



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Mlle Amimer Hadjer et Mlle Bouayed Nesrine

Sur le thème

Synthèse des dérivés thiophéniques à intérêt thérapeutique

Soutenu publiquement le 20 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Choukchou Braham Noureddine	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr Datoussaid Yazid	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Encadreur
Mme Benmedah Amel	Maître de Conférences B	Université de Sidi Bel Abbas	Examinatrice
Mme Benzerdjeb Salima	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Examinatrice

Dédicaces

Je remercie Dieu tout-puissant de m'avoir aidé pour achever ce modeste travail que je dédie :

À mes très chères :

À celui qui m'a toujours appris comment réfléchir avant d'agir, à Celui qui m'a soutenu tout au long de ma vie scolaire, et qui n'a jamais épargner un effort pour mon bien, Mon cher père ; ce bel homme qui a toujours été, restera toujours mon exemple et mon idole, qui a sacrifié tous ce qu'il pouvait pour nous voir heureux.

À ma très chère mère

Autant de phrases aussi expressives soit-elle ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années des études.

Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

À mes très chères sœurs Sara, kawther et Meriem et mon frère unique Abderrahmane pour leurs soutiens moraux.

À ma belle nièce et mes neveux.

À mes grands-parents, À mes tentes, mes oncles ; mes cousins, et mes cousines.

À mes amis B. Chaïmaa ; S. Imen ; A. Selsabil ; C. Nesrine ; B. Zineb ; B. Marwa ; B. Safaa.

À ma chère binôme Bouayed Nesrine.

À tous ceux qui me sont chers.

Hadjer 

Dédicaces

Je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné le courage et la détermination pour achever ce modeste travail.

À mes très chers parents, pour leur amour, tendresse, soutien et encouragements. Je présente tous mes remerciements, respects, et gratitude. MERCI INFINIMENT

À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son soutien qui m'a donné confiance, courage et sécurité.

À mon père pour ses encouragements incessants et son soutien moral aux moments difficiles qui furent pour moi les meilleurs gages de réussite.

À mon frère

À mes très chers grands-parents pour leurs prières qui m'ont accompagnée le long de mon parcours.

À tous mes ami(e)s sans exception

À toute ma famille et à tous ceux qui me sont chers

À mon encadreur monsieur : Datoussaid Yazid

Merci

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen, sous la direction de Mr le professeur Choukchou-Braham Noureddine notre président de jury, que nous remercions vivement, pour son accueil dans le laboratoire, son engagement, sa bonne humeur et tous ses encouragements.

Nous adressons nos remerciements les plus respectueux à notre encadreur. Mr Datoussaid Yazid, maitre de conférences (A) à l'université de Tlemcen pour toutes les connaissances qu'il a pu nous transmettre, pour la qualité de ses conseils et pour son aide indéfectible. Nous ne le remercierons jamais assez pour nous avoir assisté tout au long de ce travail.

Nous tenons à remercier également Mme. Benzerjeb Salima maitre de conférences (B) et Mme. Benmeddah Amel maitre de conférences (B) à Sidi Bel Abbes qui nous ont honoré en faisant partie de notre jury.

Nous remercions tous les enseignants qui ont assuré notre formation en master de chimie organique et notamment Mr C. Ziani-Cherif, professeur à l'université de Tlemcen, et responsable du master.

Nos remerciements les plus respectueux au professeur B. Mostefa-Kara, au professeur Mr Bensid Okacha à l'université de Tlemcen, qui nous ont accompagné et assisté tout au long de notre formation de master.

Nous remercions doctorante Mlle S.H. Missoum, pour tout le temps qu'elle nous a consacré, pour son aide et ses précieux conseils durant notre pratique au laboratoire.

Nous remercions Mlle Assia et Mlle Nassima pour leurs aides et pour les bons moments qu'on a passés ensemble.

Pour finir que tous les membres du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique trouvent nous remerciements les plus respectueux.

Sommaire

Introduction générale.....	1
Présentation du sujet	2

Chapitre I : Étude bibliographique

I. Réaction de Vilsmeier-Haack	
I.1. Introduction	4
I.2. Propriétés physiques des réactifs de Vilsmeier-Haack	5
I.3. Applications du réactif de Vilsmeier-Haack en synthèse organique.....	5
I.4. Synthèses décrites en littérature	5
A. Réaction de formylation	5
Formylation des hétérocycles	5
Formylation des amines	7
B. Chloration	7
C. Chloroformylation	8
D. Aromatisation	8
E. Cyclisation	9
F. Autres applications de Vilsmeier-Haack	11
II. Thiophène.....	12
II.1. Introduction	12
II.2. Synthèse.....	13
III. Pyrazole	14
III.1. Introduction	14
III.2. Synthèses	14

Chapitre II : Résultats et Discussion

I. Introduction	17
II. Préparation du produit de départ	18
II.1. Formation du réactif de Vilsmeier-Haack	18
II.2. Préparation des dérivés des β-chloroacroléines.....	18
Mécanisme de formation de sel et des dérivés des β -chloroacroléines.....	19
Résultat	19
III. Cyclisation en 5-aryl-2-acétylthiophènes.....	21
Mécanisme.....	21

Résultat	22
IV. Cyclisation en pyrazole	23
Mécanisme	23
Résultat	24

Chapitre III : Partie Expérimentale

Matériels et méthodes	26
I. Synthèse des β-chloroacroléines	27
3-chloro-3-(4-méthoxyphényl) acryaldéhyde	27
3-chloro-3-(3-nitrophényl) acryaldéhyde	28
3-chloro-3-(4-fluorophényl) acryaldéhyde	28
3-chloro-3-(2,4-dichlorophényl) acryaldéhyde	29
3-chloro-3-(4-méthylphényl) acryaldéhyde	29
II. Synthèse des cycles thiophéniques	30
1-(5-(4-méthoxyphényl) thiophén-2-yl) éthanone	30
1-(5-(3-nitrophényl) thiophén-2-yl) éthanone	31
1-(5-(4-fluorophényl) thiophén-2-yl) éthanone	31
1-(5-(2,4-dichlorophényl) thiophén-2-yl) éthanone	32
1-(5-(p-tolyl) thiophén-2-yl) éthanone	32
III. Synthèse des pyrazoles	33
5-(3-nitrophényl) -1H-pyrazole	33

Conclusion générale

Références

Annexes

Abréviations

V-H : Vilsmeier-Haack

°C : degré Celsius

% : pourcentage

G : gramme

H : heure

mL : millilitre

Pf : point de fusion

Rd : rendement

Rf : rapport frontal

DMF : Diméthylformamide

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

RMN : résonance magnétique nucléaire

DCM : dichlorométhane

T. A : température ambiante

POCl₃ : trichlorure de phosphoryle

Éq : équivalent

NH₂-NH₂ : hydrazine

K₂CO₃ : carbonate de potassium

Na₂S₉H₂O : sulfate de sodium nonahydraté

ClCH₂COCH₃ : chloroacetone

EtOH : éthanol

KOH : hydroxyde de potassium

Introduction Générale

I. Introduction générale :

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans la recherche scientifique et particulièrement dans la chimie organique, ils représentent la moitié de tous les produits naturels[1].

Les hétérocycles sont connus pour la polyvalence de leurs propriétés : physiques, chimiques et propriétés biologiques couvrant un large spectre de réactivité et stabilité. Pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important pour les chimistes organiciens[2].

De nos jours, les hétérocycles les plus répandus sont les composées qui contiennent l'azote, l'oxygène et le soufre et d'après les résultats bibliographiques ces hétéroatomes contenus dans un cycle ont un intérêt dans le domaine biologique, pharmaceutique, agrochimique, chimie industrielle et dans les colorants. [3]

Plus particulièrement notre laboratoire s'intéresse au développement de plusieurs synthèses d'hétérocycles entre autres ceux contenant du soufre tels que les thiophènes car ils ont un grand intérêt thérapeutique[4].

Le thiophène est un composé cyclique aromatique à cinq chaînons, sa présence dans les composés à intérêt thérapeutique est remarquable ce qui a permis de pousser les recherches sur la synthèse d'analogues thiophènes biologiquement actifs[5].

Parmi les activités biologiques décrites on cite: les activités antitumorales[6], anti-inflammatoires, anti-Alzheimer, antiviral...etc.[7].

II. Présentation du sujet :

Notre travail au laboratoire consiste à mettre au point des voies de synthèse simple pour obtenir des composés organiques couramment utilisés, à partir de réactifs facilement préparés.

Le réactif de Vilsmeier-Hack est un réactif doux, efficace et économique qu'on l'utilise largement dans la synthèse de composé hétérocyclique intéressants.

Notre objectif essentiel est la synthèse des dérivés du thiophène et du pyrazole à partir du réactif de Vilsmeier-Hack par des réactions simples.

En pratique, on commence tout d'abord par la préparation de sels d'iminium (réactif de VH) pour synthétiser les β -chloroacroléines en utilisant les dérivés de l'acétophénone commercial comme produit de départ, ensuite on aborde l'étape de cyclisation, dans cette étape on a proposé deux chemins de cyclisation différents afin de produire des cycles thiophéniques et des cycles pyrazoles qui sont utilisés comme des précurseurs d'accès à d'autres hétérocycles à intérêt biologique.

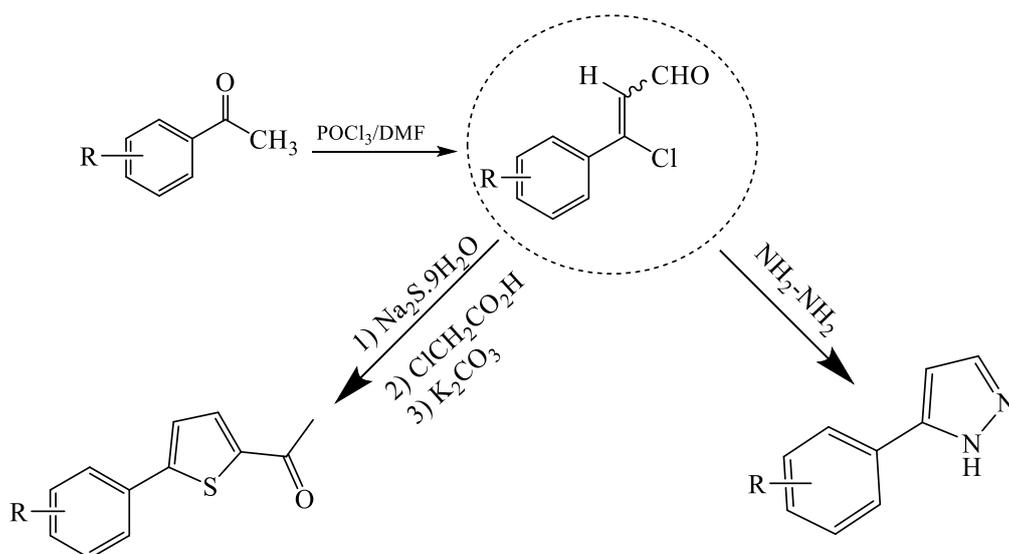


Schéma 01 : Les différentes voies de synthèses envisagées dans ce mémoire

Chapitre I :

Etude Bibliographique

I. Réaction de Vilsmeier-Haack :

I.1. Introduction :

En 1926, les chimistes allemands Anton Vilsmeier et Albrecht-Haack ont découvert la réaction de Vilsmeier-Haack qui a été publiée en 1927[8] et depuis elle est devenu un sujet de grand intérêt pour les chimistes organiciens et elle continue d'attirer une attention considérable. Il s'agit d'un puissant outil de synthèse en chimie organique[9].

Il est bien connu que les halogénures d'acide inorganique réagissent avec les amides di substitués pour former des complexes actifs, des sels d'halométhyliminium, appelés réactifs de Vilsmeier-Haack.

Parmi les halogénures d'acide utilisés : POCl_3 , SOCl_2 , COCl_2 , carbonate de bis-(trichlorométhyle)[10] ; quant aux amides di substitués on cite :

Amides aliphatiques et aromatiques[11] :

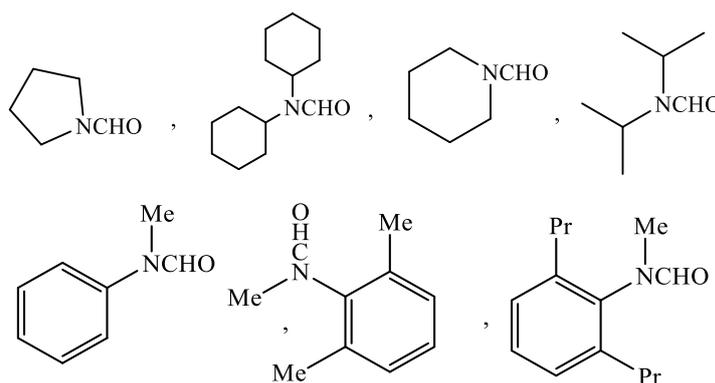


Figure 01 : les amides utilisés dans la réaction de Vilsmeier -Haack

La combinaison N, N-diméthylformamide (DMF) et l'oxychlorure de phosphore est la plus couramment utilisée[9] et qui pourrait avoir un potentiel de réaction élevé pour la formation de liaison carbone-carbone[12].

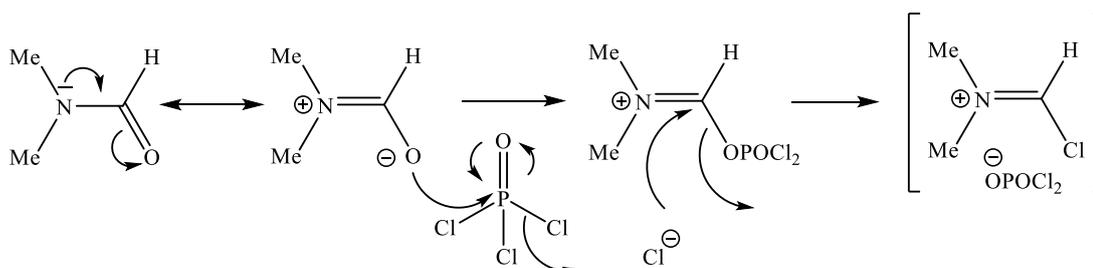


Schéma 02 : Mécanisme proposé pour la formation du réactif de V-H

La température utilisée dans la formation du réactif de Vilsmeier associant du DMF et un chlorure d'acide inorganique est généralement dans l'intervalle de 0 à 25 ° C[9].

I.2. Propriétés physiques des réactifs de Vilsmeier-Haack :

Les chlorures d'iminium sont insolubles dans les solvants apolaires tels que : l'éther de pétroles, le benzène et l'éther d'éthylique, mais solubles dans les solvants polaires, y compris le chloroforme et le dichlorométhane.

I.3.Applications du réactif de Vilsmeier-Haack en synthèse organique :

Les anciennes études de Dim Roth, Zoeppritz, Vilsmeier et Hack en 1902 ont établi la capacité des complexes de N, N-di substitué formamide avec le POCl₃ à formyler des composés aromatiques et hétéroaromatiques. Mais ce n'est qu'en 1958 qu'Arnold envisagea l'extension de l'utilisation de ce réactif fortement électrophile à de nombreux autres substrats[13] tels : des composés aromatiques ou hétéroaromatiques activés, des alcènes, des groupes méthylène actifs, des hydrazones, des énamines, des azines, des composés diazo aliphatiques,...etc.[9].

Par la suite, la réaction a été utilisée en chloroformylation, chloration, cyclisation et aromatisation, etc. Récemment elle s'introduit dans diverses méthodologies de synthèse, telle que la chimie des micro-ondes et les réactions dominos[14].

I.4.Synthèses décrites en littérature :

G. Réaction de formylation :

Les réactifs de Vilsmeier sont principalement connus dans le contexte de la formylation Vilsmeier-Haack-Arnold des cycles aromatiques et hétéroaromatiques. [15].

