of various types of indolizine and benzoindolizine [2]. It offers the advantage of removing a few reaction steps [3] and a simple work-up to reach the target molecule [4]. In continuation of our research interest in heteroaromatic *N*-ylide involving multi-component reactions [5, 6], we report here on the synthesis and the crystal structure determination of a new quinoline/indolizine hybrid obtained *via* the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) with 1-(quinolin-2-ylmethyl)pyridinium ylide. The crystal structure of the latter as its iodide salt was also determined.

\*Corresponding author: Abdelmalek Bouraiou, Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria,

Fax: +213-31-81-88-16, E-mail: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr

Roumaïssa Belguedj, Hocine Merazig and Aïssa Chibani: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria

Sofiane Bouacida: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria; and Département sciences de la matière, Université Oum El Bouaghi, Oum El Bouaghi 04000, Algeria

## 2 Results and discussion

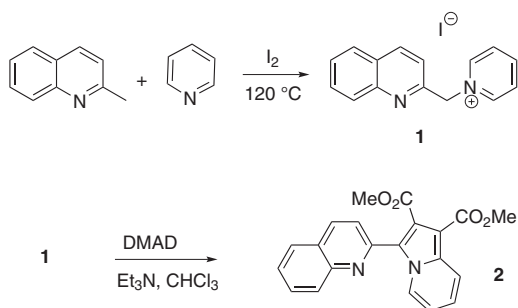
1-(Quinolin-2-ylmethyl)pyridinium iodide (**1**) undergoes a dehydrohalogenation reaction in the presence of triethylamine in chloroform to give the corresponding pyridinium ylide. The reaction of the latter with DMAD furnished dimethyl 3-(quinolin-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate (**2**). The structure of which was established with the help of NMR spectroscopy and a single crystal X-ray structure determination. This result clearly showed that, due to the electron-withdrawing ability of the pyridinium moiety, the methylene is acidic, and a 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the *in situ*-generated ylide with DMAD took place. Compound **2** results from the oxidative dehydrogenation (aromatization) of the initially formed cycloadduct in air. The intermediates dihydroindolizine and tetrahydroindolizine were not stable enough to be isolated (Scheme 1).

Compound **1** crystallizes in the monoclinic space group  $P2_1/c$  with  $Z = 4$  (Fig. 1a; Tables 1 and 2). Compound **2** crystallizes in the orthorhombic system, space group  $P2_1ab$  with  $Z = 4$  (Fig. 1b; Tables 1 and 2). The indolizine ring is close to planar with a maximum deviation of  $-0.044(3)$  Å at atom C(16). The quinoline ring is almost planar, with a maximum deviation of  $-0.020(2)$  Å at atom C(5) and  $-0.023(2)$  Å at C(9) and C(4) for both compounds **1** and **2**, respectively. The carboxyl group (C(20)/O(3)–O(4)), attached to C(12), forms a dihedral angle of  $10.2(1)^\circ$  with the plane defined by N(2) and atoms C(10)–C(13), while the second carboxyl group (C(18)/O(1)–O(2)) attached at C(11) is rotated by  $67.54(8)^\circ$  out of the same plane. Bond lengths and angles are in the expected range [7, 8]. The C–N bonds (N(2)–C(13) 1.392(2), N(2)–C(10) 1.3967(19), N(2)–C(17) 1.380(2) Å) in compound **2** indicate partial double bond character (Table 2).

## 3 Conclusion

In summary, the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 1-(quinolin-2-ylmethyl)pyridinium ylide with DMAD as





Scheme 1:

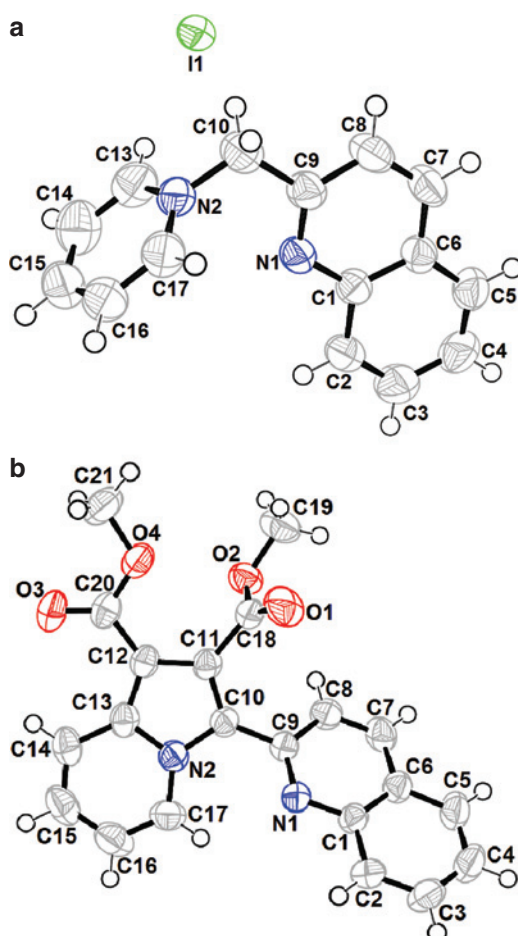


Fig. 1: ORTEP plots of the molecular structures of 1 (a) and 2 (b) in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50% probability level; H atoms with arbitrary radii; blue: nitrogen, red: oxygen, green: iodide).

dipolarophile was investigated. Thus, the corresponding substituted indolizine derivative was obtained. Further investigation of this reaction using other reagents is carried out in our laboratory.

Table 1: Crystal structure data for 1 and 2.

	1	2
Formula	$C_{15}H_{13}N_2I$	$C_{21}H_{16}N_2O_4$
$M_r$	348.17	360.36
Cryst. size, mm <sup>3</sup>	$0.15 \times 0.13 \times 0.12$	$0.16 \times 0.11 \times 0.05$
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	$P2_1/c$	$P2_1ab$
$a$ , Å	9.9064(2)	7.6165(2)
$b$ , Å	12.0075(3)	10.9576(2)
$c$ , Å	11.9635(3)	20.7831(5)
$\beta$ , deg	100.2240(10)	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	1400.47(6)	1734.53(7)
$Z$	4	4
$D_{\text{calcd}}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.651	1.38
$\mu$ (MoK $\alpha$ ), cm <sup>-1</sup>	2.271	0.097
$F(000)$ , e	680	752
$hkl$ range	$-14 \leq h \leq +14$ $-16 \leq k \leq +17$ $-17 \leq l \leq +17$	$-9 \leq h \leq +10$ $-15 \leq k \leq +15$ $-29 \leq l \leq +26$
$((\sin\theta)/\lambda)_{\text{max}}$ , Å <sup>-1</sup>	0.717	0.710
Refl. measured/unique/ $R_{\text{int}}$	16694/4320/0.0243	11217/4711/0.027
Param. refined	163	246
$R(F)/wR(F^2)$ (all data)	0.0354/0.0563	0.0636/0.1134
GoF ( $F^2$ ) <sup>a</sup>	1.036	1.011
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max/min), e Å <sup>-3</sup>	0.53/-0.47	0.24/-0.19

Table 2: Selected bond lengths (Å) and angles (deg) for 1 and 2 with estimated standard deviations in parentheses.

	1	2
Distances		
C(17)–N(2)	1.341(2)	1.380(2)
C(10)–N(2)	1.473(3)	1.3967(19)
C(13)–N(2)	1.340(3)	1.392(2)
C(9)–C(10)	1.515(3)	1.470(2)
C(9)–N(1)	1.307(2)	1.3213(19)
C(9)–C(8)	1.415(3)	1.424(2)
C(13)–C(14)	1.371(3)	1.423(2)
Angles		
C(13)–N(2)–C(17)	120.42(18)	121.54(14)
C(13)–N(2)–C(10)	119.91(18)	109.38(13)
N(2)–C(10)–C(9)	111.39(16)	124.01(13)
C(17)–N(2)–C(10)	119.44(18)	128.99(14)
C(10)–C(11)–C(12)		109.47(14)
C(11)–C(12)–C(13)		106.43(15)
C(12)–C(13)–N(2)		107.80(13)

## 4 Experimental section

All chemical reagents and solvents were of analytical grade and were used as received. 1-(Quinolin-2-ylmethyl)

pyridinium iodide (**1**) was synthesized following a literature procedure [9] starting from quinaldine.

#### 4.1 1-(Quinolin-2-ylmethyl)pyridinium iodide (**1**)

Yield: 95%. Yellow solid, m.p. 242 °C. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 250 MHz): δ = 9.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75–7.54 (m, 4H), 6.14 (s, 2H) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 62.9 MHz): δ = 154.0, 147.5, 147.2, 146.5, 139.2, 131.2, 129.3, 129.3, 129.0, 128.5, 128.3, 121.1, 126.5 ppm.

#### 4.2 Dimethyl 3-(quinolin-2-yl)indolizine-1,2-dicarboxylate (**2**)

A suspension of compound **1** (1.0 mmol) and DMAD (1.1 mmol) in chloroform was stirred at 0 °C, and 1.3 mmol of triethylamine was added. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solution was evaporated to dryness under reduced pressure, and the brown residue was chromatographed on silica gel column using chloroform as eluant. Yield: 32%. Yellow solid, m.p. 171 °C. – <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 9.69 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.12 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (s, 3H) ppm. – <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz): δ = 167.8, 164.1, 149.7, 147.6, 137.1, 136.6, 130.1, 129.1, 127.7, 126.8, 126.8, 125.3, 125.0, 122.3, 121.3, 119.9, 119.8, 114.2, 102.7, 53.1, 51.6 ppm. – TOF-HRMS ((+)-CI): *m/z* = 361.1199 (calcd. 361.1188 for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>).

#### 4.3 X-ray structure determinations

Both compounds **1** and **2** were recrystallized from ethyl acetate giving colorless crystals of the corresponding compound. X-ray data were collected with a Bruker Apex II CCD area detector diffractometer with a graphite-monochromatized MoK<sub>α</sub> radiation (λ = 0.71073 Å) at *T* = 298 K. Refinement of the Flack *x* parameter for **2** was inconclusive due to the absence of sufficient anomalous scattering. Table 1 summarizes important crystal structure data, and Table 2 selected bond lengths and angles for **1** and **2**.

CCDC 1041774 and 1041775 contain the supplementary crystallographic data for compounds **1** and **2**. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Acknowledgments:** We are grateful to the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique – Algérie (MESRS) for financial support.

#### References

- [1] For reviews, see: K. T. Potts, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*, Part 4A (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, Oxford, **1984**.
- [2] G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237.
- [3] Z. Mao, X. Li, X. Lin, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 85.
- [4] E. Georgescu, M. R. Caira, F. Georgescu, B. Draghici, M. M. Popa, F. Dumitrascu, *Synlett* **2009**, *2009*, 1795.
- [5] S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605.
- [6] H. Boulebd, S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4701.
- [7] M. Schulz, T. Kloubert, H. Görls, M. Westerhausen, *Acta Crystallogr.* **2009**, *E65*, o957.
- [8] W.-J. Gu, J. Zhuang, Y.-L. Jiang, B.-X. Wang, *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o123.
- [9] J. D. Albright, R. G. Shepherd, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 899.

Short Note

# Methyl 3-(Quinolin-2-yl)indolizine-1-carboxylate

Roumaissa Belguedj <sup>1</sup>, Esma Lamera <sup>1</sup>, Abdelmalek Bouraiou <sup>1,\*</sup>, Zouhair Bouaziz <sup>2</sup> and Aissa Chibani <sup>1</sup>

Received: 2 December 2015; Accepted: 22 December 2015; Published: 28 December 2015

Academic Editor: Norbert Haider

<sup>1</sup> Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria; racha\_belg@hotmail.fr (R.B.); esma.lamera@gmail.com (E.L.); aissachibani@yahoo.fr (A.C.)

<sup>2</sup> ISPB, EA 4446 Biomolécules Cancer et Chimiorésistances, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453-INSERM US7, Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1, 8 Avenue Rockefeller, F-69373 Lyon Cedex 8, France; zouhair.bouaziz@univ-lyon1.fr

\* Correspondence: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr; Tel.: +213-05-51-599-889; Fax: +213-031-903-558

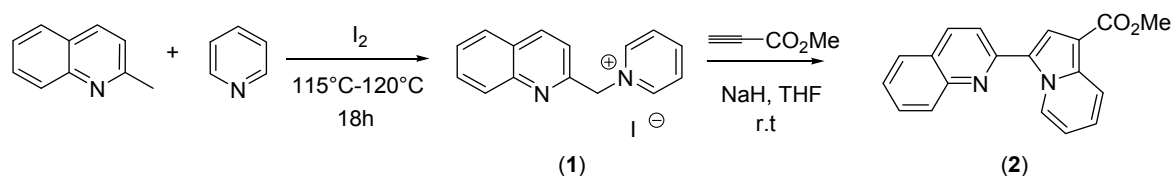
**Abstract:** A novel compound, methyl 3-(quinolin-2-yl)indolizine-1-carboxylate (**2**) has been synthesized by cycloaddition reaction of 1-(quinolin-2-ylmethyl)pyridinium ylide (**1**) with methyl propiolate in presence of sodium hydride in THF. The structure of this compound was established by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and MS data.

**Keywords:** quinoline; cycloaddition; indolizine

## 1. Introduction

Indolizines are aromatic organic compounds containing condensed five and six-membered rings with bridging nitrogen (isomer of indole) [1]. Heterocycles, possessing indolizine core have also found numerous biological and pharmacological activities, such as anti-inflammatory [2,3], antiviral [4], aromatase inhibitory [5], analgesic [6], antitumor [7,8] activities. Some methods for the synthesis of various types of indolizines and benzoindolizines have been well reviewed in the literature, such as the condensation reactions [9], 1,3-dipolar cycloadditions [10,11], and 1,5-dipolar cyclizations [12]. Among these, the 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-pyridinium ylide and related heteroaromatic ylides, e.g., quinolinium or isoquinolinium ylides, with various dipolarophiles, is one of the simplest approaches for the construction of indolizine ring [13–15].

In continuation of our research interest in heteroaromatic *N*-ylide [16,17], we report here our result concerning the reactivity of 1-((quinol-2-yl)methyl) pyridinium ylide toward methyl propiolate as dipolarophile. Indolizine derivative (**2**) containing a quinoline unit was achieved as a result of this reaction. The position of the ester group on the new heterocyclic ring could not be determined efficiently by NMR spectroscopy. However, it has been established by analogy and by comparison with previous reported compounds [17].



**Scheme 1.** The synthesis of methyl 3-(quinolin-2-yl)indolizine-1-carboxylate (**2**).

## 2. Experimental Section

### 2.1. General Information

The starting materials were generally used as received (Acros, Fontenay-sous-Bois, France) without any further purification. THF was freshly distilled from sodium/benzophenone. Melting point was determined on an Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200 (Mentouri University, Constantine, Algeria) and is uncorrected. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded on Brüker Avance DPX250 spectrometers (Mentouri university, Constantine, Algeria). The purity of the final compound (greater than 95%) was determined by HPLC/MS on an Agilent 1290 system (Lyon 1 University, Lyon, France) using a Agilent 1290 Infinity ZORBAX Eclipse Plus C18 column (2.1 mm × 50 mm, 1.8 μm particle size) with a gradient mobile phase of H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (90:10, *v/v*) with 0.1% of formic acid to H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (10:90, *v/v*) with 0.1% of formic acid at a flow rate of 0.5 mL/min, with UV monitoring at the wavelength of 254 nm with a run time of 10 min. 1-((Quinol-2-yl)methyl) pyridinium iodide (**1**) was synthesized following a literature procedure starting from quinaldine and its structure has been confirmed by spectroscopic methods [18].