La formylation des hétérocycles :

La réaction du sel chlorométhylèneiminium avec les dérivés du pyrrole, furane, thiophène et du sélénophène donnent des dérivés aldéhydiques avec des rendements qui sont généralement bons à excellents. La substitution se produit généralement en positions 2 ou 5. [16].

- En 2019, Popov, A. V. et ses coll.[17] ont formylé le 5-chloro-1H-pyrazoles 1,3-disubstitués dans les conditions de Vilsmeier-Haack pour former les dérivés du 5-chloro-1H-pyrazole-4-carbaldéhydes désirés. L'avantage remarquable de cette méthode est la formation hautement sélective du 5-chloropyrazole. (**Schéma 03**).

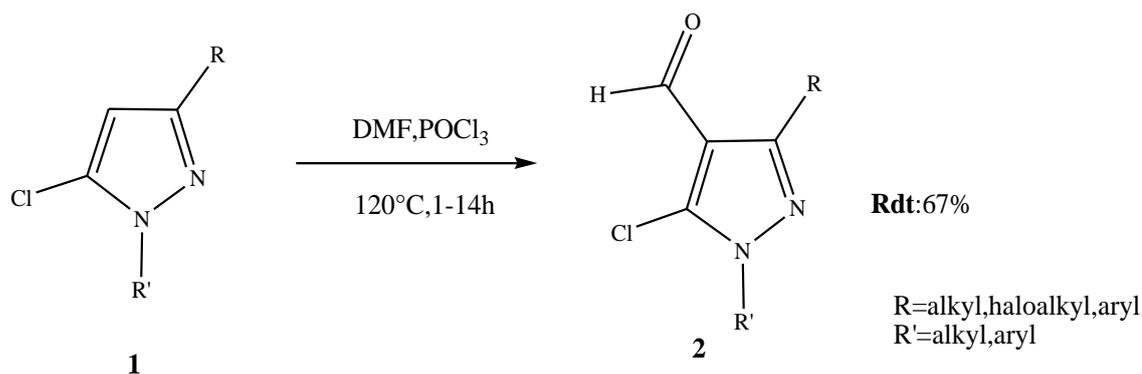


Schéma 03 : Préparation des dérivés du 5-chloro-1H-pyrazole-4-carbaldéhydes.

• En **2018**, T-Warashina et ses coll. [18] ont réalisé la formylation régiosélective du méthyl 1H-pyrrole-2-carboxylate sous les conditions de Vilsmeier-Haack pour obtenir le méthyl 5-formyl-1H-pyrrole-2-carboxylate avec un rendement de 99%. (**Schéma 04**)

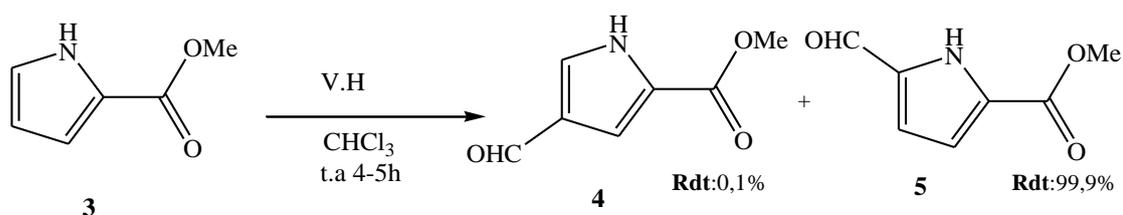


Schéma 04 : Formylation régiosélective du méthyl 1H-pyrrole-2-carboxylate.

• En **2018**, S. Kasmi-Mir et ses coll. [19] ont proposé une méthode simple pour la formylation de Δ -4-thiazolinethione que l'on fait réagir à 80°C avec 1 éq de DMF/ POCl_3 pendant 3h, après neutralisation avec la soude on obtient le 2,3-dihydro-3,4-diméthyl-2-méthylène thiazole-5-carbaldéhyde et le 2,3-dihydro-4-méthyl-2-méthylène-3-phénylthiazole-5-carbaldéhyde les rendements obtenus sont respectivement 75% et 46%. (**Schéma 05**)

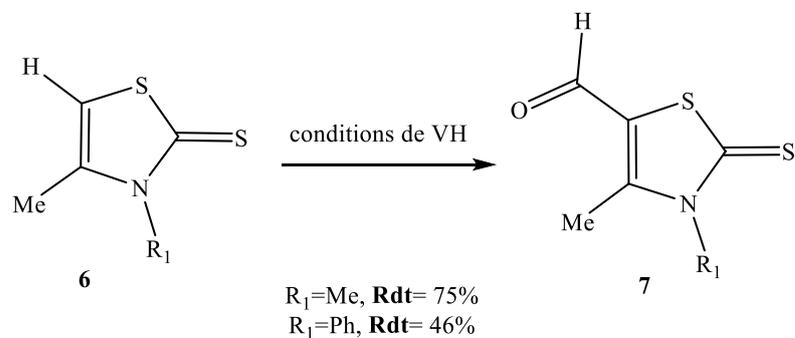


Schéma 05 : Une simple formylation de Δ -4-thiazolinethione sous les conditions de V-H

- O.k. farat et ses coll.[20] ont publié en **2015** la N-formylation du composé (**8**) en présence du réactif de VH sous une température de 75-80°C pendant quelques heures (**schéma 6**)

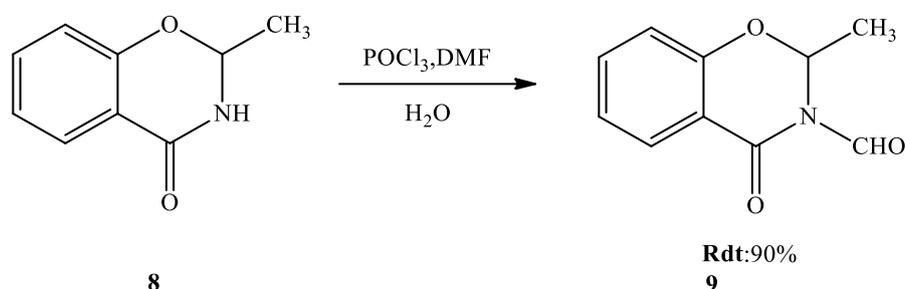


Schéma 06 : Synthèse de 2-méthyl-4-oxo-2H-benzo[e] [1,3] oxazine-3(4H) -carbaldéhyde

Formylation des amines :

- En **1990**, T. Tsui et K. Takenaka. [21] ont rapporté une stratégie de formylation entre le sel chlorométhylèneiminium et 7-amino-2-substitué-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine-5(6H) -thiones donne l'amide (**11**) désiré. (**Schéma07**)

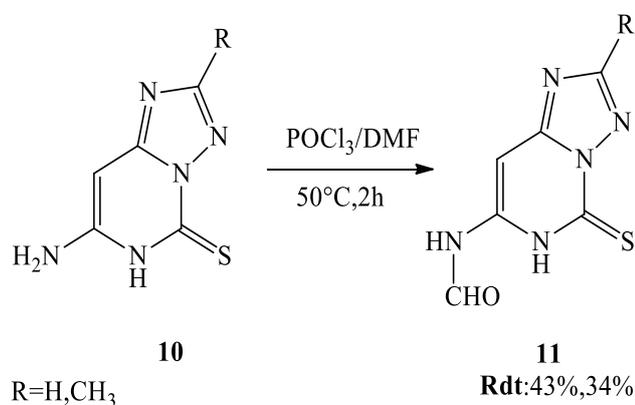


Schéma 07 : Formylation des amines par la réaction de Vilsmeier-Haack

H. Chloration :

- En **2016**, Z. Bouanane et ses coll. [22] ont mis en œuvre une nouvelle procédure efficace pour la chloration de dérivé de l'hydroxyquinoxaline, la chloration se fait avec un excès de SOCl₂/DMF en utilisant le 1-chlorobutane comme solvant qui réduit le temps de la réaction, augmente le rendement et facilite la formation directe des cristaux sans aucune purification. (**Schéma 08**)

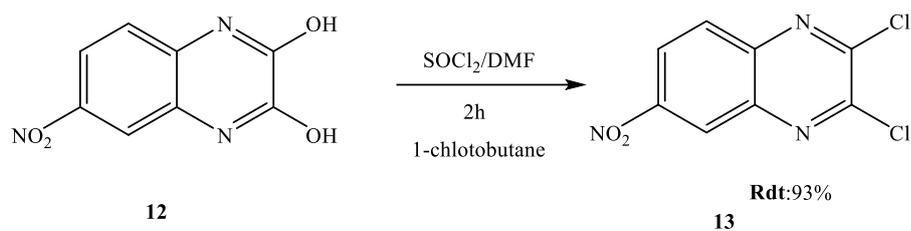


Schéma 08 : Une nouvelle procédure pour la chloration de l'hydroxyquinoline

I. Chloroformylation :

• Des dérivés du pyrazole sont connus pour leurs effets pharmaceutiques ; En 2006, Messala et ses collaborateurs ont développé une méthode efficace pour synthétiser la bis-β-chloroacroléine carbazolyli à partir du 9-alkyl- 3,6-di (pyrazol-4-yl) carbazoles en présence du réactif de Vilsmeier-Haack en donnant de bons rendements [23] . **(Schéma 09)**

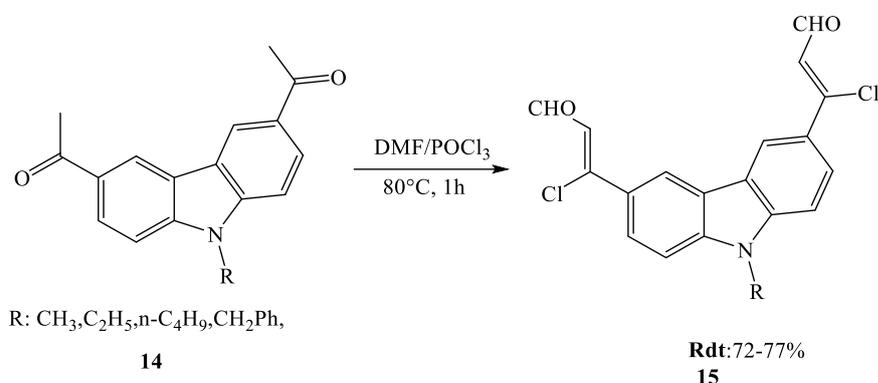


Schéma 09 : chloroformylation du 9-alkyl- 3,6-di (pyrazol-4-yl) carbazoles en utilisant le réactif de V-H

J. Aromatisation :

• Une étude a été faite pour synthétiser des dérivés de Triformylbenzène à partir d'une aromatisation sous les conditions de Vilsmeier de 1-méthoxy-4-méthylcyclohexadiènes et de 1-méthoxycyclohexadiènes, les résultats donnent des rendements modérés 44% et 46% [15]. **(Schéma10)**

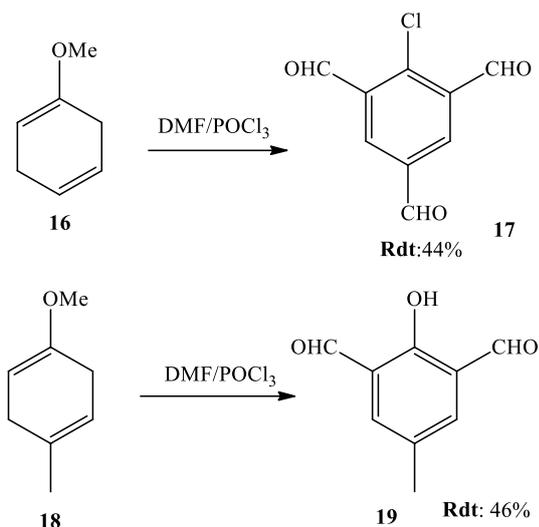


Schéma 10 : Aromatisation des dérivés du cyclohexadiènes par la réaction de Vilsmeier

K. Cyclisation :

• En 2019, M.J. Mphahlele et M. M. Mmonwa, [24] se sont intéressés à la synthèse de 8-méthyl-2-phényl-4H-pyrrolo [3,2,1- ij] quinolin-6(5H) –one qui est un dérivé tricyclique très intéressant à cause de ses propriétés biologiques divers (analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique,) et même des applications dans le domaine de l’agriculture.

Ces chercheurs ont fait réagir le composé (**20**) avec 3eq de POCl₃/DMF à 0°C pendant 2h suivie par un chauffage de 50°C durant 3h. Après purification avec chromatographie sur colonne ils ont obtenu le produit (**22**).

Dans les mêmes condition (0°C,2h ;50°C,3h) le composé (**21**) réagit avec 4.5 eq du réactif de Vilsmeier-Haack en one-pot. Une série de dérivés a été synthétisé avec différents R. Les rendements obtenus varient entre 73-90%. (**Schéma 11**)

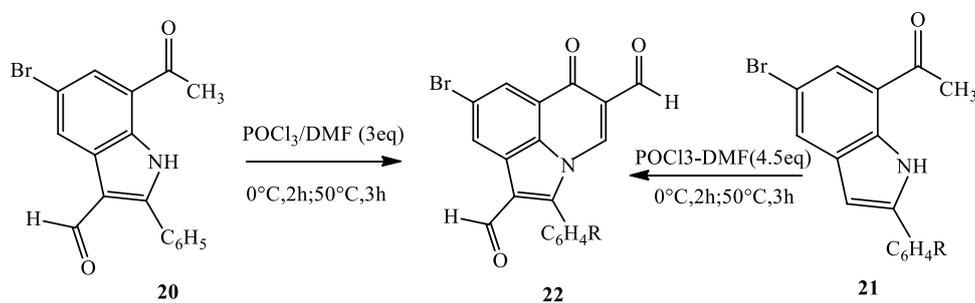


Schéma 11 : Synthèse de 8-méthyl-2-phényl-4H-pyrrolo [3,2,1- ij] quinolin-6(5H) -one

• En **2018** A-u. Zaman et ses coll. [25] ont synthétisé le 7-méthoxy-4-oxo-4H-pyrano[3,2-c]-quinoline-3-carbaldéhyde à partir de 1-(4-hydroxy-8-méthoxyquinolin-3-yl) éthanone. Les résultats ont donné un rendement de l'ordre de 52% en utilisant le réactif de Vilsmeier à basse température (-20°C). (**Schéma 12**)

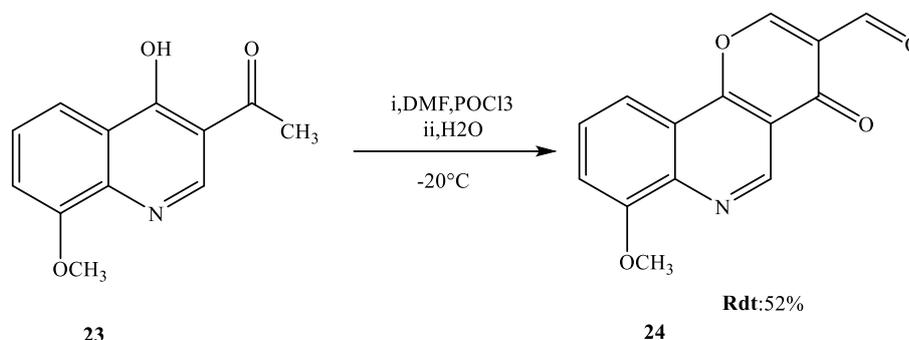


Schéma 12 : la cyclisation du 1-(4-hydroxy-8-méthoxyquinolin-3-yl) éthanone

• Une nouvelle stratégie de synthèse de thiazole[3,2-a] pyrimidin-7-ones et pyrido[1,2-a] pyrimidin-2-one a été découverte par Y.Y. Weng et ses coll, [10] en **2012**. Ils ont utilisé le carbonate de bis-(trichlorométhyle), (CTB, triphosgène) respectueux de l'environnement pour la préparation du réactif de Vilsmeier. (**Schéma 13**)

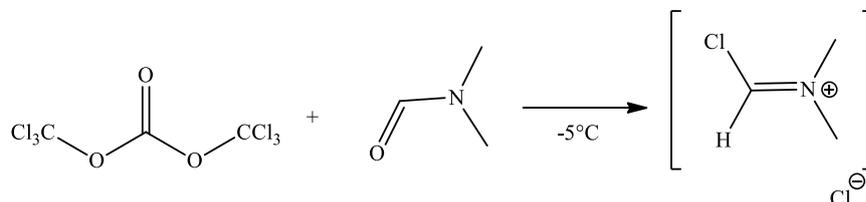


Schéma 13 : Préparation du réactif de Vilsmeier à partir de bis-(trichlorométhyle).

Les produits de départ utilisés sont le N-(thiazol-2-yl) acétamide pour préparer le (**26**) et le 2-phényl-N-(pyridin-2-yl) acétamide pour le (**28**), la réaction se fait sous chauffage à 65°C et pendant deux heures en utilisant le 1,2-dichloroéthane comme solvant. (**Schéma 14**)

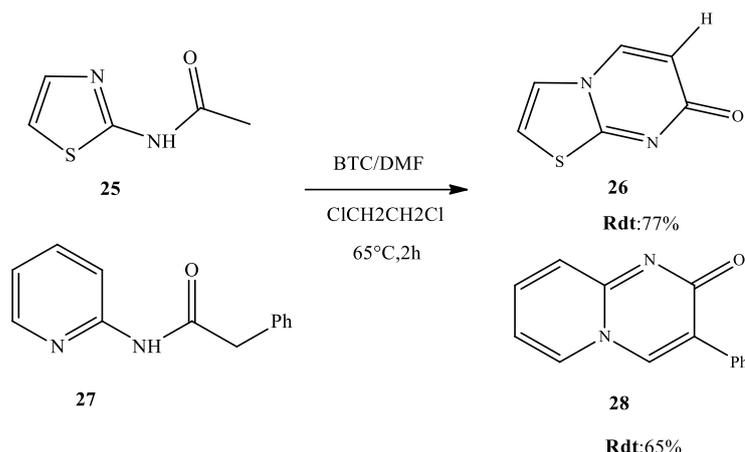


Schéma 14 : Cyclisation intramoléculaire de N-(thiazol-2-yl) acétamide et de 2-phényl-N-(pyridin-2-yl) acétamide

- En **2012**, R.M. Singh et ses coll. [26] ont préparé une série de dérivés de pyrimidoquinoline, cette approche consiste à faire réagir le 2-aminoquinoline-3-carbonitriles substitué avec le réactif de Vilsmeier (1 :3 POCl₃ /DMF) en utilisant différentes températures et en changeant à chaque fois R et R'.

Le meilleur rendement est obtenu à 98%, La réaction s'est achevée en 45 minutes à 60°C avec R=H et R'=-CH₂Ph. (**Schéma 15**)

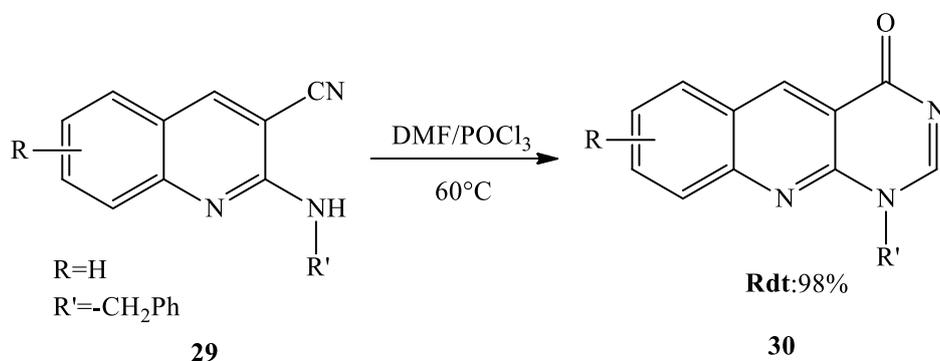


Schéma 15 : préparation d'une série de dérivés de pyrimidoquinoline

L. Autres applications de Vilsmeier-Haack :

La formylation des molécules organiques présente un intérêt non seulement dans la préparation de nouveaux produits carbonylés mais aussi dans le but de synthétiser de nouvelles substances dotées d'activités biologiques intéressantes. Dans le même contexte en **2016**, E. S. O. Fiterova et ses coll. [27] ont mis en œuvre une méthode de formylation de l'éthyle [(4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl) sulfanyl] acétate (31) avec le réactif de VH à différents rapports de réactifs et ils ont trouvé que le changement de rapport substrat/chlorure de phosphore conduit

à la formation de différents produits, le temps de la réaction varie entre 2-6h et les rendements obtenus sont modérés a bons. (**Schéma 16**)

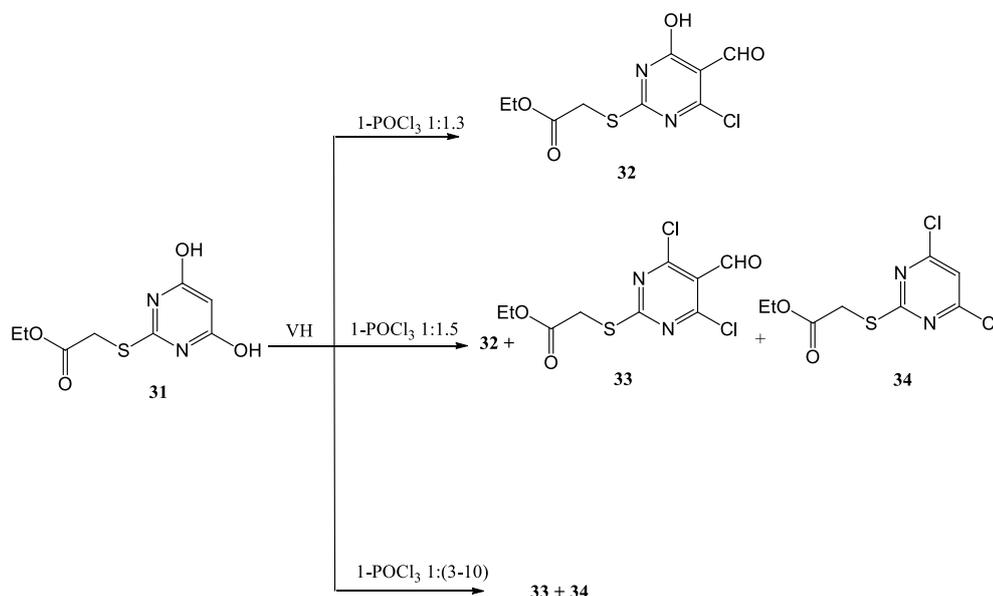


Schéma 16 : formylation de l'éthyle [(4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl) sulfanyl] acétate (31) avec le réactif de VH à différents rapports

II. Thiophène

II.1. Introduction

Les dérivés Thiophénique substitués représentent une classe très importante de composés hétérocycliques, la masse molaire du thiophène est égale à 84,14 g /mol, sa densité est 1,051 g/ml et son point de fusion est de -38°C, il est soluble dans la plupart des solvants organiques comme l'alcool et l'éther mais insoluble dans l'eau. Son classement d'aromaticité : furane < pyrrole < thiophène. Sa réactivité est du même ordre que celle d'une dérivée benzénique. Son énergie de résonance est égale à 122 kJ.mol⁻¹. [28].

La chimie médicinale a connu une application intéressante des thiophènes pour leurs intérêts biologiques remarquables. Parmi les activités biologiques décrites on cite les activités : anti-inflammatoire, anti-microbienne, anti Alzheimer, anti-cytotoxicité [29]. (**Figure02**)

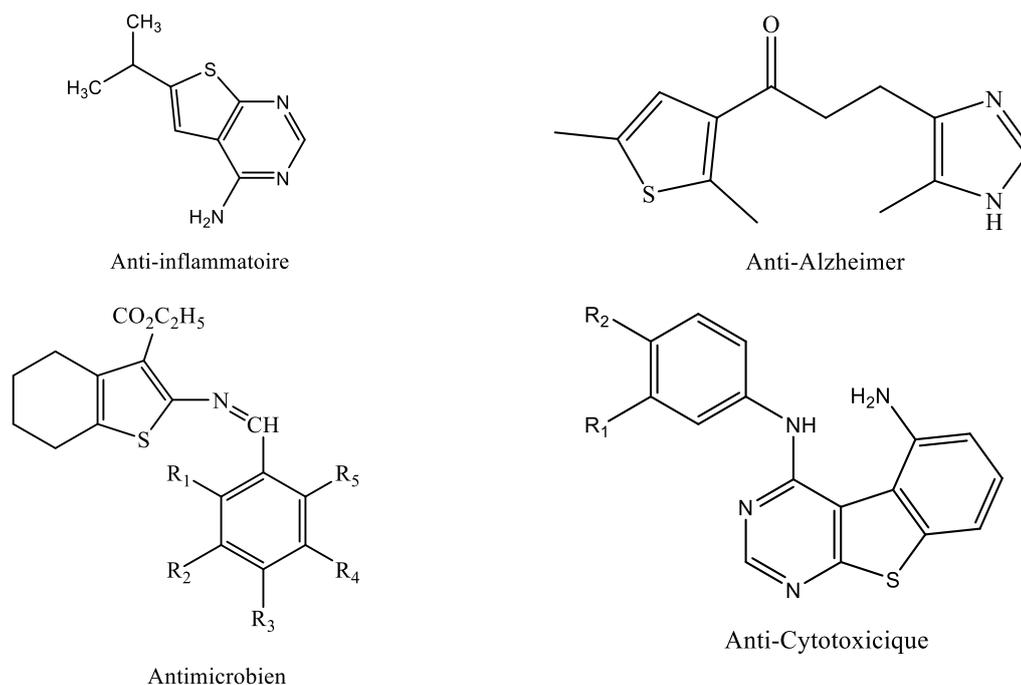


Figure 02 : les activités biologiques des thiophènes

II.2. Synthèse

• En 2018, P. Fricero et ses coll. [30] ont préparé le 3-phényl-5-(trifluoro-14-bronane-yl) thiophène-2-carboxylate de méthyle, sel de potassium en faisant réagir 1-phényl-3-(trifluoro-14-borane-yl) prop-2-yn-1-one (35) avec du méthyl- 2-mercaptoacetate, dans l'acétonitrile, et du méthanol en présence d'une base. Les résultats ont donné un rendement de l'ordre de 75%. (**Schéma 17**).

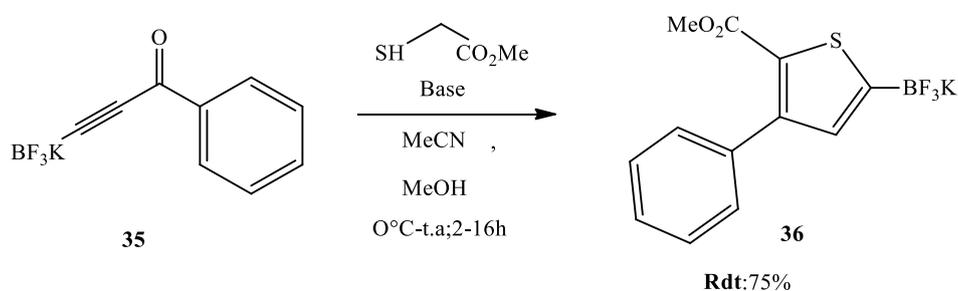


Schéma 17 : Synthèse du sel de potassium 3-phényl-5-(trifluoro-14-bronane-yl) thiophène-2-carboxylate de méthyle.

- En 2018, Z. Wang et ses coll. [31] ont préparé le 1-(2-méthyl-5-phenylthiophèn-3-yl) éthan-1-one, par une réaction en one pot entre 2-phénylacétaldéhyde du pentane-2,4-dione et du soufre dans un mélange de base de $K_2CO_3/KHCO_3$ pendant 16h à 95°C. Les résultats ont donné un excellent rendement. (**Schéma 18**)

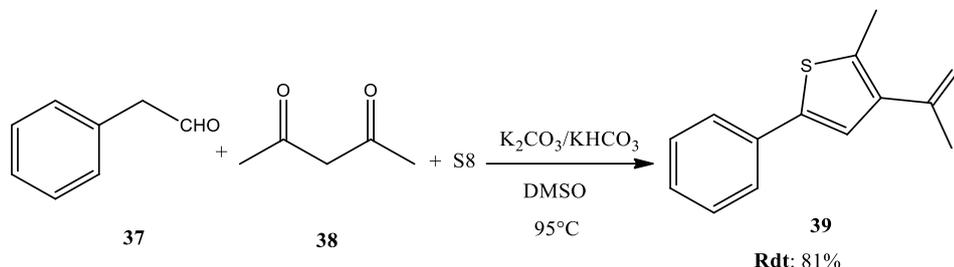


Schéma 18 : Synthèse de 1-(2-méthyl-5-phenylthiophèn-3-yl) éthan-1-one (One Pot)

III. Pyrazole :

III.1. Introduction :

L'hétérocycle pyrazole est un noyau aromatique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote adjacents [32]. Les dérivés pyrazoliques sont des éléments constitutifs importants en chimie organique et médicinale [33].

III.2. Synthèses :

- En 2011, J. Wen et ses coll. [34] ont synthétisé des dérivés de pyrazole substitués en condensant des cétones α, β -insaturés avec p-toluène sulfonyl hydrazide dans l'eau catalysé par l'hydroxyde de sodium en présence de bromure de tétra-n-butylammonium (TBAB) comme catalyseur de transfert de phase. C'est une méthode simple, efficace et respecte les lois de la chimie verte. En plus, les rendements obtenus sont généralement bons. (**Schéma 19**)

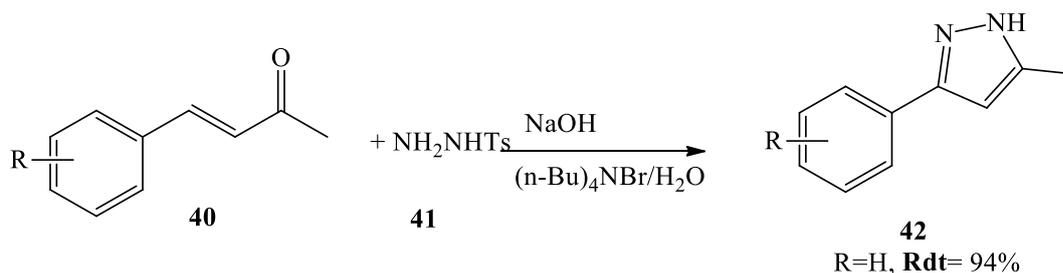


Schéma 19 : Une méthode simple et efficace de synthèse des pyrazoles dans l'eau.