### 2.2. Synthesis of Methyl 3-(Quinolin-2-yl)indolizine-1-carboxylate (**2**)

To a suspension of 50 % sodium hydride dispersion in mineral oil (30 mg, 1.25 mmol) placed in 10 mL of tetrahydrofuran, was added, at 0 °C, 348 mg (1 mmol) of 1-((quinol-2-yl)methyl) pyridinium iodide (**1**) and 126 mg (1.5 mmol) of methyl propiolate. The ice bath was then removed, and the contents were allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was kept, under stirring at room temperature, for 24 h (the progress of the reaction was monitored by TLC). Water was added and the residue was extracted threefold with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL). The organic layers were separated and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the residue was purified by column chromatography on silica gel, using cyclohexane/AcOEt (2/1) as eluent.

Yellow solid; Yield: 40%; m.p. = 164 °C. MS (ES-API): *m/z* [M + H] = 303.1. Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 0.09 CHCl<sub>3</sub>: C 73.24, H 4.54, N 8.95, found: C 73.20, H 4.11, N 8.85. IR(KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3838, 2360, 1685, 1211, 740. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.63 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.35 (dt, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 1.2 Hz), 8.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.90–7.68 (m, 3H), 7.49 (td, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz), 7.40–7.19 (m, 1H), 6.98 (td, 1H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.4 Hz), 3.97 (s, 3H, COOMe). <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 165.2 (C=O), 151.3, 147.3, 138.6, 136.2, 129.8, 128.9, 128.8, 127.6, 126.2, 125.9, 124.5, 123.6, 119.6, 119.5, 119.4, 113.6, 104.6 and 51.2 (CH<sub>3</sub>). (see supplementary material for more details, Figures S1–S4).

**Supplementary Materials:** The molefiles and the other supplementary materials can be found at <http://www.mdpi.com/1422-8599/2016/1/M883>.

**Acknowledgements:** We are grateful to the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Algérie (MESRS) for financial support.

**Author Contributions:** Roumaissa Belguedj and Esma Lemarahave contributed to the experimental part of this work. Abdelmalek Bouraiou, Zouhair Bouaziz and Aissa Chibani contributed to the Experimental characterization and the preparation of the manuscript. All authors read and approve the final manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Georgescu, E.; Dumitrascu, F.; Georgescu, F.; Draghici, C.; Barbu, L. A Novel Approach for the Synthesis of 5-Pyridylindolizine Derivatives via 2-(2-Pyridyl)pyridinium Ylides. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 78–82. [[CrossRef](#)]
2. Malonne, H.; Hanuise, J.; Fontaine, J. Topical Anti-inflammatory Activity of New 2-(1-Indoliziny)propionic Acid Derivatives in Mice. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 241–242.

3. Kitadokoro, K.; Hagishita, S.; Sato, T.; Ohtani, M.; Miki, K. Crystal Structure of Human Secretory Phospholipase A<sub>2</sub>-IIA Complex with the Potent Indolizine Inhibitor 120–1032. *J. Biochem.* **1998**, *123*, 619–623. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bolle, L.D.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Zhang, Y.; Lommel, A.V.; Otto, M.; Bousseau, A.; Roy, C.; Clercq, E.D.; Naesens, L. Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 325–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Sonnet, P.; Dallemagne, P.; Guillon, J.; Engueard, C.; Stiebing, S.; Tangué, J.; Bureau, B.; Rault, S.; Auvray, P.; Moslemi, S.; *et al.* New aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of aryl-substituted pyrrolizine and indolizine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 945–955. [[CrossRef](#)]
6. Campagna, F.; Carotti, A.; Casini, G.; Macripo, M. Synthesis of New Heterocyclic Ring Systems: Indeno[2,1-*b*]benzo[*g*]indolizine and indeno[1',2':5,4]pyrrolo[2,1-*a*]phthalazine. *Heterocycles* **1990**, *31*, 97–107. [[CrossRef](#)]
7. Bols, M.; Lillelund, V.H.; Jensen, H.H.; Liang, X. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–553.
8. Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J.; Fleet, G.W.J. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680. [[CrossRef](#)]
9. Shipman, M. Indolizines in science of synthesis. In *In Fused Five-Membered Heteroarenes with One Heteroatom*; Thomas, E.J., Ed.; Georg Thieme Verlag: New York, NY, USA, 2000; Volume 10, pp. 745–787.
10. Agejas, J.; Cuadro, A.M.; Pastor, M.; Vaquero, J.J.; García-Navío, J.L.; Alvarez-Builla, J. *N*-(Pyridylmethyl)azinium Salts: Precursors of Pyridyl-stabilised Azinium *N*-Ylides. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12425–12438. [[CrossRef](#)]
11. Jaung, J.Y.; Jung, Y.S. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Pyridinium Azomethine Ylides Containing 5,6-Dicyanopyrazines. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1565–1566. [[CrossRef](#)]
12. Mao, Z.; Li, X.; Lin, X.; Lu, P.; Wang, Y. One-pot multicomponent synthesis of polysubstituted indolizines. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 85–91. [[CrossRef](#)]
13. Boeklheide, V.; Farenholtz, K. The Formation of Pyrrocolines by the Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Heterocyclic Zwitterions. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458–462. [[CrossRef](#)]
14. Hendrick, C.A.; Ritchie, E.; Taylor, W.C. Pyridinium ylides in synthesis. III. Synthesis of indolizines. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2467–2477. [[CrossRef](#)]
15. Padwa, A.; Austin, D.J.; Precedo, L.; Zhi, L. Cycloaddition reactions of pyridinium and related azomethine ylides. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144–1150. [[CrossRef](#)]
16. Belguedj, R.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Chibani, A. Pyridinium ylides in the one-pot synthesis of a new quinoline/indolizine hybrid. *Z. Naturforsch.* **2015**, *70*, 885–887. [[CrossRef](#)]
17. Belguedj, R.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Bouraiou, A. 1-(2'-Benzimidazolylmethyl)-pyridinium ylide in the one-pot synthesis of indolizine and benzimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Z. Naturforsch.* **2015**, *70*, 555–561. [[CrossRef](#)]
18. Albright, J.D.; Shepherd, R.G. Reactions of 1,2-Dimethyl-5-nitroimidazole, novel methods of conversion of the 2-Methyl group to a nitrile. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 899–907. [[CrossRef](#)]



# Crystal structure of 1-[(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pyridinium iodide

Roumaissa Belguedj,<sup>a</sup> Abdelmalek Bouraiou,<sup>a</sup> Hocine Merazig,<sup>a</sup> Ali Belfaitah<sup>b</sup> and Sofiane Bouacida<sup>a,c\*</sup>

<sup>a</sup>Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, CHEMS, Université Constantine1, 25000, Algeria, <sup>b</sup>Equipe de Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique, Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université Constantine 1, Constantine 25000, Algeria, and <sup>c</sup>Département Sciences de la Matière, Faculté des sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Oum El Bouaghi, Algeria.

\*Correspondence e-mail: bouacida\_sofiane@yahoo.fr

Received 19 January 2015; accepted 23 January 2015

Edited by P. C. Healy, Griffith University, Australia

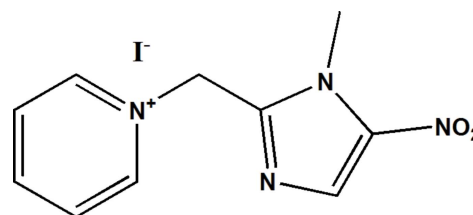
In the title salt,  $C_{10}H_{11}N_4O_2^+ \cdot I^-$ , the asymmetric unit consists of a pyridinium cation bearing a (1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl group at the N position and an iodide anion. The imidazole ring is quasiplanar, with a maximum deviation of 0.0032 (16) Å, and forms a dihedral angle of 67.39 (6)° with the plane of the pyridinium ring. The crystal packing can be described as alternating zigzag layers of cations parallel to the (001) plane, which are sandwiched by the iodide ions. The structure features two types of hydrogen bonds (C—H...O and C—H...I), viz. cation–anion and cation–cation, which lead to the formation of a three-dimensional network.

**Keywords:** crystal structure; imidazole; pyridinium; iodide; hydrogen bonding.

**CCDC reference:** 1045139

## 1. Related literature

For the synthesis and applications of imidazole derivatives, see: Upcroft & Upcroft (2001); Çelik & Ateş (2006); Boyer (1986); Olender *et al.* (2009); Gaonkar *et al.* (2009); Larina & Lopyrev (2009). For our previous work on this type of chemistry, see: Zama *et al.* (2013); Alliouche *et al.* (2014); Bahnous *et al.* (2012). For the synthesis of the title compound, see: Albright & Shepherd (1973).



## 2. Experimental

### 2.1. Crystal data

$C_{10}H_{11}N_4O_2^+ \cdot I^-$   
 $M_r = 346.13$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 11.035$  (7) Å  
 $b = 9.073$  (6) Å  
 $c = 12.859$  (8) Å  
 $\beta = 91.69$  (2)°

$V = 1286.8$  (14) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
 Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 2.49$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 295$  K  
 $0.14 \times 0.12 \times 0.11$  mm

### 2.2. Data collection

Bruker APEXII diffractometer  
 Absorption correction: multi-scan  
 (SADABS; Sheldrick, 2002)  
 $T_{min} = 0.615$ ,  $T_{max} = 0.745$

22502 measured reflections  
 6134 independent reflections  
 3669 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{int} = 0.030$

### 2.3. Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.029$   
 $wR(F^2) = 0.067$   
 $S = 0.99$   
 6134 reflections

155 parameters  
 H-atom parameters constrained  
 $\Delta\rho_{max} = 1.14$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{min} = -0.89$  e Å<sup>-3</sup>

**Table 1**

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C10—H10...O2 <sup>i</sup>	0.93	2.51	3.138 (3)	125
C5—H5A...I1 <sup>ii</sup>	0.97	3.04	3.807 (3)	137
C7—H7...I1 <sup>iii</sup>	0.93	3.04	3.854 (3)	147

Symmetry codes: (i)  $x, y + 1, z$ ; (ii)  $-x + 2, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$ ; (iii)  $x, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$ .

Data collection: APEX2 (Bruker, 2011); cell refinement: SAINT (Bruker, 2011); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SIR2002 (Burla *et al.*, 2003); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2015); molecular graphics: ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 2012) and DIAMOND (Brandenburg, 2006); software used to prepare material for publication: WinGX (Farrugia, 2012).

## Acknowledgements

Thanks are due to MESRS and the DG-RSDT (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et la Direction Générale de la Recherche - Algérie) for financial support.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: HG5425).

### References

- Albright, J. D. & Shepherd, R. G. (1973). *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 899–907.
- Alliouche, H., Bouraiou, A., Bouacida, S., Bahnous, M., Roisnel, T. & Belfaitah, A. (2014). *Lett. Org. Chem.* **11**, 174–179.
- Bahnous, M., Bouraiou, A., Bouacida, S., Roisnel, T. & Belfaitah, A. (2012). *Acta Cryst.* **E68**, o1391.
- Boyer, J. H. (1986). *Nitroazoles*, pp. 165–166. Deerfield Beach, Florida: VCH Publishers, Inc.
- Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact, Bonn, Germany.
- Bruker (2011). *APEX2* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 1103.
- Çelik, A. & Ateş, N. A. (2006). *Drug Chem. Toxicol.* **29**, 85–94.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Gaonkar, S. L., Lokanatha Rai, K. M. & Suchetha Shetty, N. (2009). *Med. Chem. Res.* **18**, 221–230.
- Larina, L. & Lopyrev, V. (2009). In *Nitroazoles: Synthesis, Structure and Applications, in Topics in Applied Chemistry*, edited by A. Katritzky & G. J. Sabongi. Berlin: Springer.
- Olender, D., Żwawiak, J., Lukianchuk, V., Lesyk, R., Kropacz, A., Fojutowski, A. & Zaprutko, L. (2009). *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 645–652.
- Sheldrick, G. M. (2002). *SADABS*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Upcroft, P. & Upcroft, J. A. (2001). *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 150–164.
- Zama, S., Bouraiou, A., Bouacida, S., Roisnel, T. & Belfaitah, A. (2013). *Acta Cryst.* **E69**, o837–o838.

## supporting information

*Acta Cryst.* (2015). E71, o133–o134 [doi:10.1107/S2056989015001541]

## Crystal structure of 1-[(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pyridinium iodide

Roumaissa Belguedj, Abdelmalek Bouraiou, Hocine Merazig, Ali Belfaitah and Sofiane Bouacida

### S1. Comment

#### 1. Chemical Context

Nitroheterocyclic drugs have drawn a continuing interest over the years due to efficient use in the treatment of various anaerobic pathogenic bacterial and protozoal infections (Upcroft & Upcroft, 2001; Çelik & Ates, 2006). Nitroimidazole derivatives have been the subject of much research because of their properties. Depending on the nature and the position of substituents or the nitro group, the nitroimidazole derivatives can possess various pharmacological actions (Boyer, 1986). Nitroimidazoles, such as metronidazole, misonidazole, ornidazole, secnidazole and etamidazole, are commonly used as therapeutic agents against a variety of protozoan and bacterial infections of humans and animals (Olender *et al.*, 2009; Gaonkar *et al.* 2009; Larina & Lopyrev 2009). In previous work, we have reported the synthesis and structure determination of some new heterocyclic compounds bearing a nitroimidazole entity (Zama *et al.*, 2013; Alliouche *et al.*, 2014; Bahnous *et al.*, 2012). Herein, we report the synthesis and single-crystal X-ray structure of 1-[(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pyridinium iodide, (I).

#### 2. Structural commentary

The molecule structure of (I), and the atomic numbering used, is illustrated in Fig. 1. The asymmetric unit of (I) consists of pyridinium cation bearing a 1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl group at N position, and the iodide anion. The imidazol ring is quasiplanar with maximum deviation of 0.0032 (16) Å at C1 atom; and forms a dihedral angle of 67.39 (6)° with pyridinium ring. The crystal packing can be described by alternating layers in zigzag parallel to (001) plane of cations group, which are sandwiched by iodide ions (Fig. 2).

#### 3. Supramolecular features

The crystal packing is mostly governed by classical hydrogen bonds (Fig. 3). Atoms C2, C5, C7, C10 and O2 of the cation participate in the formation of intramolecular [C—H...O and C—H...I] hydrogen bonds (Table 1). In this structure, we observe two types of hydrogen bonds, *viz.* cation-anion, cation-cation which form a three-dimensional network. The intramolecular hydrogen bond interactions C—H...O are also observed in cation moieties. However, the centroid to centroid distance between the phenyl rings are too long (4.430 (3) Å) for considering  $\pi$ - $\pi$  interactions. These interactions link the molecules within the layers and also link the layers together and reinforcing the cohesion of the ionic structure.

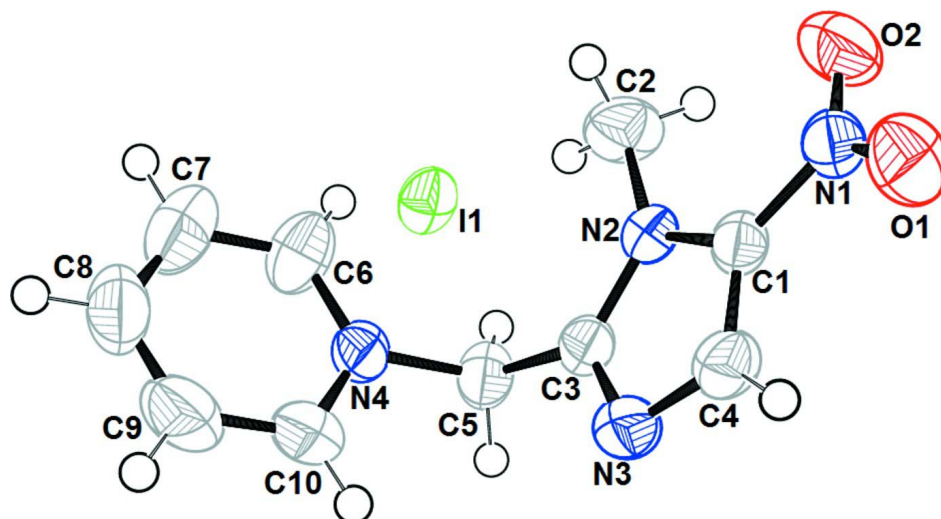
### S2. Experimental

The 1-[(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pyridinium iodide, I, was prepared from 1,2-dimethyl-5-nitro-1*H*-imidazole in presence of iodine and pyridine as solvent according to described procedure (Albright & Shepherd, 1973). The colorless crystals of the title compound used for the X-ray diffraction study were obtained from aqueous solution of I.