- Une autre voie de synthèse très efficace de pyrazole a été décrite par Bhatt et ses coll. [35] En 2005, ils ont proposé une méthode de synthèse de pyrazole passant par l'époxydation des cétones α, β -insaturés. (**Schéma 20**)

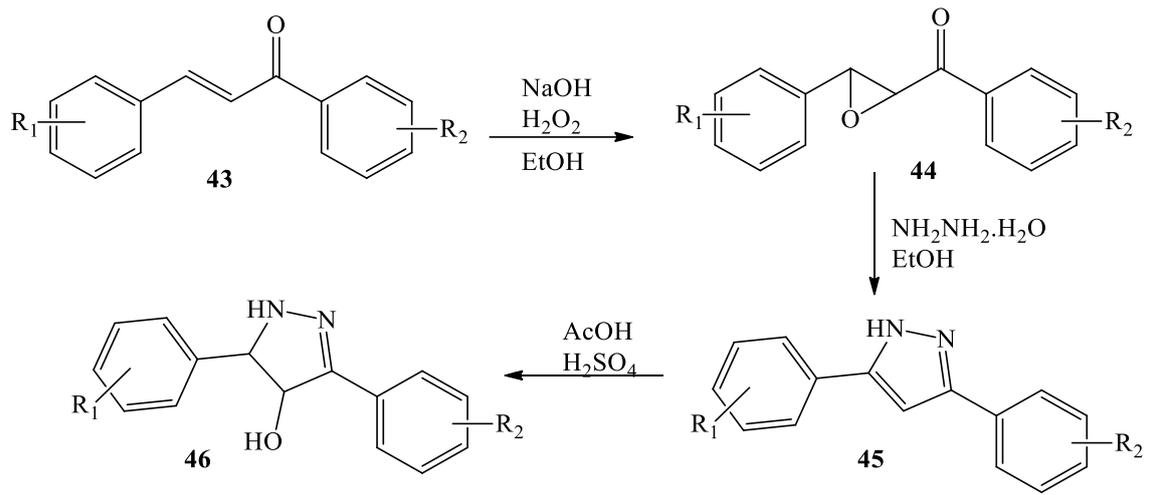


Schéma 20 : synthèse de pyrazole via des époxydes

Chapitre II :
Résultats et discussions

I. Introduction :

La réaction de Vilsmeier-Haack Arnold est parmi les réactions les plus utilisées en chimie organique vue sa faisabilité, sa simplicité et bien sur son efficacité surtout dans la synthèse des différents composés hétérocycliques.

Dans ce mémoire nous avons réalisé la synthèse d'une série d'hétérocycles en utilisant la réaction de (V-H) à partir des acétophénone comme produit de départ, suivant deux voies de synthèse. Tout d'abord nous avons synthétisé des dérivés thiophéniques en deux étapes :

1^{ère} étape : La préparation des dérivés β -chloroacroléines.

2^{ème} étape : La cyclisation en dérivés Thiophéniques.

Ensuite nous avons abordé la synthèse des dérivés du pyrazole comme deuxième voie.

(Schéma1)

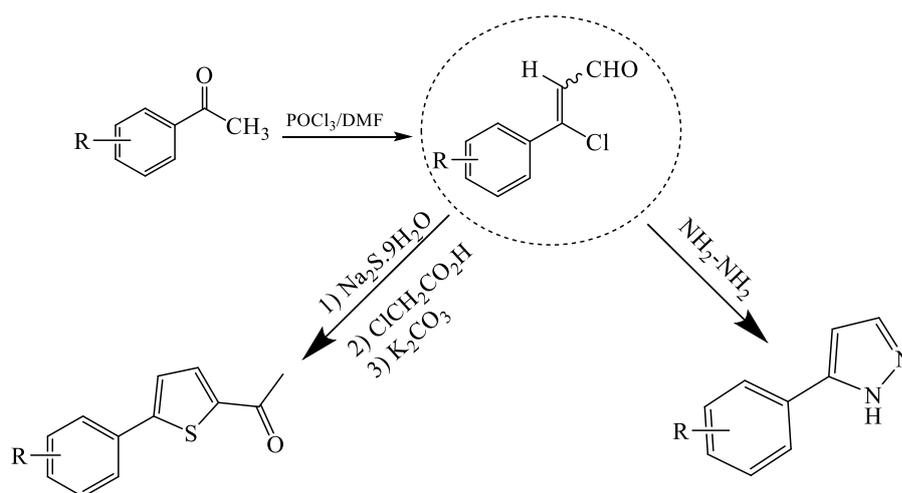


Schéma 1 : Les différentes voies de synthèses envisagées dans ce mémoire

II. Préparation du produit de départ :

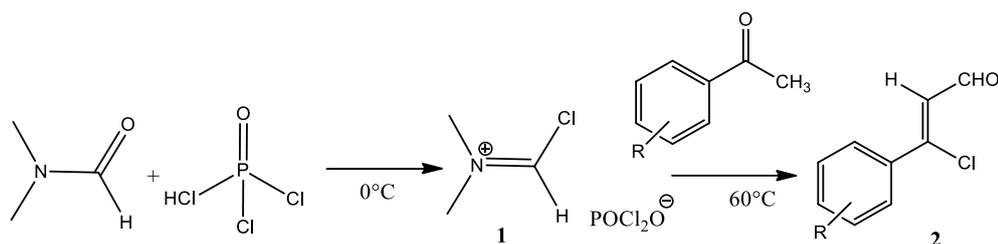


Schéma 2 : Préparation du produit de départ (2)

II.1. Formation du réactif de Vilsmeier-Haack :

Le réactif de V-H est un sel d'iminium qui est préparé en faisant réagir l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le DMF à 0°C .

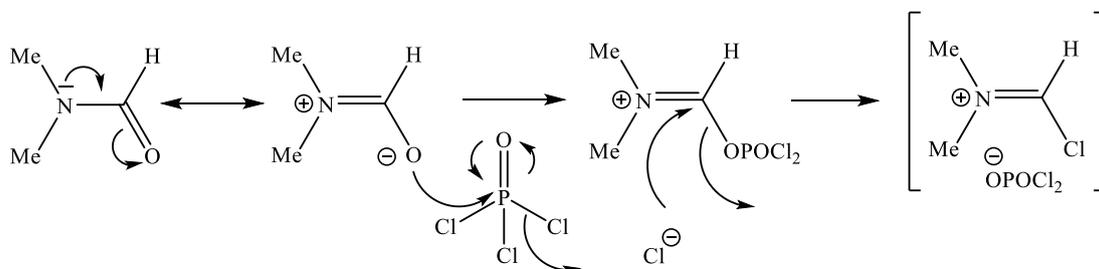


Schéma 3 : Mécanisme de formation de réactif de Vilsmeier-Haack

II.2. Préparation des dérivés B-chloroacroléines

Après l'apparition du solide blanc on ajoute goutte à goutte l'acétophénone dissoute dans un minimum de DMF, l'ajout se fait à température ambiante. Le mélange est laissé sous agitation à 60°C et la réaction est suivie par CCM.

Mécanisme de formation de sel et des dérivés B-chloroacroléines :

L'amide substitué s'additionne sur le trichlorure de phosphore afin de produire le sel de chlorométhylèneiminium (**Schéma 3**), ce dernier interagit à son tour avec la forme énolique de l'acétophénone par une substitution électrophile aromatique pour former un sel d'iminium qui est rapidement hydrolysé afin d'isoler les β -chloroacroléines. (**Schéma 4**).

Mécanisme :

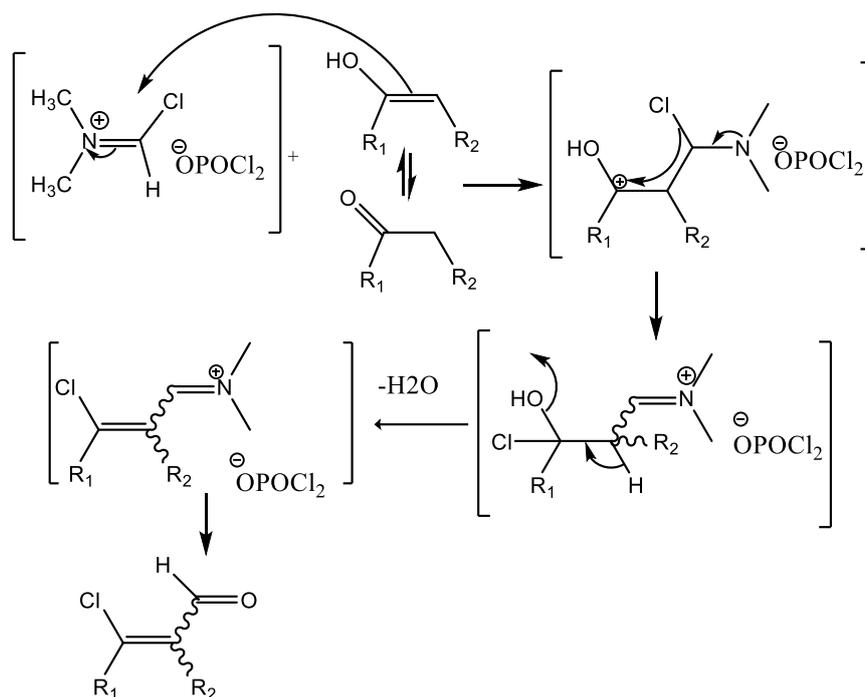


Schéma 4 : Mécanisme de préparation des dérivés β -chloroacroléines

Résultat :

La suivie de CCM nous a permis de remarquer la consommation du produit de départ et la formation d'un nouveau produit. D'après l'analyse IR effectuée on remarque la présence des deux bandes vers 1669 et 1672 cm^{-1} qui correspondent aux groupements (C=O) et (C-H) ainsi que l'apparition de la bande (C-Cl) vers environ 700 cm^{-1} et une bande vers 1600 cm^{-1} qui correspond à la liaison (C=C).

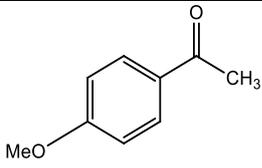
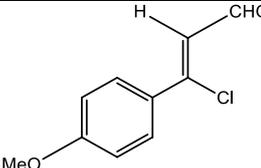
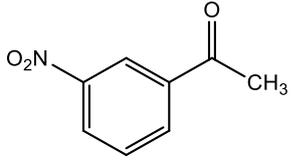
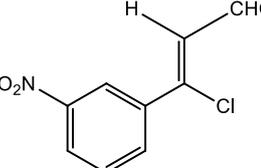
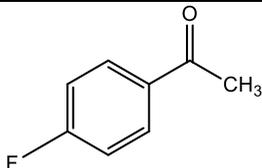
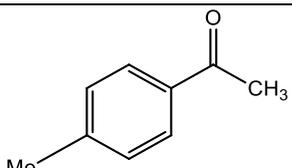
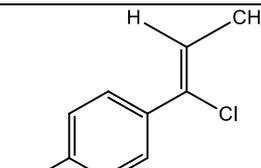
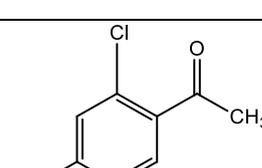
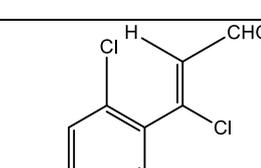
L'analyse spectrale RMN confirme aussi la formation du β -chloroacroléine avec le pic doublet du (C-H) d'aldéhyde qui apparait entre $10.18-10.25\text{ ppm}$ et un autre pic doublet en $6.61-6.75\text{ ppm}$ qui correspond au proton de (C=C).

Le calcul des constantes de couplage et l'interprétation du RMN 2D nous a permis de sortir avec une conclusion très importante notant que les deux pics doublet de (C-H) et (C=C) ont la même constante de couplage ce qui nous confirme que ces deux protons sont couplés l'un à l'autre.

En tenant compte de ce qui précède nous avons constaté que le produit obtenu est bien le β -chloroacroléine désiré.

Les résultats ont donné des bons rendements variants entre 60% et 90% . (**Tableau 01**)

Tableau 01 : Les β -chloroacroléïnes synthétisés à partir des acétophénonnes

Cétones	β -chloroacroléïnes	Composés	Rendements
		2a	61%
		2b	85 %
		2c	69 %
		2d	87%
		2e	63 %

III. Cyclisation en 5-aryl-2-acétylthiophènes :

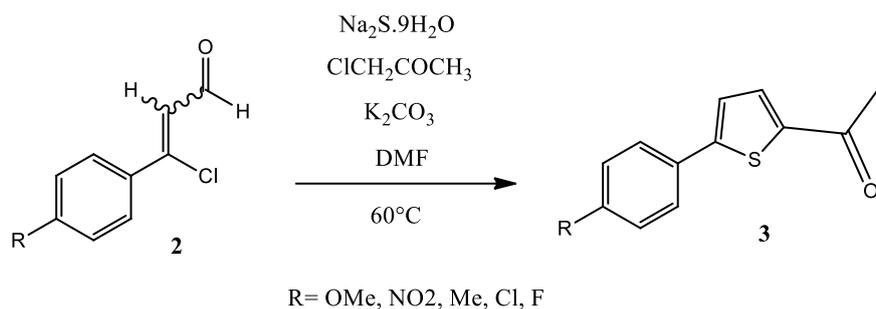


Schéma 5 : Cyclisation en thiophène

Le sulfate de sodium nonahydraté est additionné successivement sur les β -chloroacroléine pour former le thiolate comme composé intermédiaire, le 1-chloropropane-2-one est ajouté en une seule fois sur le thiolate, ensuite, le carbonate de potassium est ajouté pour réaliser la cyclisation ; afin d'obtenir le cycle thiophénique (Schéma 5). Les rendements de cette réaction variant entre moyen à excellent (Tableau 2). Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit ci-dessous (Schéma 6).

Mécanisme :

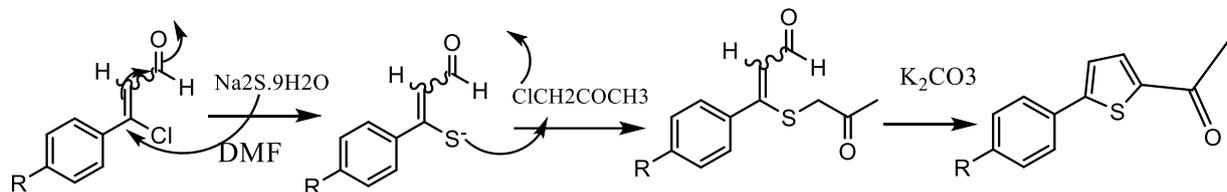
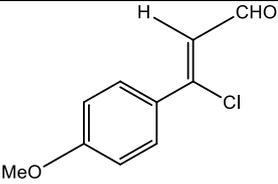
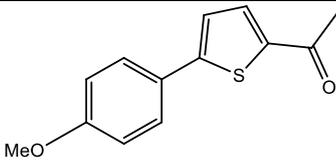
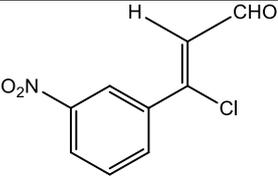
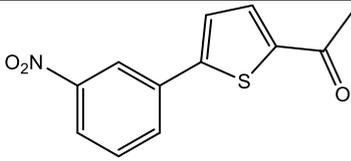
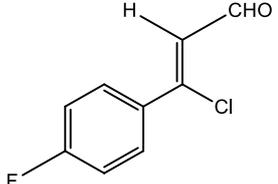
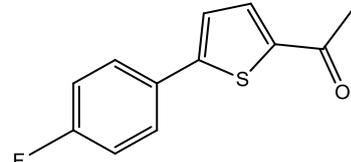
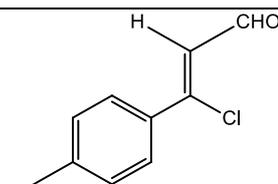
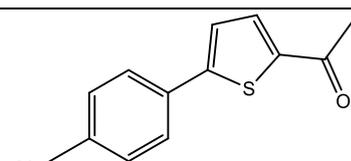
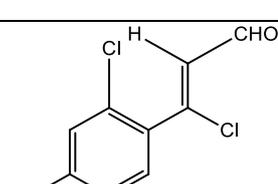
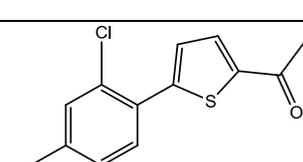


Schéma 6 : Mécanisme détaillé de la cyclisation de (2)

Tableau 02 : Les composés thiophéniques préparés à partir des β -chloroacroléines

β -chloroacroléines	Thiophènes	Composés	Rendements
		3a	74%
		3b	64%
		3c	24 %
		3d	91 %
		3e	95 %

Résultat :

La suivie par CCM nous a permis de remarquer la consommation des β -chloroacroléines et l'apparition d'un nouveau produit, et ceux-ci sont confirmées par l'analyse IR, la bande (C-Cl) n'existe plus or on a remarqué une apparition d'une bande de (C=O) vers $1600-1800\text{cm}^{-1}$.