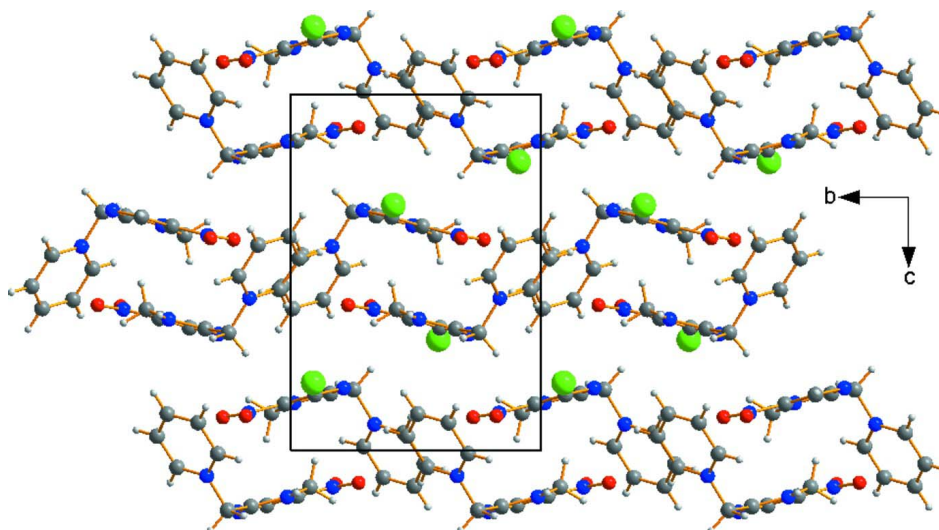
### S3. Refinement

The H atoms were localized on Fourier maps but introduced in calculated positions and treated as riding on their parent atom (C) with C—H = 0.93 Å (aromatic), C—H = 0.97 Å (methylene) and C—H = 0.96 Å (methyl) with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2$  or  $1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ .



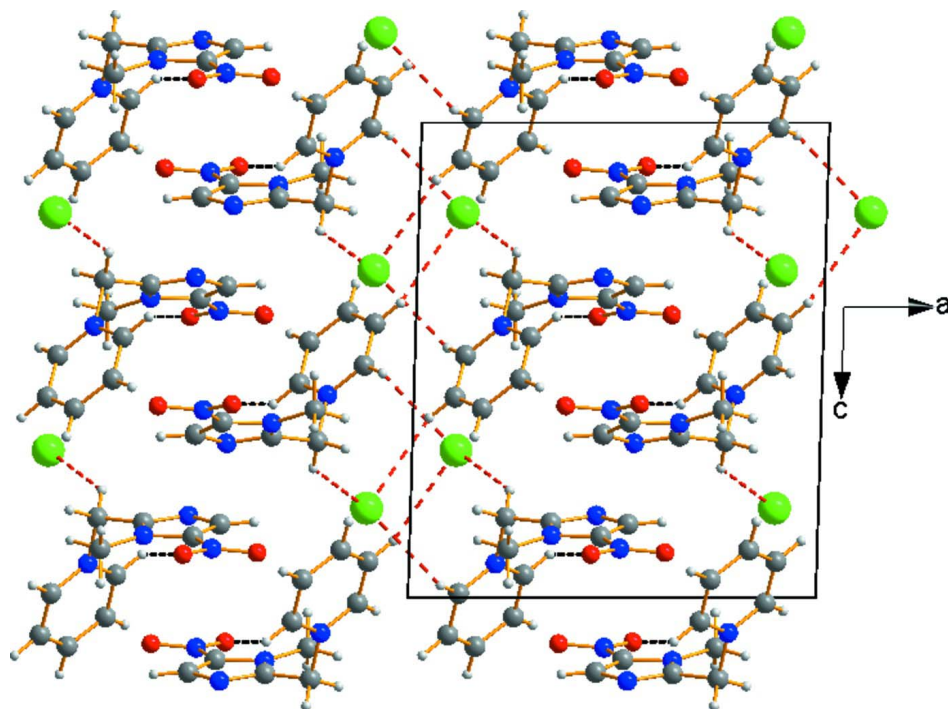
**Figure 1**

(Farrugia, 2012). The molecule structure of the title compound with the atomic labelling scheme. Displacement are drawn at the 50% probability level. H atoms are represented as small spheres of arbitrary radius.



**Figure 2**

(Brandenburg, 2006). Alternating layers parallel to (001) plane of (I) sandwiched by iodide ions viewed *via a* axis

**Figure 3**

(Brandenburg, 2006). Crystal packing of (I) viewed *via* *b* axis showing hydrogen bond as dashed lines [C—H...I in red and C—H...O in black]

### 1-[(1-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pyridinium iodide

#### Crystal data

$C_{10}H_{11}N_4O_2^+ \cdot I^-$   
 $M_r = 346.13$   
 Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 11.035$  (7) Å  
 $b = 9.073$  (6) Å  
 $c = 12.859$  (8) Å  
 $\beta = 91.69$  (2)°  
 $V = 1286.8$  (14) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$

$F(000) = 672$   
 $D_x = 1.787$  Mg m<sup>-3</sup>  
 Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å  
 Cell parameters from 6343 reflections  
 $\theta = 2.8$ – $29.3$ °  
 $\mu = 2.49$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 295$  K  
 Prism, colorless  
 0.14 × 0.12 × 0.11 mm

#### Data collection

Bruker APEXII  
 diffractometer  
 Radiation source: Enraf–Nonius FR590  
 Graphite monochromator  
 CCD rotation images, thick slices scans  
 Absorption correction: multi-scan  
 (*SADABS*; Sheldrick, 2002)  
 $T_{\min} = 0.615$ ,  $T_{\max} = 0.745$

22502 measured reflections  
 6134 independent reflections  
 3669 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.030$   
 $\theta_{\max} = 36.5$ °,  $\theta_{\min} = 2.9$ °  
 $h = -18$ → $17$   
 $k = -14$ → $14$   
 $l = -21$ → $21$

Refinement

Refinement on  $F^2$   
 Least-squares matrix: full  
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.029$   
 $wR(F^2) = 0.067$   
 $S = 0.99$   
 6134 reflections  
 155 parameters  
 0 restraints  
 Primary atom site location: structure-invariant  
 direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier  
 map  
 Hydrogen site location: inferred from  
 neighbouring sites  
 H-atom parameters constrained  
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0275P)^2]$   
 where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.006$   
 $\Delta\rho_{\max} = 1.14 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{\min} = -0.89 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.53170 (14)	-0.02548 (17)	0.12964 (12)	0.0288 (3)
C2	0.75852 (17)	-0.0764 (2)	0.10429 (18)	0.0469 (5)
H2A	0.8317	-0.0235	0.1217	0.07*
H2B	0.755	-0.0965	0.031	0.07*
H2C	0.7577	-0.1676	0.1421	0.07*
C3	0.65440 (15)	0.15859 (18)	0.15888 (12)	0.0299 (3)
C4	0.46650 (16)	0.09581 (18)	0.15569 (14)	0.0361 (4)
H4	0.3826	0.0995	0.1603	0.043*
C5	0.76681 (16)	0.25171 (19)	0.16974 (12)	0.0353 (4)
H5A	0.7584	0.3202	0.227	0.042*
H5B	0.8361	0.189	0.1855	0.042*
C6	0.87603 (16)	0.2915 (2)	0.01029 (14)	0.0458 (4)
H6	0.9214	0.2079	0.0268	0.055*
C7	0.8991 (2)	0.3696 (3)	-0.07726 (17)	0.0563 (5)
H7	0.9604	0.3395	-0.1206	0.068*
C8	0.8319 (3)	0.4928 (3)	-0.10157 (16)	0.0633 (6)
H8	0.8489	0.5479	-0.1603	0.076*
C9	0.7398 (3)	0.5340 (2)	-0.03922 (18)	0.0698 (7)
H9	0.6922	0.6156	-0.0562	0.084*
C10	0.7181 (2)	0.4539 (2)	0.04885 (16)	0.0520 (5)
H10	0.6556	0.481	0.092	0.062*
N1	0.48460 (14)	-0.16821 (16)	0.10430 (11)	0.0361 (3)
N2	0.65316 (11)	0.01303 (14)	0.13202 (9)	0.0278 (3)
N3	0.54387 (13)	0.21140 (15)	0.17398 (11)	0.0377 (3)
N4	0.78797 (12)	0.33517 (15)	0.07265 (10)	0.0323 (3)

O1	0.37309 (12)	-0.17941 (15)	0.09568 (11)	0.0516 (3)
O2	0.55464 (14)	-0.27106 (14)	0.09207 (13)	0.0594 (4)
I1	1.107377 (10)	0.089936 (13)	0.189052 (9)	0.04248 (5)

*Atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
C1	0.0291 (8)	0.0313 (8)	0.0262 (7)	-0.0053 (6)	0.0025 (6)	0.0001 (6)
C2	0.0322 (10)	0.0468 (11)	0.0620 (12)	0.0067 (8)	0.0072 (9)	-0.0108 (9)
C3	0.0317 (8)	0.0315 (8)	0.0268 (7)	-0.0030 (6)	0.0042 (6)	0.0000 (6)
C4	0.0269 (8)	0.0405 (9)	0.0412 (9)	-0.0011 (7)	0.0070 (7)	-0.0027 (7)
C5	0.0376 (9)	0.0392 (9)	0.0291 (7)	-0.0098 (7)	0.0012 (7)	0.0012 (7)
C6	0.0322 (9)	0.0637 (12)	0.0416 (10)	-0.0018 (9)	0.0049 (8)	0.0067 (9)
C7	0.0492 (12)	0.0784 (15)	0.0417 (10)	-0.0130 (11)	0.0102 (9)	0.0030 (11)
C8	0.1028 (19)	0.0505 (12)	0.0368 (10)	-0.0304 (13)	0.0066 (11)	0.0034 (10)
C9	0.123 (2)	0.0316 (10)	0.0558 (13)	0.0119 (12)	0.0106 (14)	0.0052 (11)
C10	0.0778 (16)	0.0293 (8)	0.0498 (11)	0.0068 (10)	0.0161 (10)	-0.0007 (9)
N1	0.0418 (9)	0.0356 (7)	0.0311 (7)	-0.0086 (6)	0.0038 (6)	-0.0016 (6)
N2	0.0259 (7)	0.0309 (7)	0.0267 (6)	0.0000 (5)	0.0039 (5)	0.0005 (5)
N3	0.0354 (8)	0.0333 (7)	0.0449 (8)	-0.0005 (6)	0.0095 (6)	-0.0049 (6)
N4	0.0349 (8)	0.0312 (7)	0.0310 (6)	-0.0096 (6)	0.0028 (6)	-0.0037 (6)
O1	0.0413 (8)	0.0544 (8)	0.0589 (8)	-0.0164 (6)	-0.0041 (6)	-0.0063 (7)
O2	0.0606 (9)	0.0336 (7)	0.0847 (11)	-0.0003 (7)	0.0177 (8)	-0.0112 (7)
I1	0.03084 (7)	0.04881 (8)	0.04816 (8)	0.00945 (5)	0.00730 (5)	0.00972 (5)

*Geometric parameters (Å, °)*

C1—C4	1.362 (2)	C5—H5B	0.97
C1—N2	1.385 (2)	C6—N4	1.338 (2)
C1—N1	1.429 (2)	C6—C7	1.360 (3)
C2—N2	1.470 (2)	C6—H6	0.93
C2—H2A	0.96	C7—C8	1.373 (3)
C2—H2B	0.96	C7—H7	0.93
C2—H2C	0.96	C8—C9	1.365 (4)
C3—N3	1.330 (2)	C8—H8	0.93
C3—N2	1.365 (2)	C9—C10	1.373 (3)
C3—C5	1.504 (2)	C9—H9	0.93
C4—N3	1.368 (2)	C10—N4	1.355 (2)
C4—H4	0.93	C10—H10	0.93
C5—N4	1.484 (2)	N1—O2	1.225 (2)
C5—H5A	0.97	N1—O1	1.236 (2)
C4—C1—N2	107.98 (14)	C7—C6—H6	120
C4—C1—N1	126.65 (15)	C6—C7—C8	119.9 (2)
N2—C1—N1	125.37 (14)	C6—C7—H7	120
N2—C2—H2A	109.5	C8—C7—H7	120
N2—C2—H2B	109.5	C9—C8—C7	119.7 (2)
H2A—C2—H2B	109.5	C9—C8—H8	120.1

N2—C2—H2C	109.5	C7—C8—H8	120.1
H2A—C2—H2C	109.5	C8—C9—C10	119.4 (2)
H2B—C2—H2C	109.5	C8—C9—H9	120.3
N3—C3—N2	112.53 (14)	C10—C9—H9	120.3
N3—C3—C5	122.78 (15)	N4—C10—C9	119.7 (2)
N2—C3—C5	124.69 (15)	N4—C10—H10	120.2
C1—C4—N3	109.28 (16)	C9—C10—H10	120.2
C1—C4—H4	125.4	O2—N1—O1	123.78 (15)
N3—C4—H4	125.4	O2—N1—C1	119.53 (15)
N4—C5—C3	110.99 (13)	O1—N1—C1	116.69 (15)
N4—C5—H5A	109.4	C3—N2—C1	104.61 (13)
C3—C5—H5A	109.4	C3—N2—C2	126.38 (14)
N4—C5—H5B	109.4	C1—N2—C2	128.85 (14)
C3—C5—H5B	109.4	C3—N3—C4	105.60 (14)
H5A—C5—H5B	108	C6—N4—C10	121.25 (16)
N4—C6—C7	119.9 (2)	C6—N4—C5	119.21 (15)
N4—C6—H6	120	C10—N4—C5	119.53 (15)
N2—C1—C4—N3	0.4 (2)	C5—C3—N2—C2	-3.1 (2)
N1—C1—C4—N3	-179.70 (15)	C4—C1—N2—C3	-0.60 (17)
N3—C3—C5—N4	-83.61 (19)	N1—C1—N2—C3	179.51 (14)
N2—C3—C5—N4	95.79 (18)	C4—C1—N2—C2	-176.19 (17)
N4—C6—C7—C8	-0.1 (3)	N1—C1—N2—C2	3.9 (3)
C6—C7—C8—C9	-1.8 (3)	N2—C3—N3—C4	-0.35 (19)
C7—C8—C9—C10	1.9 (4)	C5—C3—N3—C4	179.12 (15)
C8—C9—C10—N4	-0.1 (4)	C1—C4—N3—C3	-0.1 (2)
C4—C1—N1—O2	-173.00 (17)	C7—C6—N4—C10	2.1 (3)
N2—C1—N1—O2	6.9 (2)	C7—C6—N4—C5	-177.91 (17)
C4—C1—N1—O1	7.2 (2)	C9—C10—N4—C6	-2.0 (3)
N2—C1—N1—O1	-172.89 (15)	C9—C10—N4—C5	178.00 (19)
N3—C3—N2—C1	0.59 (17)	C3—C5—N4—C6	-105.28 (18)
C5—C3—N2—C1	-178.86 (14)	C3—C5—N4—C10	74.8 (2)
N3—C3—N2—C2	176.33 (16)		

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C2—H2C $\cdots$ O2	0.96	2.50	2.861 (3)	102
C10—H10 $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	0.93	2.51	3.138 (3)	125
C5—H5A $\cdots$ I1 <sup>ii</sup>	0.97	3.04	3.807 (3)	137
C7—H7 $\cdots$ I1 <sup>iii</sup>	0.93	3.04	3.854 (3)	147

Symmetry codes: (i)  $x, y+1, z$ ; (ii)  $-x+2, y+1/2, -z+1/2$ ; (iii)  $x, -y+1/2, z-1/2$ .



# Crystal structure of (2*S*/2*R*,3*S*/3*R*)-3-hydroxy-2-phenylchroman-4-one

Roumaissa Belguedj,<sup>a</sup> Sofiane Bouacida,<sup>a,b\*</sup> Hocine Merazig,<sup>a</sup> Aissa Chibani<sup>a</sup> and Abdelmalek Bouraiou<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, CHEMS, Université Constantine1, 25000, Algeria, and <sup>b</sup>Département Sciences de la Matière, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Université Oum El Bouaghi, Algeria. \*Correspondence e-mail: bouacida\_sofiane@yahoo.fr

Received 3 January 2015; accepted 21 January 2015

Edited by A. J. Lough, University of Toronto, Canada

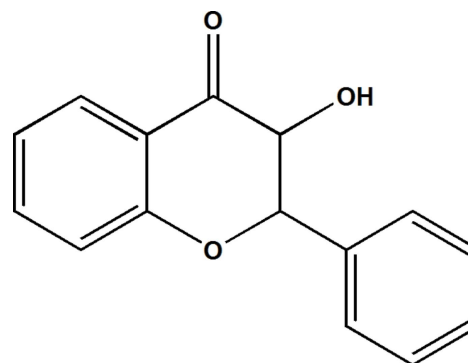
In the title molecule, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, the C atoms bearing the hydroxy group and the phenyl ring are disordered over two sets of sites with refined occupancies of 0.573 (7) and 0.427 (7). There is also disorder of the phenyl ring but the hydroxy group was refined as ordered. The dihedral angles between the benzene ring of the chromane ring system and the phenyl ring are 89.7 (2)° for the major component of disorder and 72.1 (3)° for the minor component. Both disorder components of the dihydropyran ring are in a half-chair conformation. In the crystal, molecules are linked by pairs of O—H...O hydrogen bonds, forming inversion dimers with an R<sub>2</sub><sup>2</sup>(10) graph-set motif. Weak C—H...π interactions link these dimers into ladders along [001].

**Keywords:** crystal structure; flavone derivative; hydrogen bonds; C—H...π interactions.

**CCDC reference:** 1044756

## 1. Related literature

For the synthesis and applications of flavone derivatives, see: Gaspar *et al.* (2014); Huang *et al.* (2007); Yu *et al.* (2003); Phosrithong *et al.* (2012); Harborne & Williams (2000); Tanaka & Sugino (2001); Saxena *et al.* (1985). For the synthesis of the title compound, see: Juvale *et al.* (2013). For a related structure, see: Piaskowska *et al.* (2013).



## 2. Experimental

### 2.1. Crystal data

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	<i>V</i> = 1191.18 (13) Å <sup>3</sup>
<i>M<sub>r</sub></i> = 240.25	<i>Z</i> = 4
Monoclinic, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	Mo <i>K</i> α radiation
<i>a</i> = 5.3068 (3) Å	<i>μ</i> = 0.09 mm <sup>-1</sup>
<i>b</i> = 26.7110 (18) Å	<i>T</i> = 295 K
<i>c</i> = 9.4679 (6) Å	0.16 × 0.11 × 0.08 mm
<i>β</i> = 117.431 (3)°	

### 2.2. Data collection

Bruker APEXII diffractometer	6701 measured reflections
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2002)	2356 independent reflections
<i>T</i> <sub>min</sub> = 0.615, <i>T</i> <sub>max</sub> = 0.745	1517 reflections with <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )
	<i>R</i> <sub>int</sub> = 0.031

### 2.3. Refinement

<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )] = 0.058	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ) = 0.148	Δρ <sub>max</sub> = 0.14 e Å <sup>-3</sup>
<i>S</i> = 1.06	Δρ <sub>min</sub> = -0.16 e Å <sup>-3</sup>
2356 reflections	
216 parameters	
30 restraints	

**Table 1**

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

*Cg*1 and *Cg*2 are the centroids of the C10–C15 and C10A–C15A rings, respectively.

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
O3—H3O...O2 <sup>i</sup>	0.89 (4)	2.04 (4)	2.856 (3)	153 (4)
C3—H3A... <i>Cg</i> 1 <sup>ii</sup>	0.93	2.74	3.596 (5)	153
C3—H3A... <i>Cg</i> 2 <sup>ii</sup>	0.93	2.92	3.756 (5)	151

Symmetry codes: (i)  $-x + 2, -y + 2, -z + 1$ ; (ii)  $x, y, z + 1$ .

Data collection: APEX2 (Bruker, 2011); cell refinement: SAINT (Bruker, 2011); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SIR2002 (Burla *et al.*, 2005); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2015); molecular graphics: ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 2012); software used to prepare material for publication: WinGX (Farrugia, 2012).

### Acknowledgements

Thanks are due to MESRS and the DG–RSDT (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et la Direction Générale de la Recherche - Algérie) for financial support.

---

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: LH5747).

---

### References

Bruker (2011). *APEX2* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

- Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* **38**, 381–388.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Gaspar, A., Matos, M. J., Garrido, J., Uriarte, E. & Borges, F. (2014). *Chem. Rev.* **119**, 4960–4992.
- Harborne, J. B. & Williams, C. A. (2000). *Phytochemistry*, **55**, 481–504.
- Huang, W., Liu, M.-Z., Li, Y., Tan, Y. & Yang, G.-F. (2007). *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 5191–5197.
- Juvale, K., Stefan, K. & Wiese, M. (2013). *Eur. J. Med. Chem.* **67**, 115–126.
- Phosrithong, N., Samee, W., Nunthanavanit, P. & Ungwitayatorn, J. (2012). *Chem. Biol. Drug Des.* **79**, 981–989.
- Piaskowska, A., Hodorowicz, M. & Nitek, W. (2013). *Acta Cryst.* **E69**, o271.
- Saxena, S., Makrandi, J. K. & Grover, S. K. (1985). *Synthesis*, pp. 110–111.
- Sheldrick, G. M. (2002). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Tanaka, K. & Sugino, T. (2001). *Green Chem.* **3**, 133–134.
- Yu, D., Brossi, A., Kilgore, N., Wild, C., Allaway, G. & Lee, K.-H. (2003). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 1575–1576.

## supporting information

*Acta Cryst.* (2015). E71, o131–o132 [doi:10.1107/S2056989015001346]

## Crystal structure of (2*S*/2*R*,3*S*/3*R*)-3-hydroxy-2-phenylchroman-4-one

Roumaissa Belguedj, Sofiane Bouacida, Hocine Merazig, Aissa Chibani and Abdelmalek Bouraiou

### S1. Comment

Flavonoids are natural products derived from secondary metabolism of plants and play an important role in various biological processes (Harborne & Williams, 2000). All classes of flavonoids exhibit a variety of biological activities (Gaspar *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2003; Phosrithong *et al.*, 2012). On the other hand, the Algar, Flynn and Oyamada (AFO) oxidation of substituted 2'-hydroxychalcones with alkaline hydrogen peroxide give flavonol derivatives (Juvale *et al.*, 2013). Dihydroflavonol was also obtained by this reaction (Saxena *et al.*, 1985; Tanaka & Sugino (2001). In this paper, we report the structure determination of the title compound resulting from the oxidation of 2'-hydroxychalcone using AFO reaction conditions.

The molecular structure of the title compound is shown in Fig. 1. The carbon atoms [C8 and C9] bearing the hydroxy group and the phenyl ring are disordered over two sets of sites with refined occupancies 0.573 (7) and 0.427 (7). This causes disorder of the phenyl ring [C10–C15] but the hydroxy group was refined as ordered. Atom O3 and the attached hydrogen atom occupy a single site. The dihedral angles between the benzene ring of the chromane ring system [C1–C6] and the phenyl ring are 89.7 (2)° for the major component of disorder [C10–C15] and 72.1 (3) for the minor component of disorder [C10A–C15A]. Both disorder components of the the dihydropyran are ring in a half-chair conformation. This type of geometry is comparable a published structure with a similar type of disorder (Piaskowska *et al.*, 2013).

In the crystal, pairs of molecules are linked by O—H···O hydrogen bonds (Table 1), forming inversion dimers with  $R_2^2(10)$  graph set motif. Weak C—H··· $\pi$  interactions link these dimers into ladders along [001] (Fig. 2).

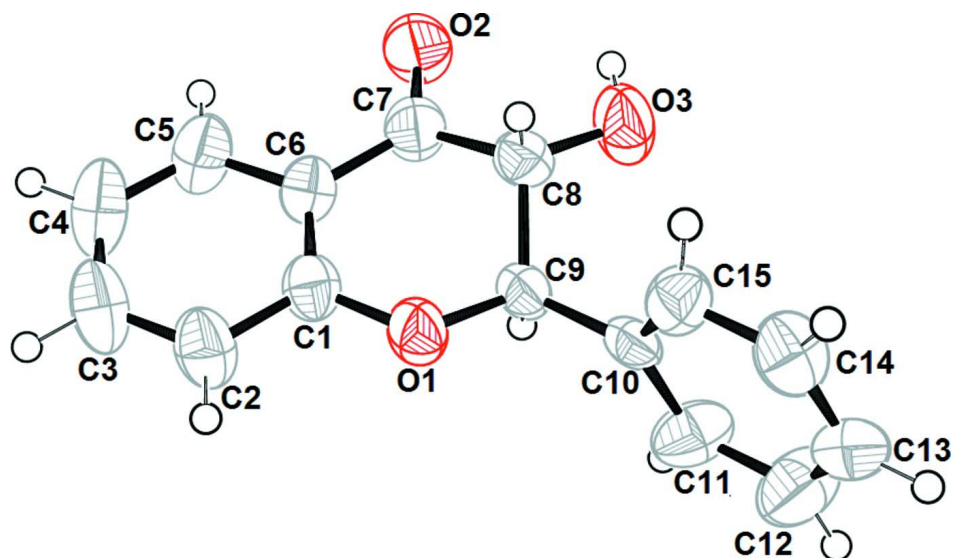
### S2. Experimental

The title compound was obtained by subjecting the (*E*)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one to Algar-Flynn-Oyamada (AFO) conditions using aqueous hydrogen peroxide in the presence of sodium hydroxide. Colorless crystals of the title compound I with melting point: 449–251 K (yield: 52%) were grown by slow evaporation of a solution of the title compound in diethylether. The <sup>1</sup>H NMR spectra is in full agreement with the proposed structure (Tanaka & Sugino, 2001). The relative position of the hydroxyl and phenyl ring on the new heterocyclic ring could not be determined efficiently by NMR spectroscopy ( $J_{H2-H3} = 12.4$  Hz). However, the X-ray structure determination revealed a *trans*-configuration.

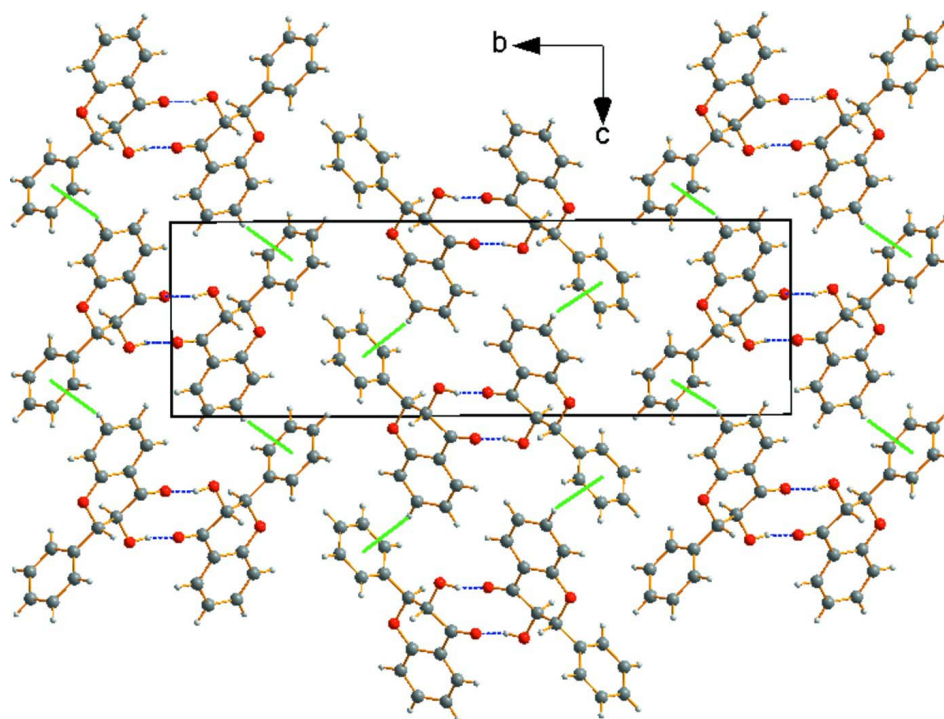
### S3. Refinement

Hydrogen atoms were located in difference Fourier maps but introduced in calculated positions and treated as riding on their parent atom (C) with C—H = 0.93 and 0.98 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . The hydrogen atom of the hydroxy group was located in a difference map and refined isotropically with an O—H distance restraint of 0.85 (2) Å. The DELU and SADI commands in *SHELXL* (Sheldrick, 2008) were used in the refinement the disorder.



**Figure 1**

The molecule structure of the title compound. Displacement are drawn at the 30% probability level. H atoms are represented as small spheres of arbitrary radius. The minor component of disorder is not shown.

**Figure 2**

Part of the crystal structure of the title compound with hydrogen bonds shown as dashed lines and C—H... $\pi$  interactions as green unbroken lines. The minor component of disorder is not shown.