Et d'après l'analyse RMN ou on a remarqué la disparition du doublet de (C-H) d'aldéhyde vers 10.18-10.25 ppm par comparaison avec les spectres des β -chloroacroléines, et bien sur l'apparition d'un pic singulet vers 2.55-2.59 ppm qui correspond aux trois protons de cétone (O=C-CH₃). On remarque aussi la présence de six protons aromatiques (deux protons du thiophène et quatre protons de benzène) dans la zone de 7 à 8 ppm, d'après ces résultats les dérivés thiophéniques sont bien obtenus.

IV. Cyclisation en pyrazole :

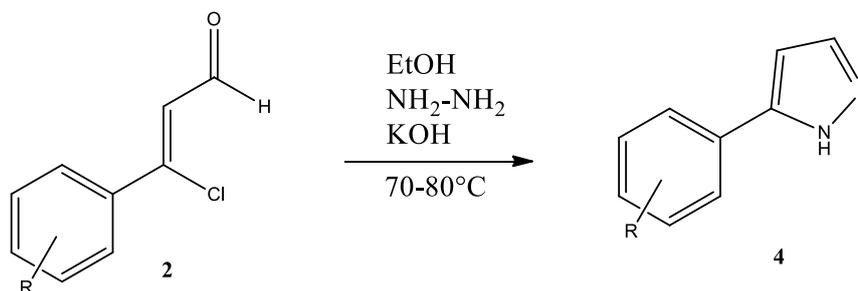


Schéma 7 : Cyclisation en pyrazole

Pour la cyclisation en pyrazole on fait dissoudre le β-chloroacroléine dans l'éthanol ensuite on ajoute l'hydrazine, le mélange est agité et chauffé à reflux pendant quelques heures. Après cela on ajoute l'hydroxyde de potassium comme catalyseur pour la fermeture du cycle, le traitement se fait dans l'eau après évaporation de l'éthanol ensuite on fait une neutralisation avec l'acide acétique, et on filtre le solide formé.

Mécanisme de formation :

La formation du cycle pyrazole débutera par une addition entre l'hydrazine et la liaison C=O du β-chloroacroléine suivie par élimination d'une molécule d'eau. L'hydrazone formé subit une fermeture de cycle catalysée par une base (KOH) pour donner le pyrazole. (Schéma 8) montre le mécanisme de formation du cycle pyrazolique.

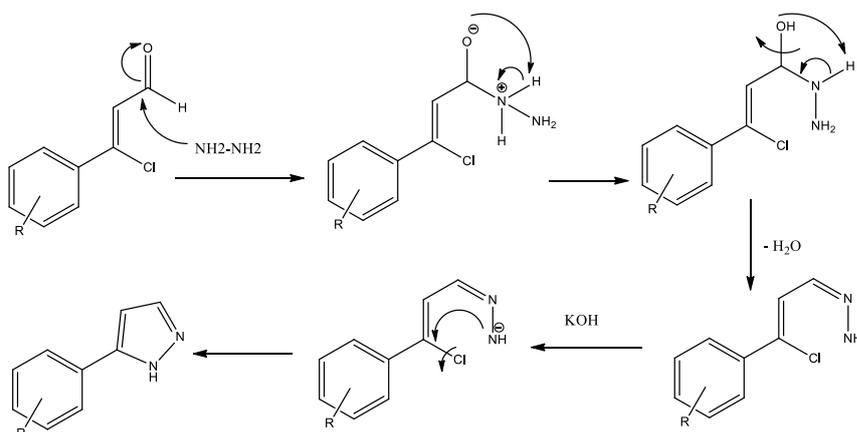
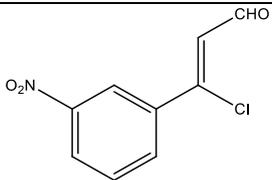
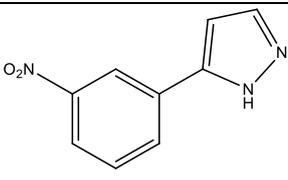


Schéma 8 : mécanisme de formation du pyrazole

Tableau 3 : Composé pyrrolique préparé à partir de 3-chloro-3-(3-nitrophényl) - acrylaldéhyde

β -chloroacroléine	Pyrazole	Composé	Rendement
		4	50%

Résultat :

D'après analyse IR, on note la disparition d'une bande d'aldéhyde (CHO) vers $1672,38\text{ cm}^{-1}$ et l'apparition d'une bande (C=N) vers $1614,59\text{ cm}^{-1}$, ainsi que la disparition de la bande (C-Cl) vers $672,16\text{ cm}^{-1}$ et l'apparition d'une bande N-H d'amine vers $3387,43\text{ cm}^{-1}$. Ces résultats confirment la cyclisation en composé désiré (pyrazole).

Chapitre III : **Partie expérimentale**

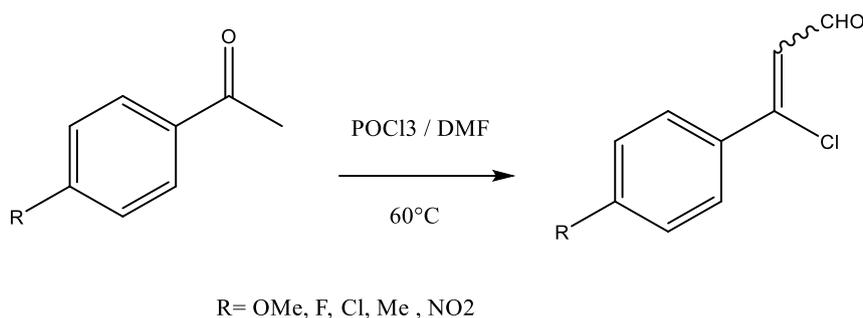
Matériel et Méthodes ;

Température de fusion : Les températures de fusion (T_f) sont une caractéristique d'un corps pur et ont été mesurées sur un instrument Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un intervalle de température allant de 50 à 260 °C et ne sont pas corrigées.

Chromatographie sur couche mince : La chromatographie sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-62 µm). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm).

Infrarouge : Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

RMN 60 MHz : Les analyses RMN, réalisés dans ces études ont été effectuées au centre des analyses du laboratoire (LCSCO), les spectres RMN ont été enregistrés à 60 MHz, sur appareil Spinsolve 60 magritek.

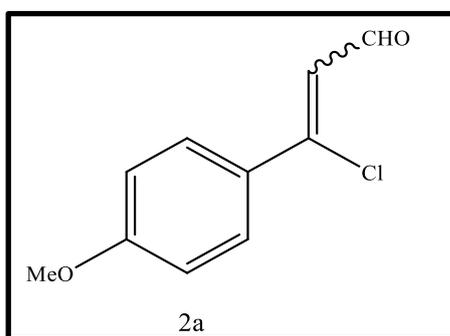
1) Synthèse des β -chloroacroléines :

Dans un ballon bicole muni d'un réfrigérant, un thermomètre, et une ampoule d'addition, on introduit 1,5 éq d'oxychlorure de phosphore (POCl₃) refroidi à l'aide d'un bain de glace, on y additionne 1,5 éq du DMF goutte à goutte et sous agitation. Puis 1 éq de dérivé de l'acétophénone dissout dans un minimum de DMF est ajouté. Le mélange est chauffé à 60°C environ. La réaction est suivie par CCM.

Après refroidissement, la solution est décomposée dans de l'eau et de la glace ; avec une solution d'acétate de sodium le pH est ajusté à 4, un précipité se forme, il est filtré et séché. Une partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.

En cas de non obtention d'un solide, on fait une extraction trois fois avec le dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, lavées avec une solution d'acide chlorhydrique à 1% puis lavées deux fois avec une solution de carbonate de sodium à 10%, en suite on fait un dernier lavage avec l'eau. La phase organique obtenue doit être séchée sur du sulfate de sodium puis évaporée.

- 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl) acrylaldéhyde :



Masse molaire : 196,63 g.mol⁻¹ (C₁₀H₉ClO₂).

Rendement : 61 %

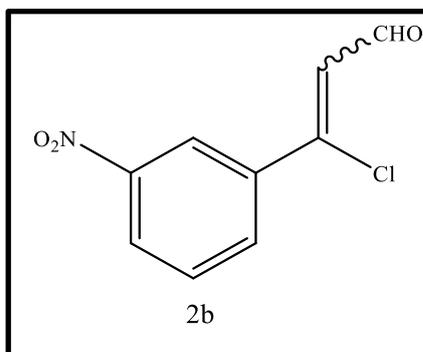
Aspect : solide orange

Pf : 59°C **Pf (lit)**:57-59 °C

Rf :0.31 (AcOEt/Héxane) (10/90)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1662.326(C=O),2839(C-H)aldehyde,771.81 (C-Cl),1601.32 (C=C)

▪ **3-chloro-3-(3-nitrophényl) acryaldéhyde :**



Masse molaire :211,60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_3$)

Rendement : 85 %

Aspect : solide jaune

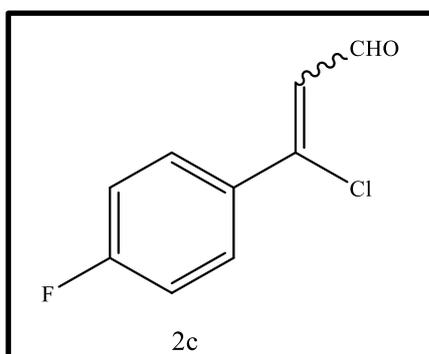
Pf : 76°C **Pf (lit)**:73 °C

Rf :0.37 (AcOEt/Héxane) (10/90)

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) δ ppm:10.25 (d,1H, $J=6.64\text{Hz}$),8.61 (t, 1H),8.31 (td, 1H),8.02 (td, 1H),7.87-7.39 (m, 1H, $J=7.94\text{ Hz}$),6.75 (d, 1H, $J=6.66\text{ Hz}$).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1672.38 (C=O),2870.95 (C-H)aldehyde,672.16 (C-Cl),1600.33 (C=C)

▪ **3-chloro-3-(4-fluorophényl) acryaldéhyde :**



Masse molaire :184,59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFO}$).

Rendement : 69 %

Aspect : solide orange claire.

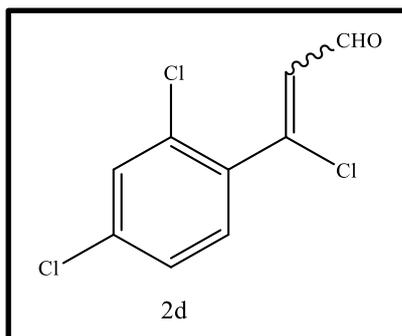
Pf : 68°C **Pf (lit)**:72 °C

Rf :0.5 (AcOEt/Héxane) (10/90)

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm :10.18 (d,1H, J=6.82 Hz), 7.90-7.60 (m,2H), 7.05 (d,2H),6.61 (d, 1H, J=6.82 Hz).

IR ν_{\max} cm⁻¹: 1669.36(C=O),2864.75(C-H)aldehyde,769.27(C-Cl),1600.63 (C=C)

▪ **3-chloro-3-(2,4-dichlorophényl) acryaldéhyde :**



Masse molaire :235,49 g.mol⁻¹ (C₉H₅Cl₃O)

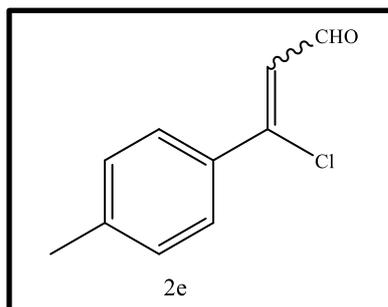
Rendement : 63 %

Aspect : liquide jaune

Rf :0.32

IR ν_{\max} cm⁻¹: 1687.92(C=O),2850.86(C-H)aldehyde,779.72(C-Cl), 1622(C=C)

▪ **3-chloro-3-(4-méthylphényl) acryaldéhyde :**



Masse molaire :180,63 g.mol⁻¹ (C₉H₅Cl₃O).

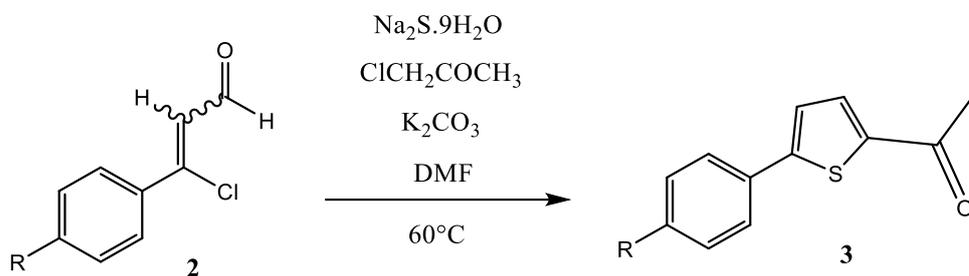
Rendement : 87%

Aspect : liquide marron

Rf :0.43

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1670.99(C=O), 2851.83(C-H)aldehyde, 699.29(C-Cl), 1600.42 (C=C)

2) Synthèse des cycles thiophéniques :



R= OMe, NO₂, Me, Cl, F

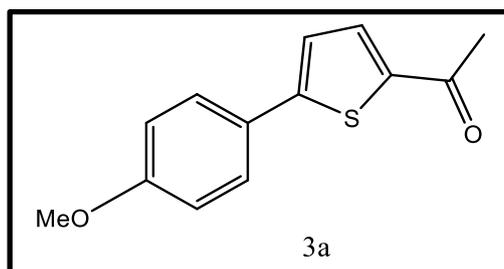
1 éq de sulfate de sodium nonahydraté est mis en suspension dans 14 ml de DMF. 1 éq de β -chloroacroleïne est ajouté après 30 minutes d'agitation à température ambiante.

Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 60°C et suivi par CCM, ensuite 1 éq de chloracétone est ajouté en une fois, en maintenant le chauffage et l'agitation pendant 6 heures. 1 éq de carbonate de potassium dissous dans un minimum d'eau est ajouté à la réaction.

Après de 1h, le chauffage est coupé. Le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau-glace.

L'aryle-thiophène produit précipite. Il est isolé par filtration puis purifié par recristallisation dans l'éthanol.