**3-Hydroxy-2-phenylchroman-4-one***Crystal data*C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> $M_r = 240.25$ Monoclinic,  $P2_1/c$ 

Hall symbol: -P 2ybc

 $a = 5.3068$  (3) Å $b = 26.7110$  (18) Å $c = 9.4679$  (6) Å $\beta = 117.431$  (3)° $V = 1191.18$  (13) Å<sup>3</sup> $Z = 4$  $F(000) = 504$  $D_x = 1.34$  Mg m<sup>-3</sup>Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å

Cell parameters from 1712 reflections

 $\theta = 2.5$ – $23.2$ ° $\mu = 0.09$  mm<sup>-1</sup> $T = 295$  K

Prism, colorless

 $0.16 \times 0.11 \times 0.08$  mm*Data collection*

Bruker APEXII

diffractometer

Radiation source: Enraf Nonius FR590

Graphite monochromator

CCD rotation images, thick slices scans

Absorption correction: multi-scan

(SADABS; Sheldrick, 2002)

 $T_{\min} = 0.615$ ,  $T_{\max} = 0.745$ 

6701 measured reflections

2356 independent reflections

1517 reflections with  $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.031$  $\theta_{\text{max}} = 26.1$ °,  $\theta_{\text{min}} = 2.9$ ° $h = -5 \rightarrow 6$  $k = -32 \rightarrow 31$  $l = -11 \rightarrow 11$ *Refinement*Refinement on  $F^2$ 

Least-squares matrix: full

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.058$  $wR(F^2) = 0.148$  $S = 1.06$ 

2356 reflections

216 parameters

30 restraints

Primary atom site location: structure-invariant

direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0475P)^2 + 0.5327P]$ where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.14$  e Å<sup>-3</sup> $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.16$  e Å<sup>-3</sup>*Special details*

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	Occ. (<1)
O1	0.4498 (4)	0.85751 (6)	0.56442 (18)	0.0538 (5)	
O2	0.8643 (5)	0.98972 (7)	0.6185 (2)	0.0768 (6)	
O3	0.7507 (5)	0.93216 (8)	0.3576 (2)	0.0811 (7)	

C1	0.5095 (5)	0.88656 (9)	0.6949 (3)	0.0487 (6)	
C2	0.4263 (6)	0.86841 (11)	0.8046 (3)	0.0654 (8)	
H2A	0.3327	0.8379	0.7875	0.079*	
C3	0.4833 (7)	0.89589 (12)	0.9380 (3)	0.0782 (9)	
H3A	0.428	0.8837	1.0116	0.094*	
C4	0.6224 (8)	0.94163 (13)	0.9653 (3)	0.0826 (10)	
H4A	0.6623	0.9598	1.057	0.099*	
C5	0.7001 (7)	0.95974 (11)	0.8560 (3)	0.0694 (8)	
H5A	0.7888	0.9908	0.8725	0.083*	
C6	0.6481 (5)	0.93229 (9)	0.7201 (3)	0.0504 (6)	
C7	0.7425 (6)	0.95026 (10)	0.6059 (3)	0.0590 (7)	
C8	0.7356 (10)	0.91069 (15)	0.4871 (5)	0.0480 (15)	0.573 (7)
H8A	0.8973	0.888	0.5412	0.058*	0.573 (7)
C9	0.4642 (10)	0.88120 (18)	0.4324 (4)	0.0440 (14)	0.573 (7)
H9A	0.3063	0.905	0.386	0.053*	0.573 (7)
C8A	0.6023 (12)	0.9234 (2)	0.4446 (5)	0.048 (2)	0.427 (7)
H8AA	0.4052	0.9346	0.3836	0.058*	0.427 (7)
C9A	0.6092 (14)	0.8684 (2)	0.4818 (8)	0.0491 (18)	0.427 (7)
H9AA	0.8071	0.859	0.5506	0.059*	0.427 (7)
C10	0.4143 (17)	0.8417 (2)	0.3093 (6)	0.0438 (19)	0.573 (7)
C11	0.1560 (16)	0.8427 (3)	0.1717 (8)	0.066 (2)	0.573 (7)
H11A	0.0207	0.8667	0.1596	0.08*	0.573 (7)
C12	0.0997 (14)	0.8077 (3)	0.0521 (6)	0.082 (3)	0.573 (7)
H12A	-0.0731	0.8083	-0.0399	0.099*	0.573 (7)
C13	0.3018 (18)	0.7718 (3)	0.0702 (8)	0.075 (4)	0.573 (7)
H13A	0.2642	0.7484	-0.0098	0.09*	0.573 (7)
C14	0.5602 (16)	0.7708 (3)	0.2078 (9)	0.0589 (19)	0.573 (7)
H14A	0.6954	0.7468	0.2199	0.071*	0.573 (7)
C15	0.6165 (13)	0.8058 (3)	0.3273 (7)	0.0531 (19)	0.573 (7)
H15A	0.7893	0.8052	0.4194	0.064*	0.573 (7)
C10A	0.499 (2)	0.8360 (4)	0.3363 (9)	0.054 (3)	0.427 (7)
C11A	0.212 (2)	0.8324 (3)	0.2302 (10)	0.053 (2)	0.427 (7)
H11B	0.0805	0.8519	0.2447	0.063*	0.427 (7)
C12A	0.1204 (18)	0.7995 (4)	0.1023 (10)	0.063 (3)	0.427 (7)
H12B	-0.0718	0.797	0.0313	0.076*	0.427 (7)
C13A	0.317 (3)	0.7703 (3)	0.0806 (11)	0.063 (5)	0.427 (7)
H13B	0.2555	0.7482	-0.005	0.076*	0.427 (7)
C14A	0.604 (2)	0.7739 (5)	0.1867 (13)	0.081 (4)	0.427 (7)
H14B	0.735	0.7544	0.1721	0.097*	0.427 (7)
C15A	0.6950 (16)	0.8068 (5)	0.3145 (11)	0.066 (3)	0.427 (7)
H15B	0.8872	0.8093	0.3855	0.079*	0.427 (7)
H3O	0.843 (9)	0.9610 (11)	0.382 (5)	0.160 (18)*	

*Atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O1	0.0702 (11)	0.0484 (10)	0.0507 (10)	-0.0118 (8)	0.0346 (9)	-0.0009 (7)
O2	0.0990 (16)	0.0637 (12)	0.0829 (14)	-0.0364 (11)	0.0548 (13)	-0.0229 (10)

O3	0.1237 (19)	0.0708 (14)	0.0775 (13)	-0.0378 (13)	0.0709 (14)	-0.0188 (11)
C1	0.0544 (14)	0.0501 (14)	0.0424 (12)	0.0046 (12)	0.0229 (11)	0.0071 (11)
C2	0.085 (2)	0.0643 (17)	0.0572 (16)	0.0026 (15)	0.0411 (16)	0.0131 (13)
C3	0.110 (3)	0.082 (2)	0.0583 (18)	0.0144 (19)	0.0524 (18)	0.0184 (16)
C4	0.124 (3)	0.080 (2)	0.0492 (16)	0.016 (2)	0.0449 (19)	0.0012 (15)
C5	0.092 (2)	0.0647 (18)	0.0500 (15)	-0.0016 (15)	0.0312 (15)	-0.0051 (13)
C6	0.0578 (15)	0.0511 (15)	0.0414 (12)	0.0033 (12)	0.0220 (12)	0.0015 (11)
C7	0.0714 (17)	0.0544 (16)	0.0567 (16)	-0.0152 (14)	0.0340 (14)	-0.0079 (12)
C8	0.046 (3)	0.052 (3)	0.049 (3)	-0.006 (2)	0.024 (2)	0.003 (2)
C9	0.049 (3)	0.045 (3)	0.046 (3)	-0.008 (2)	0.029 (2)	-0.003 (2)
C8A	0.067 (5)	0.040 (4)	0.044 (4)	0.003 (3)	0.030 (4)	0.005 (3)
C9A	0.040 (4)	0.053 (4)	0.053 (4)	-0.001 (3)	0.021 (3)	-0.001 (3)
C10	0.046 (5)	0.046 (4)	0.053 (4)	-0.013 (3)	0.034 (4)	-0.005 (3)
C11	0.050 (3)	0.058 (5)	0.073 (5)	0.002 (3)	0.013 (4)	-0.007 (4)
C12	0.067 (5)	0.085 (6)	0.075 (5)	0.000 (4)	0.016 (4)	-0.021 (4)
C13	0.062 (6)	0.088 (9)	0.080 (8)	-0.031 (5)	0.038 (6)	-0.027 (6)
C14	0.068 (4)	0.044 (4)	0.073 (4)	0.017 (3)	0.040 (4)	0.002 (3)
C15	0.051 (4)	0.061 (4)	0.044 (3)	0.001 (4)	0.018 (3)	0.000 (3)
C10A	0.053 (7)	0.051 (6)	0.061 (5)	-0.012 (4)	0.029 (4)	-0.005 (4)
C11A	0.052 (6)	0.045 (5)	0.067 (7)	0.014 (4)	0.032 (6)	0.002 (4)
C12A	0.052 (5)	0.063 (5)	0.058 (5)	-0.013 (4)	0.011 (4)	-0.014 (5)
C13A	0.101 (11)	0.022 (6)	0.064 (9)	0.011 (6)	0.036 (8)	-0.008 (5)
C14A	0.090 (7)	0.078 (8)	0.084 (8)	-0.001 (6)	0.050 (6)	-0.012 (6)
C15A	0.059 (5)	0.078 (6)	0.076 (5)	-0.002 (5)	0.045 (5)	-0.004 (4)

*Geometric parameters (Å, °)*

O1—C1	1.367 (3)	C8A—H8AA	0.98
O1—C9A	1.422 (4)	C9A—C10A	1.498 (4)
O1—C9	1.434 (4)	C9A—H9AA	0.98
O2—C7	1.213 (3)	C10—C11	1.39
O3—C8	1.389 (4)	C10—C15	1.39
O3—C8A	1.396 (4)	C11—C12	1.39
O3—H3O	0.885 (19)	C11—H11A	0.93
C1—C6	1.388 (3)	C12—C13	1.39
C1—C2	1.390 (3)	C12—H12A	0.93
C2—C3	1.369 (4)	C13—C14	1.39
C2—H2A	0.93	C13—H13A	0.93
C3—C4	1.389 (4)	C14—C15	1.39
C3—H3A	0.93	C14—H14A	0.93
C4—C5	1.367 (4)	C15—H15A	0.93
C4—H4A	0.93	C10A—C11A	1.39
C5—C6	1.394 (3)	C10A—C15A	1.39
C5—H5A	0.93	C11A—C12A	1.39
C6—C7	1.466 (3)	C11A—H11B	0.93
C7—C8	1.532 (4)	C12A—C13A	1.39
C7—C8A	1.534 (5)	C12A—H12B	0.93
C8—C9	1.509 (4)	C13A—C14A	1.39

C8—H8A	0.98	C13A—H13B	0.93
C9—C10	1.502 (4)	C14A—C15A	1.39
C9—H9A	0.98	C14A—H14B	0.93
C8A—C9A	1.507 (5)	C15A—H15B	0.93
C1—O1—C9A	115.6 (3)	O3—C8A—H8AA	109.9
C1—O1—C9	117.0 (2)	C9A—C8A—H8AA	109.9
C9A—O1—C9	31.3 (2)	C7—C8A—H8AA	109.9
C8—O3—C8A	29.9 (3)	O1—C9A—C10A	107.9 (5)
C8—O3—H3O	113 (3)	O1—C9A—C8A	111.8 (4)
C8A—O3—H3O	113 (3)	C10A—C9A—C8A	113.0 (6)
O1—C1—C6	122.6 (2)	O1—C9A—H9AA	108
O1—C1—C2	117.1 (2)	C10A—C9A—H9AA	108
C6—C1—C2	120.3 (2)	C8A—C9A—H9AA	108
C3—C2—C1	119.4 (3)	C11—C10—C15	120
C3—C2—H2A	120.3	C11—C10—C9	117.4 (5)
C1—C2—H2A	120.3	C15—C10—C9	122.6 (5)
C2—C3—C4	121.0 (3)	C12—C11—C10	120
C2—C3—H3A	119.5	C12—C11—H11A	120
C4—C3—H3A	119.5	C10—C11—H11A	120
C5—C4—C3	119.4 (3)	C11—C12—C13	120
C5—C4—H4A	120.3	C11—C12—H12A	120
C3—C4—H4A	120.3	C13—C12—H12A	120
C4—C5—C6	120.8 (3)	C14—C13—C12	120
C4—C5—H5A	119.6	C14—C13—H13A	120
C6—C5—H5A	119.6	C12—C13—H13A	120
C1—C6—C5	119.0 (2)	C13—C14—C15	120
C1—C6—C7	119.7 (2)	C13—C14—H14A	120
C5—C6—C7	121.3 (2)	C15—C14—H14A	120
O2—C7—C6	124.0 (2)	C14—C15—C10	120
O2—C7—C8	120.2 (2)	C14—C15—H15A	120
C6—C7—C8	114.5 (2)	C10—C15—H15A	120
O2—C7—C8A	119.7 (3)	C11A—C10A—C15A	120
C6—C7—C8A	114.0 (3)	C11A—C10A—C9A	122.6 (8)
C8—C7—C8A	27.1 (2)	C15A—C10A—C9A	117.3 (8)
O3—C8—C9	110.3 (3)	C12A—C11A—C10A	120
O3—C8—C7	111.8 (3)	C12A—C11A—H11B	120
C9—C8—C7	107.9 (3)	C10A—C11A—H11B	120
O3—C8—H8A	108.9	C11A—C12A—C13A	120
C9—C8—H8A	108.9	C11A—C12A—H12B	120
C7—C8—H8A	108.9	C13A—C12A—H12B	120
O1—C9—C10	107.8 (4)	C12A—C13A—C14A	120
O1—C9—C8	110.9 (3)	C12A—C13A—H13B	120
C10—C9—C8	115.6 (5)	C14A—C13A—H13B	120
O1—C9—H9A	107.4	C15A—C14A—C13A	120
C10—C9—H9A	107.4	C15A—C14A—H14B	120
C8—C9—H9A	107.4	C13A—C14A—H14B	120
O3—C8A—C9A	109.9 (4)	C14A—C15A—C10A	120

O3—C8A—C7	111.2 (3)	C14A—C15A—H15B	120
C9A—C8A—C7	105.9 (4)	C10A—C15A—H15B	120
C9A—O1—C1—C6	18.5 (4)	O2—C7—C8A—O3	32.0 (6)
C9—O1—C1—C6	-16.6 (4)	C6—C7—C8A—O3	-164.2 (3)
C9A—O1—C1—C2	-161.2 (4)	C8—C7—C8A—O3	-67.0 (5)
C9—O1—C1—C2	163.7 (3)	O2—C7—C8A—C9A	151.4 (4)
O1—C1—C2—C3	179.4 (2)	C6—C7—C8A—C9A	-44.8 (5)
C6—C1—C2—C3	-0.3 (4)	C8—C7—C8A—C9A	52.5 (5)
C1—C2—C3—C4	0.1 (5)	C1—O1—C9A—C10A	-175.4 (5)
C2—C3—C4—C5	0.9 (5)	C9—O1—C9A—C10A	-75.0 (9)
C3—C4—C5—C6	-1.7 (5)	C1—O1—C9A—C8A	-50.5 (6)
O1—C1—C6—C5	179.8 (2)	C9—O1—C9A—C8A	49.9 (5)
C2—C1—C6—C5	-0.5 (4)	O3—C8A—C9A—O1	-177.4 (4)
O1—C1—C6—C7	-1.6 (4)	C7—C8A—C9A—O1	62.3 (6)
C2—C1—C6—C7	178.1 (2)	O3—C8A—C9A—C10A	-55.4 (7)
C4—C5—C6—C1	1.5 (4)	C7—C8A—C9A—C10A	-175.7 (5)
C4—C5—C6—C7	-177.1 (3)	O1—C9—C10—C11	107.8 (5)
C1—C6—C7—O2	179.8 (3)	C8—C9—C10—C11	-127.5 (4)
C5—C6—C7—O2	-1.6 (4)	O1—C9—C10—C15	-73.4 (6)
C1—C6—C7—C8	-13.0 (4)	C8—C9—C10—C15	51.3 (6)
C5—C6—C7—C8	165.6 (3)	C15—C10—C11—C12	0
C1—C6—C7—C8A	16.8 (4)	C9—C10—C11—C12	178.8 (6)
C5—C6—C7—C8A	-164.6 (3)	C10—C11—C12—C13	0
C8A—O3—C8—C9	51.2 (5)	C11—C12—C13—C14	0
C8A—O3—C8—C7	-68.9 (4)	C12—C13—C14—C15	0
O2—C7—C8—O3	-28.7 (5)	C13—C14—C15—C10	0
C6—C7—C8—O3	163.6 (3)	C11—C10—C15—C14	0
C8A—C7—C8—O3	68.3 (4)	C9—C10—C15—C14	-178.7 (6)
O2—C7—C8—C9	-150.2 (3)	O1—C9A—C10A—C11A	50.0 (9)
C6—C7—C8—C9	42.1 (4)	C8A—C9A—C10A—C11A	-74.2 (8)
C8A—C7—C8—C9	-53.2 (5)	O1—C9A—C10A—C15A	-126.3 (6)
C1—O1—C9—C10	175.6 (4)	C8A—C9A—C10A—C15A	109.5 (6)
C9A—O1—C9—C10	80.1 (8)	C15A—C10A—C11A—C12A	0
C1—O1—C9—C8	48.1 (5)	C9A—C10A—C11A—C12A	-176.2 (9)
C9A—O1—C9—C8	-47.4 (5)	C10A—C11A—C12A—C13A	0
O3—C8—C9—O1	178.2 (3)	C11A—C12A—C13A—C14A	0
C7—C8—C9—O1	-59.4 (5)	C12A—C13A—C14A—C15A	0
O3—C8—C9—C10	55.1 (5)	C13A—C14A—C15A—C10A	0
C7—C8—C9—C10	177.6 (4)	C11A—C10A—C15A—C14A	0
C8—O3—C8A—C9A	-48.9 (5)	C9A—C10A—C15A—C14A	176.4 (9)
C8—O3—C8A—C7	68.1 (5)		

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

Cg1 and Cg2 are the centroids of the C10—C15 and C10A—C15A rings, respectively.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O3—H3O $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	0.89 (4)	2.04 (4)	2.856 (3)	153 (4)

---

C3—H3A...Cg1 <sup>ii</sup>	0.93	2.74	3.596 (5)	153
C3—H3A...Cg2 <sup>ii</sup>	0.93	2.92	3.756 (5)	151

---

Symmetry codes: (i)  $-x+2, -y+2, -z+1$ ; (ii)  $x, y, z+1$ .

## Références :

- (a): Zhang, H.; Collins, J.; Nyamwihura, R.; Ware, S.; Kaiser, M.; Ogungbe, I. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1647. (b) : Teng, P.; Li, C.; Peng, Z.; Vanderschouw, A. M.; Nimmagadda, A.; Su, M.; Li, Y.; Sun, X.; Cai, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3573. (c) : Cao, N.; Chen, Y.; Ma, X.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Li, J. *Phytochemistry*, **2018**, 151, 1. (d) : Hu, Y.Q.; Gao, C.; Zhang, S.; Xu, L.; Xu, Z.; Feng, L. S.; Wu, X.; Zhao, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 22.
- (a) : Sasidharan, R.; Baek, S. C.; Leelabaiamma, M. S.; Kim, H.; Mathew, B. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 106, 8. (b) : Kondaparla, S.; Manhas, A.; Dola, V. R.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 204. (c) : Chen, L.; Zhao, B.; Fan, Z.; Liu, X.; Wu, Q.; Li, H.; Wang, H. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 28, 7319.
- (a) : El-Bakri, Y.; Anouar, E. H.; Marmouzi, I.; Sayah, K.; Ramli, Y.; El-Abbes Faouzi, M.; Essassi E. M.; Mague, J. T. *J. Mol. Model.* **2018**, 24, 179. (b) : He, L. J.; Yang, D. L.; Li, S. Q.; Zhang, Y. J.; Tang, Y.; Lei, J. Frett, B.; Lin, H. K.; Li, H. Y.; Chen, Z. Z.; Xu, Z. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3899. (c) : Arab, H. A.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; I. *Mol. Divers.* **2018**, [10.1007/s11030-018-9834-3](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9834-3) (d) : Rao, Y. J.; Sowjanya, T.; Thirupathi, G.; Murthy, N. Y. S.; Kotapalli, S. S. *Mol. Divers.* **2018**, [10.1007/s11030-018-9833-4](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9833-4)(e) : Shrivastava, N.; Naim, M. J.; Alam, M. J.; Nawaz, F.; Ahmed, S.; Alam O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, 350, 1.
- (a) : Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 749. (b) : Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 94. (c) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 309.
- (a) Alliouche, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Bahnous, M.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, 11, 174. (b) : Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1274. (c) : Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5605. (d) : Boulebd, H.; Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4701.
- Pal, D.; Verma, P. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 95.
- Shi, X.; Niu, L.; Zhao, L.; Wang, B.; Jin, Y.; Li, X. *J. Food Process. Preserv.* **2018**, 42, 3588.
- Lani, R.; Hassandarvish, P.; Shu, M. H.; Phoon, W. H.; Hann Chu, J. J.; Higgs, S.; Vanlandingham, D.; Bakar, S. A.; Zandi, K. *Antiviral Res.* **2016**, 133, 50.
- Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 132.
- Raffa, D.; Maggio, B.; Raimondi, M. V.; Plescia, F.; Daidone, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 142, 213.
- Khan, H.; Marya; Amin, S.; Kamal, M. A.; Patel, S. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 101, 860.
- Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, **1985**.
- (a): Kalpana, G.; Komal, G.; Gaurav K. A. *Int. J. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 3. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 21. (c): Takahata, H.; Momose, T.; *Alkaloids Chem. Pharmacol.* **1993**, 44, 189. (d): Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. *Studies in Natural Products Chemistry*, 16, Amsterdam, **1995**, p453.
- Bai, Y.; Zing, J.; Ma, J.; Gorityala, B. K.; Liu, X.-W. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 696.
- Shen, Y-M.; Lv, P-C.; Chen, W.; Liu, P-G.; Zhang, M-Z.; Zhu, H-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3184.
- Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 133.
- Narajji, C.; Karvekar, M. D.; Das, A. K. *S. Afr. J. Chem.* **2008**, 61, 53.
- Smith, S. C.; Clarke, E. D.; Ridley, S. M.; Bartlett, D.; Greenhow, D. T.; Glithro, H.; Klong, A. Y.; Mitchell, G.; Mullier, G. W. *Pest Manag. Sci.* **2005**, 61, 16.
- Gunderson, L. L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 26.
- Gladsy, J.; Kumar, D. A. *Orient. J. Chem.* **2006**, 22, 427.
- Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- Hu, H.; Feng, J.; Zhu, Y.; Gu, N.; Kan, Y. *RSC Adv.* **2012**, 2, 8637.
- Clark, J. S. Nitrogen, oxygen and sulfur ylides: an overview. *Oxford University Press: Oxford*, **2002**. Vol 1.
- Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa, A. (Ed.), Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 1.
- (a): Gothelf, K. V. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds. Wiley: New York, **2001**, p 212.; (b): Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565; (c): Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 11, 191.
- Pinho e Melo, T. M. V. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.
- Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1935**, 68, 1177.
- Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144.
- Day, J.; McKeever-Abbas, B.; Dowden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5809.
- Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12439.
- Takehi, A. *Heterocycles*, **2012**, 85, 1529.
- Tsuge, O. *Chem. Lett.* **1984**, 279.



33. Jacobs, J.; Hende, E.V.; Claessens, S.; De Kimpe, N.; *Curr. Org. Chem.* **2011**, 9, 1340.
34. Tominaga, Y.; Mastuda, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 937.
35. Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.; Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2966.
36. Wang, Z. *Pyridine Synthesis.in Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.* Wiley New York, **2010**, p1695.
37. Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.
38. (a): Scholtz, M.; *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1912**, 45, 734; (b): Tschitschibabin, A. E.; Stepanow, E. N. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, 62, 1068.
39. Tschitschibabin, A. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1607.
40. Pohjala, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2585.
41. Jaung, J-Y.; Jung, Y-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1565.
42. Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *Heterocycles*, **1989**, 29, 57.
43. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The conservation of orbital symmetry *Weinheim/Bergstr, Verlag Chemie, New York, Academic Press*, **1970**.
44. Elender, K.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4261.
45. Dumitrascu, F.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Popa, M. M.; dumitrescu, D. *Molecules*, **2013**, 18, 2635.
46. Georgescu, E.; Caira, M. R.; Georgescu, F.; Drăghici, B.; Popa, M. M.; Dumitrascu, F. *Synlett.* **2009**, 11, 1795.
47. Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.
48. Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2800.
49. Shen, Y-M.; Lv, P-C.; Chen, W.; Liu, P-G.; Zhang, M-Z.; Zhu, H-L. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3184.
50. Dumea, C.; Belei, D.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Bicu, E.; *Bioorg. Med.Chem.Lett.* **2014**, 24, 5777.
51. Krohnke, F. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1963**, 2, 380.
52. King, L. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1944**, 66, 894.
53. (a): Phillips, M. A. *J. Chem Soc.* **1928**, 172. (b): Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
54. Albright, J. D.; Shepherd, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 899.
55. Thèse de doctorat, François Lévesque, université de Sherbrook, **2009**.
56. Chandrashekarappa, S.; Venugopala, K. N.; Nayak, S. K.; Gleiser, R. M.; García, D. A.; Kumalo, H. M.; Kulkarni, R. S.; Mahomoodally, F. M.; Venugopala, R.; Mohan, M. K.; Odhav, B. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1156, 377.
57. Kaddar, H.; Hamelin J.; Benhaoua H. *J. Chem. Res.* **1999**, 718.
58. Panda, N.; Mishra, P.; Mattan, I. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1047.
59. Badgujar, D. M.; Talawar, M. B.; Asthana, S. N.; Mahulikar, P. P. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, 67, 54.
60. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.; *Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.
61. (a): Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (b): Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
62. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 603. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605.
63. Blount, P. J.; Nguyen, C. D.; McDeavitt, J. T. *J. Head Trauma Rehab.* **2002**, 17, 314.
64. Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23, 4929.
65. Marks, K. M.; Park, E. S.; Arefolov, A.; Russo, K.; Ishihara, K.; Ring, J. E.; Clardy, J.; Clarke, A. S.; Pelish, H. E. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 567.
66. Pessoa, C.; Freire, V.; Ferreira, S. B.; Melo de Oliveira, N. S.; Jackisch Matsuura, A. B.; Gama, I. L. Silva, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Lima, E. S.; Ferreira, V. F. *Med. Chem. Commun.* **2010**, 1, 229.
67. Matsuya, Y.; Suzuki, N.; Kobayashi, S.; Miyahara, T.; Ochiai, H.; Nemoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1477.
68. Tangella, Y.; Manasa, K. L; Nayak, V. L.; Sathish, M.; Sridhar, B.; Alarifi, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6837.
69. Shi, G.Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernandez, M.; Wright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5589.
70. Wiemann, J.; Thoai, N.; Weisbuch, F. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1963**, 256, 178.

71. Wilson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3002.
72. Hudlicky, T.; Lovelace, T.C. *Synth. Commun.* **1990**, 11, 1721.
73. Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1046.
74. Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 207.
75. Chuang, C. P.; Chen, K. P.; Hsu, Y. L.; Tsai, A. I.; Liu, S. T. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 7511.
76. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A.; Madec, D.; Polic, G.; Prestatc, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8233.
77. Zhu, F. L.; Wang, Y. H.; Zhang, D. Y.; Xu, J.; Hu, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10223.
78. Gunasekaran, P.; Balamurugan, K.; Sivakumar, S.; Perumal, S.; Menéndez J. C.; Almansour, A. I. *Green Chem.* **2012**, 14, 750.
79. Feng, C.; Lu, C.; Chen, Z.; Dong, N.; Shi, J.; Yang, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 671.
80. Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 1.
81. Burke, M. D.; Schreiber S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.
82. Chuang, C. P.; Chen, K. P.; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1401.
83. Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 69.
84. Olaru, A. M.; Vasilache, V.; Danac, R.; Mangalagiu, I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, 32, 1291.
85. Yadav, S.; Narasimhan, B.; Lim, S. M.; Ramasamy, K.; Vasudevan, M.; Shah, S. A. A.; Mathur, A. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* **2018**, 5, 100.
86. Tonelli, M.; Gabriele, E.; Piazza, F.; Basilico, N.; Parapini, S.; Tasso, B.; Loddo, R.; Sparatore, F.; Sparatore, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 210.
87. Oh, S. Kim, S.; Kong, S.; Yang, G.; Lee, N.; Han, D.; Goo, J.; Siqueira-Neto J. L.; Freitas-Junior, L.H.; Song, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 395.
88. Jaisankar, P.; Pal, B.; Manna, R. K.; Pradhan, P. K.; Medda, S.; Basu, M. K.; Giri, V. S. *Arkivoc*, **2003**, 9, 150.
89. Özil, M.; Parlak, C.; Baltaş, N. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 468.
90. Østby, O.; Dalhus, B.; Gundersen, L.; Rise, F.; Bast, A.; Haenen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3763.
91. Baharfar, R.; Azimi, R.; Asdollahpour, Z.; Bagheri, H. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 859.
92. Gordon, S. V.; Parish, T. *Microbiology*, **2018**, 164, 437.
93. Desenclos, J. C. *Med. Mal. Infect.* **2008**, 38, 449.
94. World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report **2017**. Repéré à : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516\\_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1)
95. World Health Organization (WHO), Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde **2017**, Repéré à : [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_fr.pdf)
96. Davenne, T.; McShane, H. *Expert Rev. of Vaccines*, **2016**, 8, 1009.
97. Tsang, J. S. H. *Adv. Appl. Microbiol.* **2004**, 54, 71.
98. Ramos, C. G.; Sousa, S. A.; Grilo A. M.; Eberl, L.; Leitão, J. H. *Microb. Pathog.* **2010**, 48, 168.
99. Leitão, J. H.; Sousa, S. A.; Cunha, M. V.; Salgado, M. J.; Melo-Cristino, J.; Barreto, M. C.; Sa-Correia, I. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, 27, 1101.
100. Scoffone, V. C.; Chiarelli, L. R.; Trespidi, G.; Mentasti, M.; Riccardi, G.; Buroni, S. *Front. Microbiol.* **2017**, 8, 1592.
101. Getahun, A.; Abraham, A.; Alemayehu, S.; Solomon, G.; Bekele, F.; Dawit, W.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 42, 871.
102. Robert, N. M.; Genet, T.; Getahun, A.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, 36, 1214.
103. Sullivan, T. J.; Truglio, J. J.; Boyne, M. E.; Novichenock, P.; Zhang, X. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 43.
104. Banuls, A. L.; Hide, M.; Prugnolle, F. *Adv. Parasitol.* **2007**, 64, 1.
105. World Health Organization (WHO), Weekly Epidemiological Record, **2017**, 92, 557. Repéré à : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf?sequence=1>
106. Vijayakumar, S.; Das, P. *Acta Tropica*, **2018**, 181, 95.
107. Mohapatra, S. *Trop. Parasitol.* **2014**, 4, 4.
108. (a) : Singh, N.; Mishra, B. B.; Bajpai, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 18. (b) : Cheuka, P. M.; Mayoka, G.; Mutai, P.; Chibale, K. *Molecules*, **2017**, 22, 58. (c) : De Monte, C.; Bizzarri, B.; Gidaro, M. C.; Carradori, S.; Mollica, A.; Luisi, G.; Granese, A.; Alcaro, S.; Costa, G.; Basilico, N.; Parapini, S.; Scaltrito, M. M.; Masia, C.; Sisto, F. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 1027. (d) : Balaraman, K.; Vieira, N. C.; Moussa F.; Vacus, J.; Cojean, S.; Pomel, S.; Bories, C.; Figadère, B.; Kesavane V.; Loiseau, P. M. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, 76, 127.
109. Poitras, E.; Houde, A. *Rev. Biol. Biotech.* **2002**, 2, 2.
110. Favier, A. *L'Act. Chim.* **2003**, 108.
111. Montagnier, L.; Olivier, R.; Pasquier, C.; Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases, Marcel Dekker, New York, 1998.