- 1-(5-(4-méthoxyphényl)thiophén-2-yl)éthanone:



Masse molaire : 232,30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (C₁₃H₁₂O₂S)

Rendement : 74 %

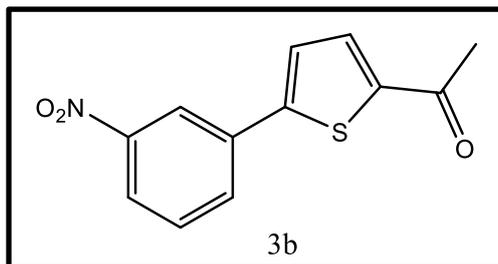
Aspect : solide brun

Pf : 156 °C **Pf (lit):** 156-157 °C

Rf : 0.52 (AcOEt/Hexane) (30/70)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3075,32 (C-H Ar); 1643,45 (C=O); 1506,28 (C=C); 1023,41(C-O)

• **1-(5-(3-nitrophényl)thiophèn-2-yl)éthanone :**



Masse molaire : 247,27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$)

Rendement : 64 %

Aspect : solide brun

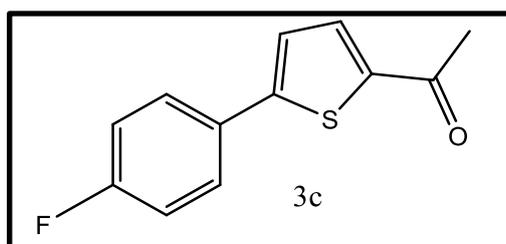
Pf : 136 °C

Rf : 0.41 (AcOEt/Hexane) (30/70)

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.59 (s, 3H), 7.41-7.26 (m, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 8.28-7.89 (m, 2H), 8.49-8.46 (m, 1H)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3093,87 (C-H Ar); 1656, 18 (C=O); 1531,21(C=C)

• **1-(5-(4-fluorophényl)thiophèn-2-yl)éthanone:**



Masse molaire : 220,26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FOS}$)

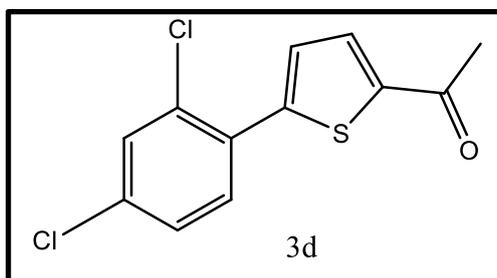
Rendement : 24 %

Aspect : solide brun

Tf > 260 °C

Rf : 0,34 (AcOEt/Hexane) (10/90).

- 1-(5-(2,4-dichlorophényl)thiophén-2-yl)éthanone:



Masse molaire : 271,16 g.mol⁻¹(C₁₂H₈Cl₂OS)

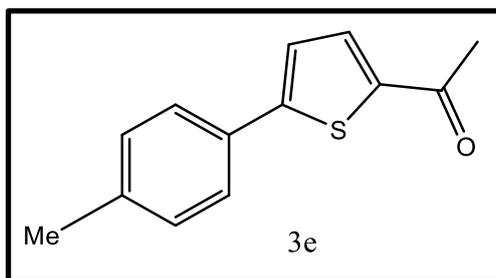
Rendement : 95 %

Aspect : solide brun

Pf : 145°C

Rf : 0,39 (AcOEt/Hexane) (30/70)

- 1-(5-(p-tolyl)thiophén-2-yl)éthanone:



Masse molaire : 216,30 g.mol⁻¹(C₁₃H₁₂OS)

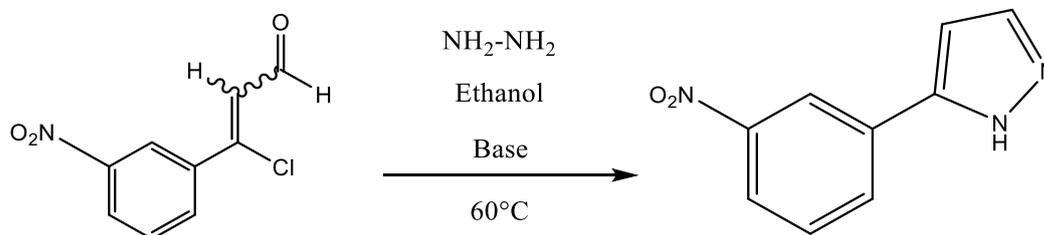
Rendement : 91 %

Aspect : solide brun

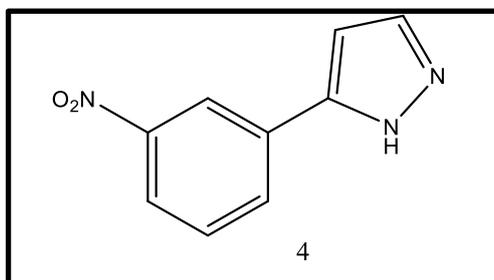
Pf : 144°C

Rf : 0.47 (AcOEt/Hexane) (80/20)

IR ν_{\max} cm⁻¹: 3034,96 (C-H Ar); 1662,62 (C=O); 1439,220(C=C)

3) Synthèse des pyrazoles :• 5-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazole:

Dans un ballon monocolé muni d'un réfrigérant, on introduit 1 éq de β -chloroacroleïne (le 3-chloro-3-(3-nitrophenyl) acrylaldéhyde) dans 10 ml d'éthanol. Après dissolution totale on ajoute 2eq de l'hydrazine. Le mélange est porté à reflux pendant environ 3 h, ensuite on ajoute 0.2 eq de l'hydroxyde de potassium. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Enfin le mélange est repris dans l'eau puis le précipité formé est essoré, séché et analysé.



Masse molaire : 189,17 g.mol⁻¹(C₉H₇N₃O₂)

Rendement : 50 %

Aspect : Solide jaune

Pf : 154°C

Rf : 0,40 (AcOEt/Hexane) (30/70)

IR ν_{\max} cm⁻¹: 3387,43 (N-H), 3076,28 (C=C)Ar, 1091,68 (C-N), 1614,59 (C=N)

Conclusions :

Dans ce travail, nous avons pu synthétiser des β -chloroacroléïnes en utilisant le réactif de (V-H) à partir d'acétophénone comme produit de départ, et nous avons obtenu de bons résultats de ces dérivés.

A partir des dérivés de β -chloroacroléïnes nous avons enchainé de nouvelles synthèses par deux voies différentes :

1^{ère} voie : cyclisation des dérivés des β -chloroacroléïnes en dérivés thiophéniques, les résultats sont bons.

2^{ème} voie : cyclisation de 3-chloro-3-(3-nitrophényl) acrylaldéhyde en dérivés pyrazoliques, d'après les résultats d'IR nous avons réussi d'obtenir ce dérivé.

ملخص:

المشتقات الحلقية غير المتجانسة لها مكانة مهمة في السنوات الأخيرة نظرا لخصائصها المتنوعة في الكيمياء والأحياء والصيدلة والطب.

منذ اكتشافه في عام 1927، جذب كاشف فيلس ماير-هاك انتباه الكيميائيين العضويين. يعتبر تفاعل فيلس ماير-هاك طريقة فعالة للغاية لإدخال مجموعة الفورمول في العديد من المركبات العطرية المنشطة والعطرية، كما أنها تستخدم في تخليق مجموعة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة. هدفنا الرئيسي في هذه الأطروحة هو تخليق مشتقات الثيوفينيك من الأسيتوفينون باستخدام تفاعل فيلس ماير-هاك الكلمات المفتاحية: فيلس ماير-هاك، تيوفين.

Résumé :

Les dérivés hétérocycliques ont une place importante ces dernières années pour leurs propriétés polyvalentes en chimie, en biologie, en pharmacie et en médecine.

Depuis sa découverte en 1927, le réactif de Vilsmeier-Haack attire l'attention des chimistes organiciens. La réaction de Vilsmeier-Haack est une méthode très efficace pour introduire un groupe formyle dans divers composés aromatiques et aromatiques activés, il est également utilisé dans la synthèse d'une grande variété des composés hétérocyclique.

Notre objectif essentiel dans ce mémoire est la synthèse de dérivés thiophéniques à partir des acétophénonnes en utilisant la réaction de Vilsmeier-Haack.

Mots clé : vilsmeier-haack, thiophène

Abstract:

Heterocyclic derivatives have an important place in recent years for their versatile properties in chemistry, biology, pharmacy and medicine.

Since its discovery in 1927, the vilsmeier-Haack reagent has attracted the attention of organics chemists. The vilsmeier-Haack reaction is very efficient method for introducing a formyl group into various aromatic and activated aromatic compound, it is also used in the synthesis of a wide variety of heterocyclic compounds.

Our main objective in this thesis is the synthesis of theophanic from acetophenones using the Vilsmeier-Haack.

Key words: Vilsmeier-Haack, thiophene.

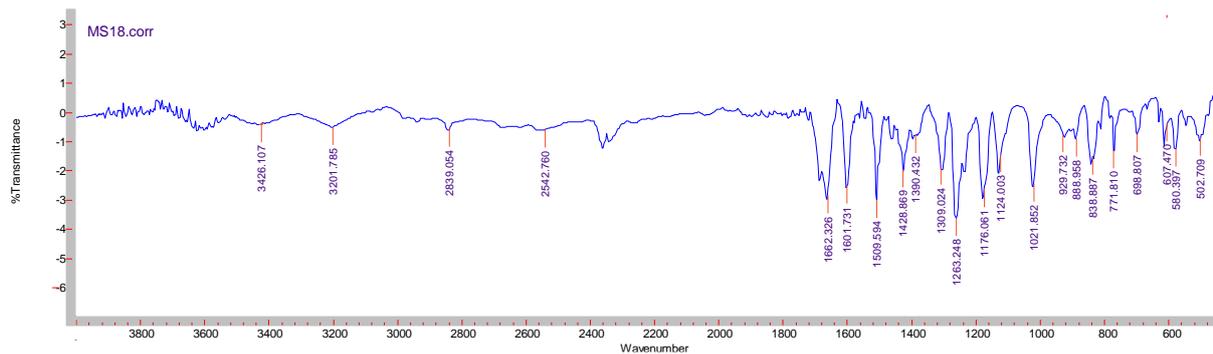
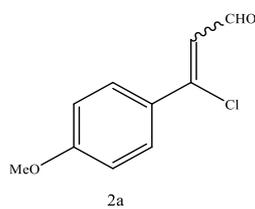
Références :

1. Nawal, D., *Activité antibactérienne et anticorrosion de 1, 2,4-triazole* université de Tlemcen 2017.
2. Ansari, A., A. Ali, and M. Asif, *Biologically active pyrazole derivatives*. New Journal of Chemistry, 2017. **41**(1): p. 16-41.
3. Mohammed, K., *Mémoire : Elaboration et caractérisation d'hétérocycles azotés à cinq chaînons. Etude des propriétés antimicrobiennes*. université d'Oran Es-Sénia, 2011.
4. Begouin, A., *Thèse de doctorat: Réalisation de couplages pallado-catalysés en série thiophénique. Synthèse de composés biologiquement actifs*. UNIVERSITE DE METZ 2007.
5. EL-GAZZAR, A.-R., H.A. HUSSEIN, and H.N. HAFEZ, *Sinteza i protuupalno, analgetsko i ulcerogeno djelovanje derivata tieno [2, 3-d] pirimidina*. Acta Pharmaceutica, 2007. **57**(4): p. 395-411.
6. Puterová, Z.K., A.; Végh, D, *Arkivoc*, 2010. **1**: p. e246.
7. Wang, Z., et al., *Design, synthesis, and antiviral evaluation of novel hydrazone-substituted thiophene [3, 2-d] pyrimidine derivatives as potent human immunodeficiency virus-1 inhibitors*. Chemical Biology & Drug Design, 2018. **92**(6): p. 2009-2021.
8. Vilsmeier, A. and A. Haack, *Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series), 1927. **60**(1): p. 119-122.
9. Su, W., et al., *Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents*. Organic Preparations and Procedures International, 2010. **42**(6): p. 503-555.
10. Weng, Y.Y., et al., *A novel and convenient synthesis of thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-7-ones and pyrido [1, 2-a] pyrimidin-2-ones using Vilsmeier reagent*. Chinese Chemical Letters, 2012. **23**(8): p. 911-914.
11. Meth-Cohn, O. and M. Ashton, *Regioselective electrophilic formylation—3-substituted thiophenes as a case study*. Tetrahedron Letters, 2000. **41**(15): p. 2749-2752.
12. Seballos-Resendiz, A., et al., *Synthesis and Crystal Structures of Stable 4-Aryl-2-(trichloromethyl)-1, 3-diaza-1, 3-butadienes*. Synthesis, 2016. **48**(14): p. 2205-2212.
13. Kirsch, G., *Synthèse, structure et réactivité de systèmes hétérocycliques à noyau thiophénique et sélénophénique et tellurophénique*. 1985, Université Paul Verlaine-Metz.
14. Nandhakumar, R., et al., *Synthesis, antimicrobial activities and cytogenetic studies of newer diazepino quinoline derivatives via Vilsmeier–Haack reaction*. European journal of medicinal chemistry, 2007. **42**(8): p. 1128-1136.
15. Marson, C.M. and P.R. Giles, *Synthesis using Vilsmeier reagents*. 2018: CRC Press.
16. Meth-Cohn, O. and S.P. Stanforth, *The vilsmeier–haack reaction*. 1991.
17. Popov, A.V., et al., *Synthesis of poly-functionalized pyrazoles under Vilsmeier-Haack reaction conditions*. Organic Chemistry, 2019(part v): p. 0-0.
18. Warashina, T., et al., *Regioselective formylation of pyrrole-2-carboxylate: Crystalline Vilsmeier reagent vs dichloromethyl alkyl ether*. Organic Process Research & Development, 2018. **23**(4): p. 614-618.
19. Kasmi-Mir, S., et al., *Synthesis of Thiazolinethione-5-Carbaldehydes by Vilsmeier-Haack formylation and transformation into Imines Chromophores*. International Journal of ChemTech Research, 2018. **11**(03): p. 183-191.

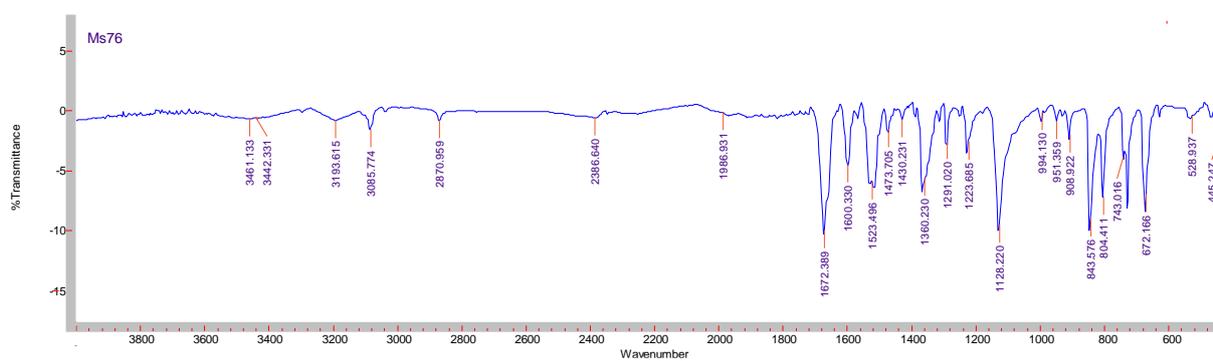
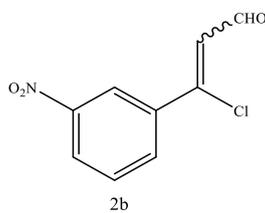
20. Farat, O.K., et al., *The Vilsmeier–Haack formylation of 2, 3-dihydro-4H-1, 3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1, 2-dihydro-4H-3, 1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines*. Tetrahedron, 2015. **71**(34): p. 5554-5561.
21. Tsuji, T. and K. Takenaka, *Temperature-dependent reaction of 1, 4, 6-triaminopyrimidine-2 (1H)-thiones with vilsmeier reagent. formation of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidin-5 (6H)-ones*. Journal of heterocyclic chemistry, 1990. **27**(4): p. 851-854.
22. Bouanane, Z., et al., *A NEW SOLVENT FOR THE REACTION OF CHLORINATION OF HYDROXYQUINOXALINE DERIVATIVES WITH VILSMEIER REAGENT*. Rev. Roum. Chim, 2017. **62**(12): p. 903-906.
23. Meesala, R. and R. Nagarajan, *Synthesis of new diheteroarylcarbazoles: a facile and simple route of 3, 6-di (pyrazol-4-yl) carbazoles*. Tetrahedron letters, 2006. **47**(43): p. 7557-7561.
24. Mphahlele, M.J. and M.M. Mmonwa, *Vilsmeier–Haack reaction of 7-acetyl-2-arylindoles: a convenient method for the synthesis of 6-oxo-6 H-pyrrolo [3, 2, 1-ij] quinoline-1, 5-dicarbaldehydes*. Organic & Biomolecular Chemistry, 2019. **17**(8): p. 2204-2211.
25. Zaman, A.-u., et al., *A novel synthetic approach for the synthesis of pyrano [3, 2-c] quinolone-3carbaldehydes by using modified Vilsmeier Haack reaction, as potent antimicrobial agents*. Journal of Molecular Structure, 2019. **1180**: p. 227-236.
26. Singh, R.M., et al., *An alternative synthesis of pyrimido [4, 5-b] quinoline-4-ones via metal-free amination in water and Vilsmeier–Haack cyclization*. Tetrahedron, 2012. **68**(50): p. 10318-10325.
27. Ofitserova, E., et al., *Vilsmeier–Haack formylation of ethyl [(4, 6-dihydroxypyrimidin-2-yl) sulfanyl] acetate*. Russian Journal of Organic Chemistry, 2016. **52**(9): p. 1374-1376.
28. Trofimov, A., H. Köppel, and J. Schirmer, *Vibronic structure of the valence π -photoelectron bands in furan, pyrrole, and thiophene*. The Journal of chemical physics, 1998. **109**(3): p. 1025-1040.
29. Shah, R. and P.K. Verma, *Therapeutic importance of synthetic thiophene*. Chemistry Central Journal, 2018. **12**(1): p. 1-22.
30. Fricero, P., et al., *Synthesis of bifunctional thiophenes via fiesselmann condensation of ynone trifluoroborate salts*. Organic letters, 2018. **20**(1): p. 198-200.
31. Wang, Z., et al., *One-Pot Synthesis of 2, 3, 5-Trisubstituted Thiophenes through Three-Component Assembly of Arylacetaldehydes, Elemental Sulfur, and 1, 3-Dicarbonyls*. Advanced Synthesis & Catalysis, 2018. **360**(4): p. 796-800.
32. Bannani, F.E., et al., *Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line*. Bioorganic Chemistry, 2020. **97**: p. 103470.
33. Yadav, A., et al., *Anti-oxidant and anti-microbial activities of pyrazolyl-benzothiazole derivatives using Vilsmeier-Haack reaction*. Rayazan J. Chem, 2012. **5**: p. 117-120.
34. Wen, J., et al., *A simple and efficient synthesis of pyrazoles in water*. Tetrahedron, 2011. **67**(49): p. 9618-9621.
35. Bhat, B., et al., *Synthesis of 3, 5-diphenyl-1 H-pyrazoles*. Synthetic Communications, 2005. **35**(8): p. 1135-1142.

ANNEXES

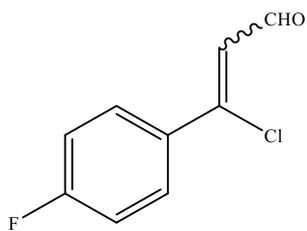
Spectres Infra-Rouge



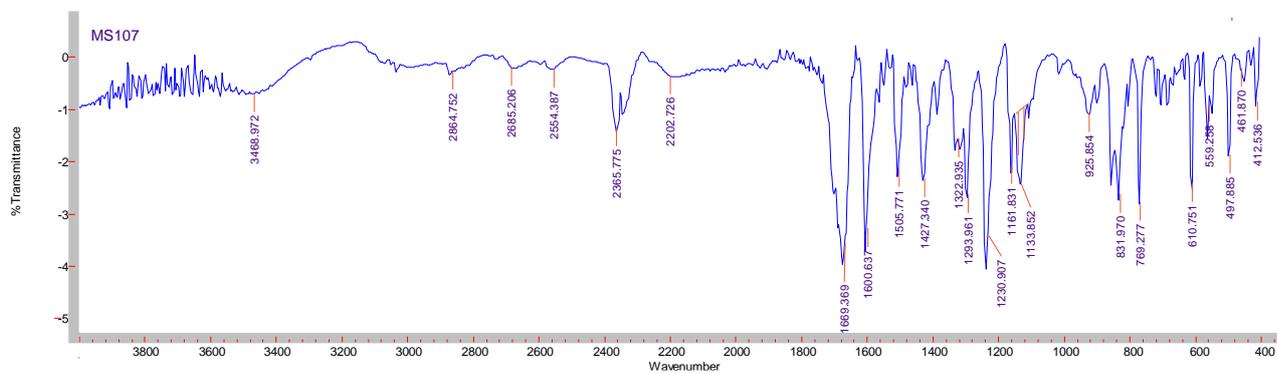
Composé (2a)



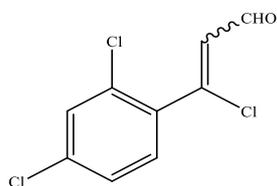
Composé (2b)



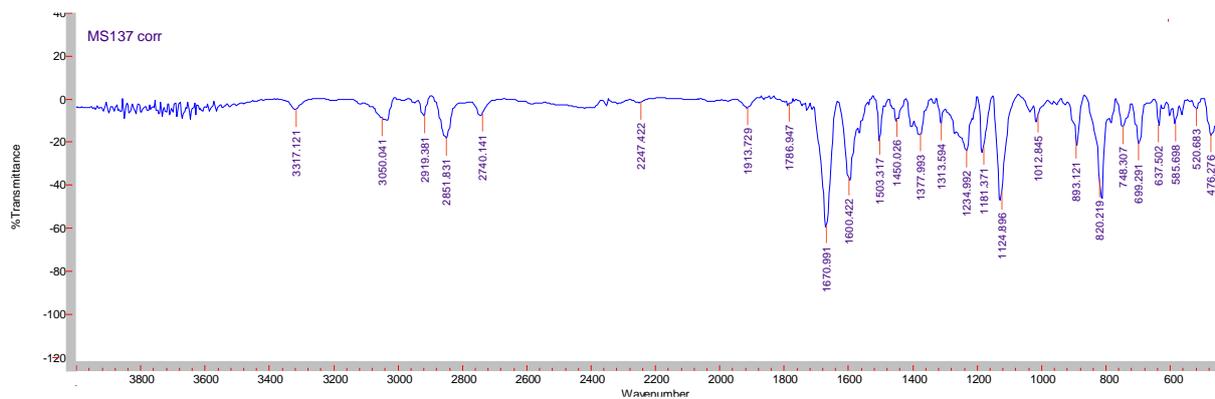
2c



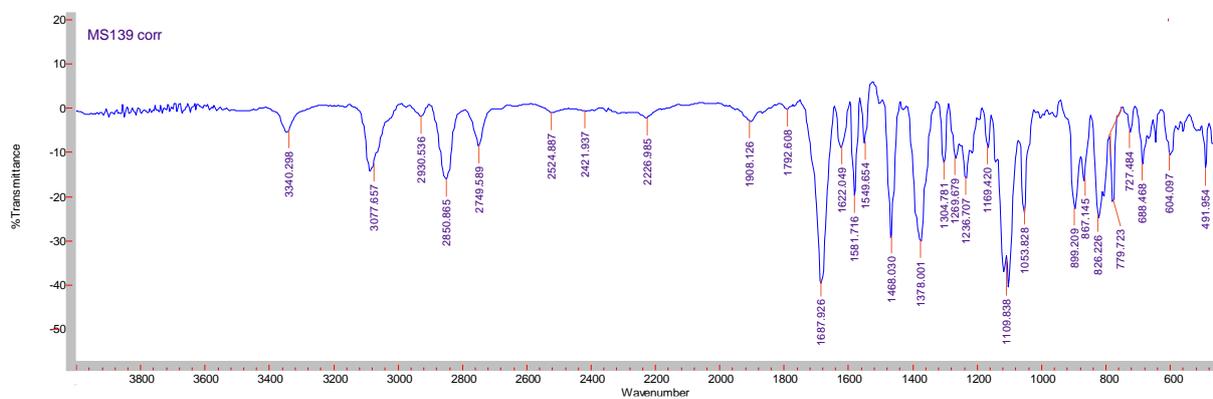
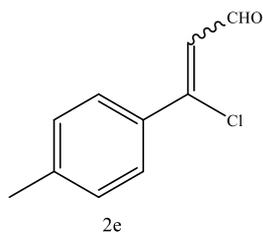
Composé (2c)



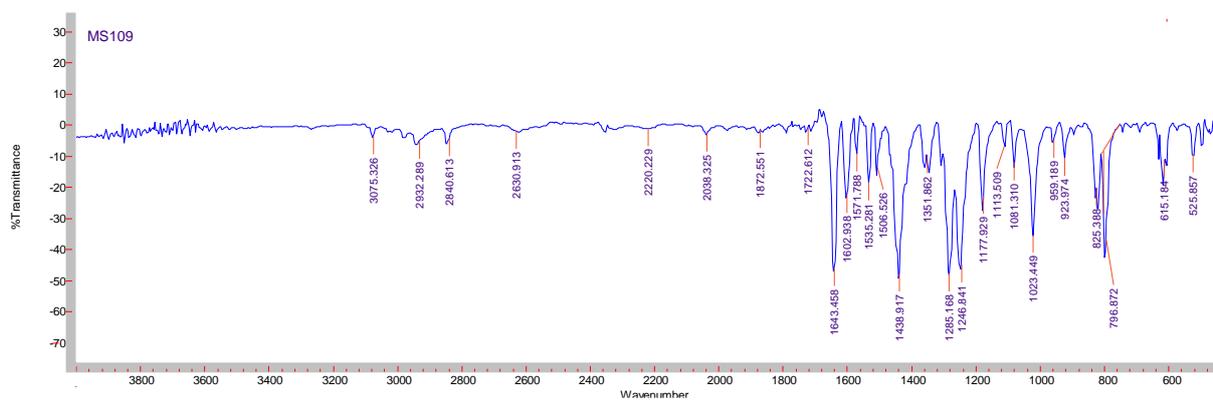
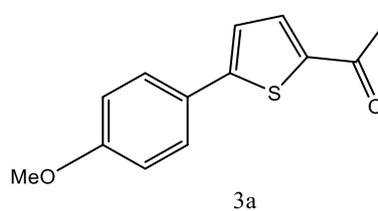
2d



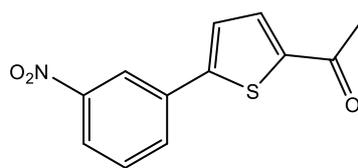
Composé (2d)



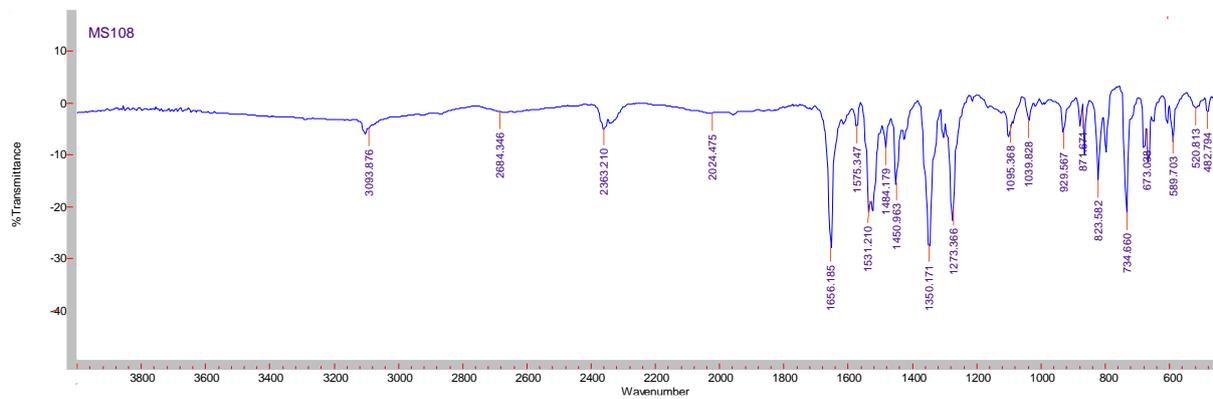
Composé (2e)



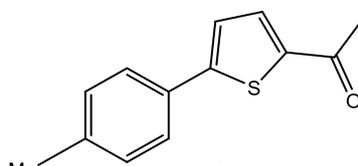
Composé (3a)



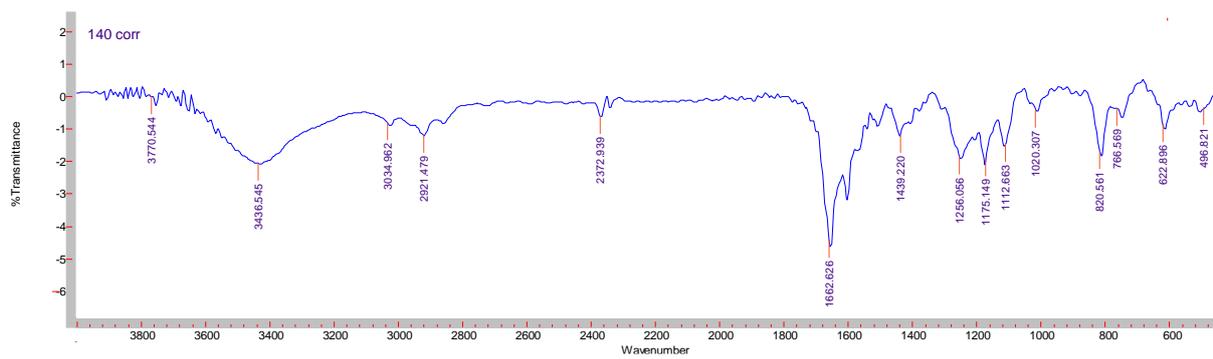
3b



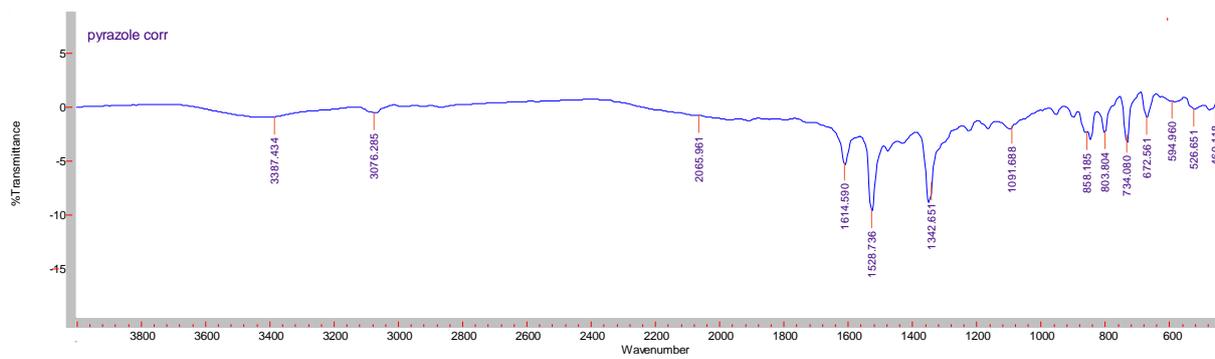
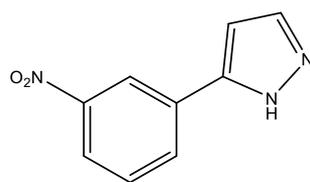
Composé (3b)



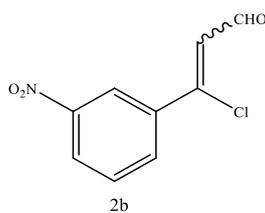
3e



Composé (3e)