112. Krieger-Liszkay, A. *J. Exp. Bot.* **2005**, 411, 337.
113. Ricardo da Silva, J. M.; Darmon, N.; Fernandez, Y.; Mitjavila, S. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 549.
114. Benzie, I. F.; Strain, J. *Anal. Biochem.* **1996**, 239, 70.
115. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 26, 1231.
116. Sharma, O. P.; Bhat, T. K. *Food chem.* **2009**, 4, 1202.
117. Molyneux, P. *Songklanakar J. Sci. Technol.* **2004**, 26, 211.
118. Harborne, J. B.; Williams, C. A.; *Phytochemistry*, **2000**, 55, 481.
119. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.
120. Huang, W.; Liu, M. Z.; Li, Y.; Tan, Y.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5191.
121. Yu, D.; Brossi, A.; Kilgore, N.; Wild, C.; Allaway, G.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1575.
122. Phosrithong, N.; Samee, W.; Nunthanavanit, P.; Ungwitayatorn, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, 79, 981.
123. Oyamada, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, 10, 182.
124. Algar, J.; Flynn, J. P.; *Proc. R. Ir. Acad. C.* **1934**, 42B, 1.
125. Marais, J. P. J.; Ferreira, D.; Slade, D. *Phytochemistry*. **2005**, 66, 2145.
126. Bennett, M.; Burke, A. J.; Ivo O'Sullivan, W. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9911.
127. Polindara-Garcia, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 6, 1095.
128. Kostal, J.; Voutchkova-Kostal, A.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, 112, 6289.
129. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, **1998**.
130. (a) : Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000. (b) : Yadav, A. K.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 552. (c) : Xia, X. F.; Zhang, G. W.; Zhu, S. L. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2727. (d) : Zhong, Q.; Fan, Q.; Yan, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1292.
131. (a) : Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 609. (b) : Kurva, M.; Pharande, S. G.; Quezada-Soto, A.; Gámez-Montaño R. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 16, 1596. (c) : Saleh, T. S.; Al-Bogami, A. S.; Mekky, A. E. M.; Alkhatlan, H. Z. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 36, 474.
132. Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
133. Image repérée à : [http://mynasadata.larc.nasa.gov/images/EM\\_Spectrum3-new.jpg](http://mynasadata.larc.nasa.gov/images/EM_Spectrum3-new.jpg).
134. Buffler, C. R.; *Microwave Cooking and Processing*, Van Nostrand Reinhold, New York, **1993**, 68.
135. Al-Bogami, A. S.; El-Ahl, A. S. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 2.
136. Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity*. **2009**, 13, 71.
137. Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.
138. Kumar, N. P.; Sharma, P.; Reddy, T. S.; Shankaraiah, N.; Bhargava, S. K.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 173.
139. Ingold, M.; Dapuerto, R.; Victoria, S.; Galliusi, G.; Batthyány, C.; Bollati-Fogolín, M.; Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Padrón, J. M.; Porcal, W.; López, G. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 1888.
140. Helgren, T. R.; Xu, L. L.; Sotelo, D.; Mehta, Y. R.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Aldrich, L. N. *Chem. Eur. J.* **2018**, 18, 4509.
141. Desai, N. C.; Satodiya, H. M.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V.; Vaghani H. V. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, 21, 153.
142. Ashok, D.; Kifah, M. A.; Lakshmi, B. V.; Sarasija, M.; Adam, S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 172.
143. Albogami, A. S.; Karama, U.; Mousa, A. A.; Khan, M.; Al-Mazroa, S. A.; Alkhatlan, H. Z. *Orient. J. Chem.* **2012**, 28, 619.
144. Zhu, F.; Li, S.; Wang, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7535.
145. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413.
146. Leistschneider, D.; Zürbes, K.; Schneidermann, C.; Grätz, S.; Oswald, S.; Wegner, K.; Klemmed B.; Giebeler, L.; Eychmüller, A.; Borchardt, L. C. **2018**, 4, 14.
147. Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
148. Margetic, D.; Strukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*, Chap1, *Elsevier*, **2016**, p1.
149. Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7638.
150. Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
151. (a) : Patil, A. O.; Curtin D. Y.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 348. (b) : Toda, F.; Tanaka, K.; Sekikawa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 0, 279. (c) : Etter, M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415. (d) : Peddiredi, V.; Jones, W.; Chorlton, A.; Docherty, R. *Chem. Commun.* **1996**, 987.
152. Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2042.

153. Baláž, P.; Achimovičová, M.; Baláž, M.; Billik, P.; Cherkezova-Zheleva, Z.; Criado, J. M.; Delogu, F.; Dutková, E.; Gaffet, E.; Gotor, F. J.; Kumar, R.; Mitov, I.; Rojac, T.; Senna, M.; Streletskii, A.; Wieczorek-Ciurowa, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7571.
154. Manuelle d'utilisation, micro-broyeur planétaire PULVERISETTE 7, Édition 10/2013 indice 022.repéré à : <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/planetary-mills/details/product/pulverisette-7-premium-line/>.
155. Yu, J.; Hong, Z.; Yang, X.; Jiang, Y.; Jiang, Z.; Su, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 786.
156. Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.* **2018**, 20, 964.
157. Zhu, X.; Li, Z.; Shu, Q.; Zhou, C.; Su, W. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 4199.
158. Howard, J. L.; Nicholson, W.; Sagatov, Y.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1950.
159. Crawford, D. E.; Miskimmin, C. K.; Cahir, J.; James, S. L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13067.
160. Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2570.
161. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, 7, 1.
162. (a) : Leitner, W. *Modern Solvents in Organic synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1999**, 206, 107. (b) : Budisa, N.; Schulze-Makuch, D. *Life*, **2014**, 4, 331. (c) : Noyori, R. *Chem. Commun.* **2005**, 0, 1807.
163. (a) : Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725. (b) : Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275. (c) : Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9945.
164. Pollet, P.; Davey, E. A.; Ureña-Benavides, E. E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Green Chem.* **2014**, 16, 1034.
165. García-Verdugo, E.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Lozano, P. Luis, S. V. *Green Chem.* **2015**, 17, 2693.
166. Jutz, F.; Andanson, J. M.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 322.
167. Vekariya, R. L. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 44.
168. Kubersky, P.; Altsmid, J.; Hamacek, A.; Nespurek, S.; Zmeskal, O. *Sensors*, **2015**, 15, 28421.
169. Hernandez-Fernandez, F. J.; Perez de los Rios, A.; Mateo-Ramirez, F.; Godinez, C.; Lozano-Blanco, L. J.; Moreno, J. I.; Tomas-Alonso, F. *Chem. Eng. J.* **2015**, 279, 115.
170. Verrelli, R.; Laszczynski, N.; Passerini, S.; Hassoun, J. *Energy Technol.* **2016**, 4, 700.
171. Siyahjani, S.; Oner, S.; Singh, P. K.; Varlikli, C. *High Perform. Polym.* **2018**, 954.
172. Cojocura, O. A.; Bica, K.; Gurau, G.; Narita, A.; McCrary, P. D.; Shamshina, J. L.; Barber, P. S.; Rogers, R. D. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 559.
173. Yue, C.; Fang, D.; Liu, L.; Yi, T. F. *J. Mol. Liq.* **2011**, 163, 99.
174. Giernoth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2834.
175. Anselmi, E.; Simon, C.; Marrot, J.; Bernardelli, P.; Schio, L.; Pégot, B.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6319.
176. Qian, H.; Wang, Y.; Liu, D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 37, 13272.
177. Satasia, S. P.; Kalaria, N. P.; Raval, D. K. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2014**, 391, 41.
178. Shin, N.; Kwon, S.; Moon, S.; Hong, C. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4758.
179. Gunduz, S.; Goren, A. C.; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1579.
180. Geisman, T. A.; Fukushima, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686.
181. Gao, F.; Johnson, K. F.; Schlenoff, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, 269.
182. Shen, X.; Zhou, Q.; Xiong, W.; Pu, W.; Zhang, W.; Zhang, G.; Wang, C. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 4829.
183. Dean, F. M.; Podimuang, V. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.
184. Brady, B. A.; O'Sullivan, W. I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1435.
185. Gonnley, T. R.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 369.
186. Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.
187. Wang, B.; Kang, Y. R.; Yang, L. M.; Suo, J. S. *J. Mol. Catal. A.* **2003**, 203, 29.
188. Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q.; Zhou, X.; Liu, Z. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 108.
189. Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Trotzki, R.; *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 720.
190. Shaikh, K. A.; Parveen, A. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2010**, 1, 809.
191. Waddell, D. C.; Thiel, I.; Bunger, A.; Nkata, D.; Maloney, T.; Clark, T.; Smith, B.; Mack, J.; *Green Chem.* **2011**, 13, 3156.
192. Kumar, A.; Kumar, S.; Makrandi J. K. *Green Process Synth.* **2013**, 2, 329.

## Références :

- (a): Zhang, H.; Collins, J.; Nyamwihura, R.; Ware, S.; Kaiser, M.; Ogungbe, I. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1647. (b) : Teng, P.; Li, C.; Peng, Z.; Vanderschouw, A. M.; Nimmagadda, A.; Su, M.; Li, Y.; Sun, X.; Cai, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3573. (c) : Cao, N.; Chen, Y.; Ma, X.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Li, J. *Phytochemistry*, **2018**, 151, 1. (d) : Hu, Y.Q.; Gao, C.; Zhang, S.; Xu, L.; Xu, Z.; Feng, L. S.; Wu, X.; Zhao, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 22.
- (a) : Sasidharan, R.; Baek, S. C.; Leelabaiamma, M. S.; Kim, H.; Mathew, B. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 106, 8. (b) : Kondaparla, S.; Manhas, A.; Dola, V. R.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 204. (c) : Chen, L.; Zhao, B.; Fan, Z.; Liu, X.; Wu, Q.; Li, H.; Wang, H. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 28, 7319.
- (a) : El-Bakri, Y.; Anouar, E. H.; Marmouzi, I.; Sayah, K.; Ramli, Y.; El-Abbes Faouzi, M.; Essassi E. M.; Mague, J. T. *J. Mol. Model.* **2018**, 24, 179. (b) : He, L. J.; Yang, D. L.; Li, S. Q.; Zhang, Y. J.; Tang, Y.; Lei, J. Frett, B.; Lin, H. K.; Li, H. Y.; Chen, Z. Z.; Xu, Z. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3899. (c) : Arab, H. A.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; I. *Mol. Divers.* **2018**, [10.1007/s11030-018-9834-3](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9834-3) (d) : Rao, Y. J.; Sowjanya, T.; Thirupathi, G.; Murthy, N. Y. S.; Kotapalli, S. S. *Mol. Divers.* **2018**, [10.1007/s11030-018-9833-4](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9833-4)(e) : Shrivastava, N.; Naim, M. J.; Alam, M. J.; Nawaz, F.; Ahmed, S.; Alam O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, 350, 1.
- (a) : Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 749. (b) : Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 94. (c) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 309.
- (a) Alliouche, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Bahnous, M.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, 11, 174. (b) : Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1274. (c) : Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5605. (d) : Boulebd, H.; Zama, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4701.
- Pal, D.; Verma, P. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 95.
- Shi, X.; Niu, L.; Zhao, L.; Wang, B.; Jin, Y.; Li, X. *J. Food Process. Preserv.* **2018**, 42, 3588.
- Lani, R.; Hassandarvish, P.; Shu, M. H.; Phoon, W. H.; Hann Chu, J. J.; Higgs, S.; Vanlandingham, D.; Bakar, S. A.; Zandi, K. *Antiviral Res.* **2016**, 133, 50.
- Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 132.
- Raffa, D.; Maggio, B.; Raimondi, M. V.; Plescia, F.; Daidone, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 142, 213.
- Khan, H.; Marya; Amin, S.; Kamal, M. A.; Patel, S. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 101, 860.
- Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, **1985**.
- (a): Kalpana, G.; Komal, G.; Gaurav K. A. *Int. J. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 3. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 21. (c): Takahata, H.; Momose, T.; *Alkaloids Chem. Pharmacol.* **1993**, 44, 189. (d): Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. *Studies in Natural Products Chemistry*, 16, Amsterdam, **1995**, p453.
- Bai, Y.; Zing, J.; Ma, J.; Gorityala, B. K.; Liu, X.-W. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 696.
- Shen, Y-M.; Lv, P-C.; Chen, W.; Liu, P-G.; Zhang, M-Z.; Zhu, H-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3184.
- Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 133.
- Narajji, C.; Karvekar, M. D.; Das, A. K. *S. Afr. J. Chem.* **2008**, 61, 53.
- Smith, S. C.; Clarke, E. D.; Ridley, S. M.; Bartlett, D.; Greenhow, D. T.; Glithro, H.; Klong, A. Y.; Mitchell, G.; Mullier, G. W. *Pest Manag. Sci.* **2005**, 61, 16.
- Gunderson, L. L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 26.
- Gladsy, J.; Kumar, D. A. *Orient. J. Chem.* **2006**, 22, 427.
- Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- Hu, H.; Feng, J.; Zhu, Y.; Gu, N.; Kan, Y. *RSC Adv.* **2012**, 2, 8637.
- Clark, J. S. Nitrogen, oxygen and sulfur ylides: an overview. *Oxford University Press: Oxford*, **2002**. Vol 1.
- Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa, A. (Ed.), Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 1.
- (a): Gothelf, K. V. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds. Wiley: New York, **2001**, p 212.; (b): Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565; (c): Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 11, 191.
- Pinho e Melo, T. M. V. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.
- Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1935**, 68, 1177.
- Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144.
- Day, J.; McKeever-Abbas, B.; Dowden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5809.
- Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12439.
- Takehi, A. *Heterocycles*, **2012**, 85, 1529.
- Tsuge, O. *Chem. Lett.* **1984**, 279.

33. Jacobs, J.; Hende, E.V.; Claessens, S.; De Kimpe, N.; *Curr. Org. Chem.* **2011**, 9, 1340.
34. Tominaga, Y.; Mastuda, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 937.
35. Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.; Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2966.
36. Wang, Z. *Pyridine Synthesis.in Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley New York, **2010**, p1695.
37. Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.
38. (a): Scholtz, M.; *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1912**, 45, 734; (b): Tschitschibabin, A. E.; Stepanow, E. N. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1929**, 62, 1068.
39. Tschitschibabin, A. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1607.
40. Pohjala, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2585.
41. Jaung, J-Y.; Jung, Y-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1565.
42. Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J.J. *Heterocycles*, **1989**, 29, 57.
43. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The conservation of orbital symmetry *Weinheim/Bergstr, Verlag Chemie, New York, Academic Press*, **1970**.
44. Elender, K.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4261.
45. Dumitrascu, F.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Popa, M. M.; dumitrescu, D. *Molecules*, **2013**, 18, 2635.
46. Georgescu, E.; Caira, M. R.; Georgescu, F.; Drăghici, B.; Popa, M. M.; Dumitrascu, F. *Synlett.* **2009**, 11, 1795.
47. Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7618.
48. Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2800.
49. Shen, Y-M.; Lv, P-C.; Chen, W.; Liu, P-G.; Zhang, M-Z.; Zhu, H-L. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3184.
50. Dumea, C.; Belei, D.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Bicu, E.; *Bioorg. Med.Chem.Lett.* **2014**, 24, 5777.
51. Krohnke, F. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1963**, 2, 380.
52. King, L. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1944**, 66, 894.
53. (a): Phillips, M. A. *J. Chem Soc.* **1928**, 172. (b): Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
54. Albright, J. D.; Shepherd, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 899.
55. Thèse de doctorat, François Lévesque, université de Sherbrook, **2009**.
56. Chandrashekarappa, S.; Venugopala, K. N.; Nayak, S. K.; Gleiser, R. M.; García, D. A.; Kumalo, H. M.; Kulkarni, R. S.; Mahomoodally, F. M.; Venugopala, R.; Mohan, M. K.; Odhav, B. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1156, 377.
57. Kaddar, H.; Hamelin J.; Benhaoua H. *J. Chem. Res.* **1999**, 718.
58. Panda, N.; Mishra, P.; Mattan, I. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1047.
59. Badgujar, D. M.; Talawar, M. B.; Asthana, S. N.; Mahulikar, P. P. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, 67, 54.
60. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.; *Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.
61. (a): Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (b): Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
62. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 603. (b): Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605.
63. Blount, P. J.; Nguyen, C. D.; McDeavitt, J. T. *J. Head Trauma Rehab.* **2002**, 17, 314.
64. Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23, 4929.
65. Marks, K. M.; Park, E. S.; Arefolov, A.; Russo, K.; Ishihara, K.; Ring, J. E.; Clardy, J.; Clarke, A. S.; Pelish, H. E. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 567.
66. Pessoa, C.; Freire, V.; Ferreira, S. B.; Melo de Oliveira, N. S.; Jackisch Matsuura, A. B.; Gama, I. L. Silva, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Lima, E. S.; Ferreira, V. F. *Med. Chem. Commun.* **2010**, 1, 229.
67. Matsuya, Y.; Suzuki, N.; Kobayashi, S.; Miyahara, T.; Ochiai, H.; Nemoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1477.
68. Tangella, Y.; Manasa, K. L; Nayak, V. L.; Sathish, M.; Sridhar, B.; Alarifi, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6837.
69. Shi, G.Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernandez, M.; Wright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5589.
70. Wiemann, J.; Thoai, N.; Weisbuch, F. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1963**, 256, 178.