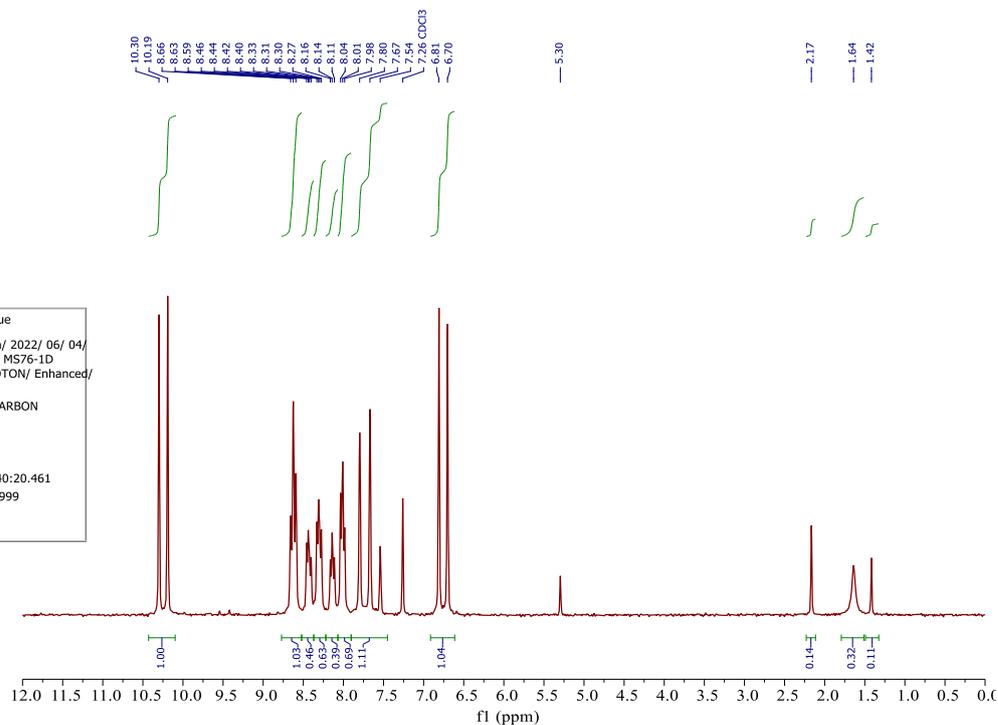
**Composé (4)**

Spectres RMN :



1D-1H- "PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 144019-Missoum MS76-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS76
5 Number of Scans	38
6 Acquisition Date	2022-06-04T14:40:20.461
7 Total acquisition time	0.3799999999999999 (min)
8 Nucleus	1H

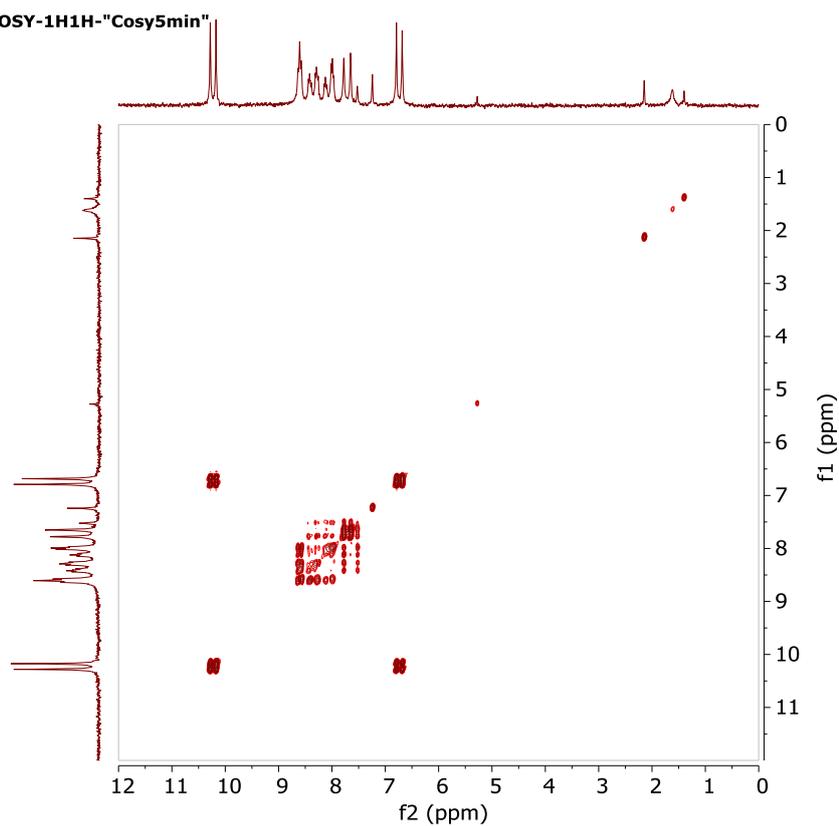


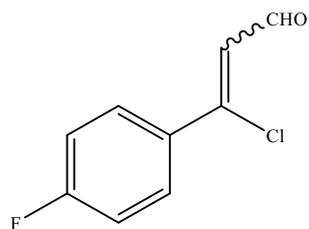
Composé (2b)



COSY-1H1H-"Cosy5min"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 145024-Missoum MS76-COSY 2D-COSY 2D/ data.2d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS76
5 Number of Scans1	
6 Acquisition Date	2022-06-04T14:50:40.317
7 Total acquisition time (min)	4.54
8 Spectrometer Frequency	(61.82, 61.82)
9 Spectral Width	(2000.0, 1000.0)
10 Lowest Frequency	(-629.0, -129.0)
11 Nucleus	(1H, 1H)
12 Acquired Size	(256, 1024)
13 Spectral Size	(1024, 1024)

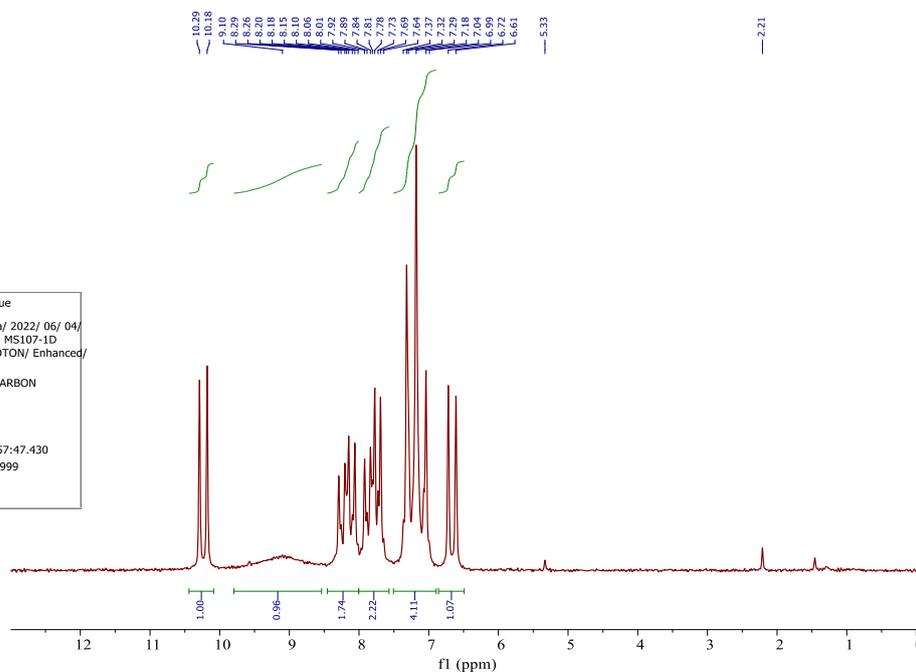
**Composé (2b)**



2c

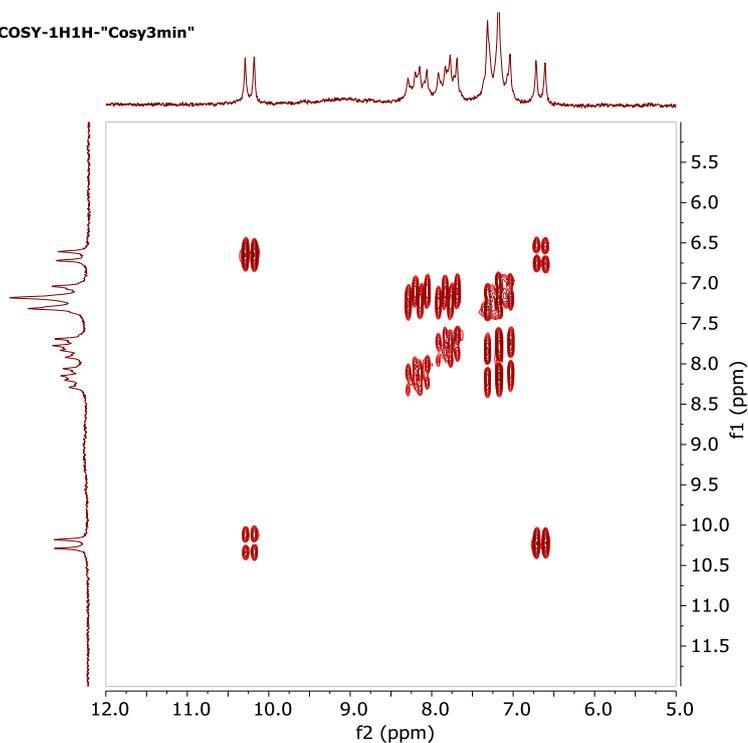
1D-1H-"PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 145746-Missoum MS107-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS107
5 Number of Scans	40
6 Acquisition Date	2022-06-04T14:57:47.430
7 Total acquisition time	9.879999999999999 (min)
8 Nucleus	¹ H

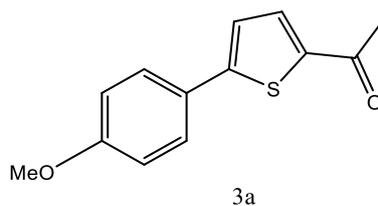


COSY-1H1H-"Cosy3min"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 150820-Missoum MS107-COSY 2D-COSY 2D/ data.2d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS107
5 Number of Scans	1
6 Acquisition Date	2022-06-04T15:08:35.634
7 Total acquisition time	2.409999999999997 (min)
8 Spectrometer Frequency	(61.82, 61.82)
9 Spectral Width	(2000.0, 1000.0)
10 Lowest Frequency	(-629.0, -129.0)
11 Nucleus	(¹ H, ¹ H)
12 Acquired Size	(128, 1024)
13 Spectral Size	(1024, 1024)

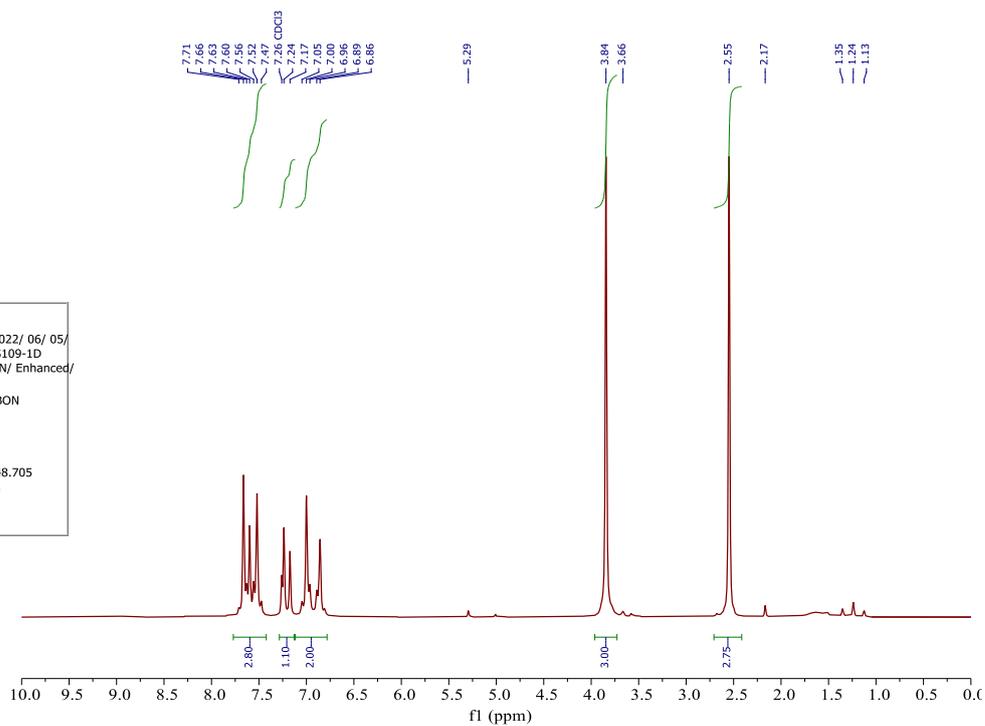


Composé (2c)

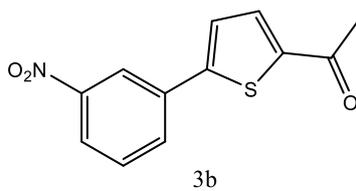


1D-1H-"PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 05/ 094147-Missoum MS109-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS109
5 Number of Scans	40
6 Acquisition Date	2022-06-05T09:41:48.705
7 Total acquisition time (min)	9.879999999999999
8 Nucleus	¹ H

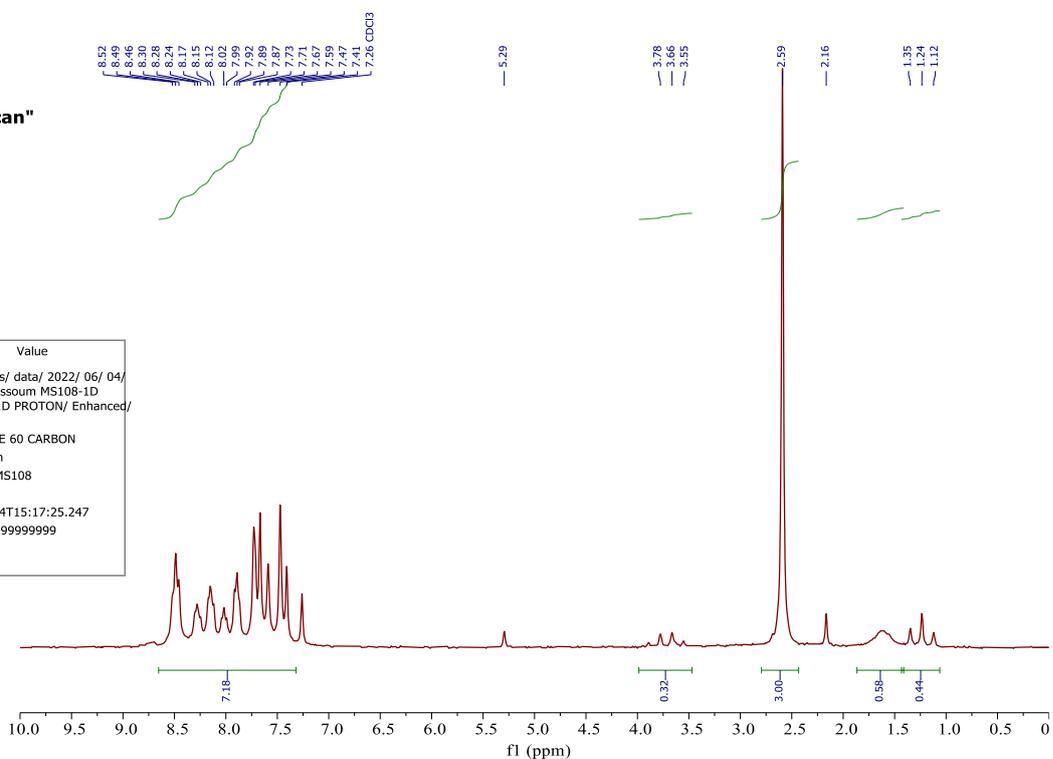


Composé (3a)



1D-1H-"PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 151724-Missoum MS108-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Missoum MS108
5 Number of Scans	40
6 Acquisition Date	2022-06-04T15:17:25.247
7 Total acquisition time	9.879999999999999 (min)
8 Nucleus	¹ H



Composé (3b)