71. Wilson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 3002.
72. Hudlicky, T.; Lovelace, T.C. *Synth. Commun.* **1990**, 11, 1721.
73. Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1046.
74. Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 207.
75. Chuang, C. P.; Chen, K. P.; Hsu, Y. L.; Tsai, A. I.; Liu, S. T. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 7511.
76. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Iazzetti, A.; Madec, D.; Polic, G.; Prestatc, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8233.
77. Zhu, F. L.; Wang, Y. H.; Zhang, D. Y.; Xu, J.; Hu, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10223.
78. Gunasekaran, P.; Balamurugan, K.; Sivakumar, S.; Perumal, S.; Menéndez J. C.; Almansour, A. I. *Green Chem.* **2012**, 14, 750.
79. Feng, C.; Lu, C.; Chen, Z.; Dong, N.; Shi, J.; Yang, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 671.
80. Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 1.
81. Burke, M. D.; Schreiber S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.
82. Chuang, C. P.; Chen, K. P.; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1401.
83. Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 69.
84. Olaru, A. M.; Vasilache, V.; Danac, R.; Mangalagiu, I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, 32, 1291.
85. Yadav, S.; Narasimhan, B.; Lim, S. M.; Ramasamy, K.; Vasudevan, M.; Shah, S. A. A.; Mathur, A. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* **2018**, 5, 100.
86. Tonelli, M.; Gabriele, E.; Piazza, F.; Basilico, N.; Parapini, S.; Tasso, B.; Loddo, R.; Sparatore, F.; Sparatore, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 210.
87. Oh, S. Kim, S.; Kong, S.; Yang, G.; Lee, N.; Han, D.; Goo, J.; Siqueira-Neto J. L.; Freitas-Junior, L.H.; Song, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 395.
88. Jaisankar, P.; Pal, B.; Manna, R. K.; Pradhan, P. K.; Medda, S.; Basu, M. K.; Giri, V. S. *Arkivoc*, **2003**, 9, 150.
89. Özil, M.; Parlak, C.; Baltas, N. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 468.
90. Østby, O.; Dalhus, B.; Gundersen, L.; Rise, F.; Bast, A.; Haenen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3763.
91. Baharfar, R.; Azimi, R.; Asdollahpour, Z.; Bagheri, H. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 859.
92. Gordon, S. V.; Parish, T. *Microbiology*, **2018**, 164, 437.
93. Desenclos, J. C. *Med. Mal. Infect.* **2008**, 38, 449.
94. World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report **2017**. Repéré à : [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516\\_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516_eng.pdf;jsessionid=280103486E88FDE95D91990ABC383156?sequence=1)
95. World Health Organization (WHO), Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde **2017**, Repéré à : [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_fr.pdf)
96. Davenne, T.; McShane, H. *Expert Rev. of Vaccines*, **2016**, 8, 1009.
97. Tsang, J. S. H. *Adv. Appl. Microbiol.* **2004**, 54, 71.
98. Ramos, C. G.; Sousa, S. A.; Grilo A. M.; Eberl, L.; Leitão, J. H. *Microb. Pathog.* **2010**, 48, 168.
99. Leitão, J. H.; Sousa, S. A.; Cunha, M. V.; Salgado, M. J.; Melo-Cristino, J.; Barreto, M. C.; Sa-Correia, I. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, 27, 1101.
100. Scoffone, V. C.; Chiarelli, L. R.; Trespidi, G.; Mentasti, M.; Riccardi, G.; Buroni, S. *Front. Microbiol.* **2017**, 8, 1592.
101. Getahun, A.; Abraham, A.; Alemayehu, S.; Solomon, G.; Bekele, F.; Dawit, W.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 42, 871.
102. Robert, N. M.; Genet, T.; Getahun, A.; Hakan, M. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, 36, 1214.
103. Sullivan, T. J.; Truglio, J. J.; Boyne, M. E.; Novichenock, P.; Zhang, X. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 43.
104. Banuls, A. L.; Hide, M.; Prugnolle, F. *Adv. Parasitol.* **2007**, 64, 1.
105. World Health Organization (WHO), Weekly Epidemiological Record, **2017**, 92, 557. Repéré à : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf?sequence=1>
106. Vijayakumar, S.; Das, P. *Acta Tropica*, **2018**, 181, 95.
107. Mohapatra, S. *Trop. Parasitol.* **2014**, 4, 4.
108. (a) : Singh, N.; Mishra, B. B.; Bajpai, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 18. (b) : Cheuka, P. M.; Mayoka, G.; Mutai, P.; Chibale, K. *Molecules*, **2017**, 22, 58. (c) : De Monte, C.; Bizzarri, B.; Gidaro, M. C.; Carradori, S.; Mollica, A.; Luisi, G.; Granese, A.; Alcaro, S.; Costa, G.; Basilico, N.; Parapini, S.; Scaltrito, M. M.; Masia, C.; Sisto, F. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 1027. (d) : Balaraman, K.; Vieira, N. C.; Moussa F.; Vacus, J.; Cojean, S.; Pomel, S.; Bories, C.; Figadère, B.; Kesavane V.; Loiseau, P. M. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, 76, 127.
109. Poitras, E.; Houde, A. *Rev. Biol. Biotech.* **2002**, 2, 2.
110. Favier, A. *L'Act. Chim.* **2003**, 108.
111. Montagnier, L.; Olivier, R.; Pasquier, C.; Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases, Marcel Dekker, New York, 1998.

112. Krieger-Liszkay, A. *J. Exp. Bot.* **2005**, 411, 337.
113. Ricardo da Silva, J. M.; Darmon, N.; Fernandez, Y.; Mitjavila, S. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, 39, 549.
114. Benzie, I. F.; Strain, J. *Anal. Biochem.* **1996**, 239, 70.
115. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 26, 1231.
116. Sharma, O. P.; Bhat, T. K. *Food chem.* **2009**, 4, 1202.
117. Molyneux, P. *Songklanakar J. Sci. Technol.* **2004**, 26, 211.
118. Harborne, J. B.; Williams, C. A.; *Phytochemistry*, **2000**, 55, 481.
119. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.
120. Huang, W.; Liu, M. Z.; Li, Y.; Tan, Y.; Yang, G. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5191.
121. Yu, D.; Brossi, A.; Kilgore, N.; Wild, C.; Allaway, G.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1575.
122. Phosrithong, N.; Samee, W.; Nunthanavanit, P.; Ungwitayatorn, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, 79, 981.
123. Oyamada, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, 10, 182.
124. Algar, J.; Flynn, J. P.; *Proc. R. Ir. Acad. C.* **1934**, 42B, 1.
125. Marais, J. P. J.; Ferreira, D.; Slade, D. *Phytochemistry*. **2005**, 66, 2145.
126. Bennett, M.; Burke, A. J.; Ivo O'Sullivan, W. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9911.
127. Polindara-Garcia, L. A.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 6, 1095.
128. Kostal, J.; Voutchkova-Kostal, A.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, 112, 6289.
129. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, **1998**.
130. (a) : Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000. (b) : Yadav, A. K.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 552. (c) : Xia, X. F.; Zhang, G. W.; Zhu, S. L. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2727. (d) : Zhong, Q.; Fan, Q.; Yan, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1292.
131. (a) : Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 609. (b) : Kurva, M.; Pharande, S. G.; Quezada-Soto, A.; Gámez-Montaño R. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 16, 1596. (c) : Saleh, T. S.; Al-Bogami, A. S.; Mekky, A. E. M.; Alkhatlan, H. Z. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 36, 474.
132. Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
133. Image repérée à : [http://mynasadata.larc.nasa.gov/images/EM\\_Spectrum3-new.jpg](http://mynasadata.larc.nasa.gov/images/EM_Spectrum3-new.jpg).
134. Buffler, C. R.; *Microwave Cooking and Processing*, Van Nostrand Reinhold, New York, **1993**, 68.
135. Al-Bogami, A. S.; El-Ahl, A. S. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 2.
136. Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity.* **2009**, 13, 71.
137. Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213.
138. Kumar, N. P.; Sharma, P.; Reddy, T. S.; Shankaraiah, N.; Bhargava, S. K.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 173.
139. Ingold, M.; Dapuerto, R.; Victoria, S.; Galliusi, G.; Batthyány, C.; Bollati-Fogolín, M.; Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Padrón, J. M.; Porcal, W.; López, G. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 1888.
140. Helgren, T. R.; Xu, L. L.; Sotelo, D.; Mehta, Y. R.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Aldrich, L. N. *Chem. Eur. J.* **2018**, 18, 4509.
141. Desai, N. C.; Satodiya, H. M.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V.; Vaghani H. V. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, 21, 153.
142. Ashok, D.; Kifah, M. A.; Lakshmi, B. V.; Sarasija, M.; Adam, S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 172.
143. Albogami, A. S.; Karama, U.; Mousa, A. A.; Khan, M.; Al-Mazroa, S. A.; Alkhatlan, H. Z. *Orient. J. Chem.* **2012**, 28, 619.
144. Zhu, F.; Li, S.; Wang, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7535.
145. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413.
146. Leistschneider, D.; Zürbes, K.; Schneidermann, C.; Grätz, S.; Oswald, S.; Wegner, K.; Klemmed B.; Giebeler, L.; Eychmüller, A.; Borchardt, L. C. **2018**, 4, 14.
147. Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
148. Margetic, D.; Strukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*, Chap1, *Elsevier*, **2016**, p1.
149. Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7638.
150. Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
151. (a) : Patil, A. O.; Curtin D. Y.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 348. (b) : Toda, F.; Tanaka, K.; Sekikawa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 0, 279. (c) : Etter, M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415. (d) : Peddiredi, V.; Jones, W.; Chorlton, A.; Docherty, R. *Chem. Commun.* **1996**, 987.
152. Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2042.



153. Baláž, P.; Achimovičová, M.; Baláž, M.; Billik, P.; Cherkezova-Zheleva, Z.; Criado, J. M.; Delogu, F.; Dutková, E.; Gaffet, E.; Gotor, F. J.; Kumar, R.; Mitov, I.; Rojac, T.; Senna, M.; Streletskii, A.; Wieczorek-Ciurowa, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7571.
154. Manuelle d'utilisation, micro-broyeur planétaire PULVERISETTE 7, Édition 10/2013 indice 022.repéré à : <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/planetary-mills/details/product/pulverisette-7-premium-line/>.
155. Yu, J.; Hong, Z.; Yang, X.; Jiang, Y.; Jiang, Z.; Su, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 786.
156. Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.* **2018**, 20, 964.
157. Zhu, X.; Li, Z.; Shu, Q.; Zhou, C.; Su, W. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 4199.
158. Howard, J. L.; Nicholson, W.; Sagatov, Y.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1950.
159. Crawford, D. E.; Miskimmin, C. K.; Cahir, J.; James, S. L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13067.
160. Leonardi, M.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2570.
161. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, 7, 1.
162. (a) : Leitner, W. *Modern Solvents in Organic synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1999**, 206, 107. (b) : Budisa, N.; Schulze-Makuch, D. *Life*, **2014**, 4, 331. (c) : Noyori, R. *Chem. Commun.* **2005**, 0, 1807.
163. (a) : Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725. (b) : Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275. (c) : Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9945.
164. Pollet, P.; Davey, E. A.; Ureña-Benavides, E. E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Green Chem.* **2014**, 16, 1034.
165. García-Verdugo, E.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Lozano, P. Luis, S. V. *Green Chem.* **2015**, 17, 2693.
166. Jutz, F.; Andanson, J. M.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 322.
167. Vekariya, R. L. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 44.
168. Kubersky, P.; Altsmid, J.; Hamacek, A.; Nespurek, S.; Zmeskal, O. *Sensors*, **2015**, 15, 28421.
169. Hernandez-Fernandez, F. J.; Perez de los Rios, A.; Mateo-Ramirez, F.; Godinez, C.; Lozano-Blanco, L. J.; Moreno, J. I.; Tomas-Alonso, F. *Chem. Eng. J.* **2015**, 279, 115.
170. Verrelli, R.; Laszczynski, N.; Passerini, S.; Hassoun, J. *Energy Technol.* **2016**, 4, 700.
171. Siyahjani, S.; Oner, S.; Singh, P. K.; Varlikli, C. *High Perform. Polym.* **2018**, 954.
172. Cojocura, O. A.; Bica, K.; Gurau, G.; Narita, A.; McCrary, P. D.; Shamshina, J. L.; Barber, P. S.; Rogers, R. D. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4, 559.
173. Yue, C.; Fang, D.; Liu, L.; Yi, T. F. *J. Mol. Liq.* **2011**, 163, 99.
174. Giernoth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2834.
175. Anselmi, E.; Simon, C.; Marrot, J.; Bernardelli, P.; Schio, L.; Pégot, B.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6319.
176. Qian, H.; Wang, Y.; Liu, D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 37, 13272.
177. Satasia, S. P.; Kalaria, N. P.; Raval, D. K. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2014**, 391, 41.
178. Shin, N.; Kwon, S.; Moon, S.; Hong, C. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4758.
179. Gunduz, S.; Goren, A. C.; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1579.
180. Geisman, T. A.; Fukushima, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686.
181. Gao, F.; Johnson, K. F.; Schlenoff, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, 269.
182. Shen, X.; Zhou, Q.; Xiong, W.; Pu, W.; Zhang, W.; Zhang, G.; Wang, C. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 4829.
183. Dean, F. M.; Podimuang, V. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.
184. Brady, B. A.; O'Sullivan, W. I. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1435.
185. Gonnley, T. R.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 369.
186. Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.
187. Wang, B.; Kang, Y. R.; Yang, L. M.; Suo, J. S. *J. Mol. Catal. A.* **2003**, 203, 29.
188. Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q.; Zhou, X.; Liu, Z. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 108.
189. Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Trotzki, R.; *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 720.
190. Shaikh, K. A.; Parveen, A. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2010**, 1, 809.
191. Waddell, D. C.; Thiel, I.; Bunger, A.; Nkata, D.; Maloney, T.; Clark, T.; Smith, B.; Mack, J.; *Green Chem.* **2011**, 13, 3156.
192. Kumar, A.; Kumar, S.; Makrandi J. K. *Green Process Synth.* **2013**, 2, 329.