



UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE
Faculté des Sciences et Techniques
Béni-Mellal



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé (RNES)

THÈSE

Présentée par

Soufiane AKHRAMEZ

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique et Analytique

**Élaboration et évaluation des activités biologiques de nouveaux
composés pyrazoliques, pyrazolopyridiniques et
pyrazolopyrimidiniques, diversement fonctionnalisés.**

Soutenue publiquement le **12 Mai 2018** devant la Commission d'Examen :

E.M. RAKIB	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Président
M. AKSSIRA	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia, Maroc	Rapporteur
M. EL HADDAD	Professeur, Faculté Polydisciplinaire Safi, Maroc	Rapporteur
M. CHIGR	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Rapporteur
A. AUHMANI	Professeur, Faculté des Sciences Semlalia- Marrakech, Maroc	Examineur
M. KHOULI	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Co-Directeur de thèse
A. HAFID	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Directeur de thèse

A mes parents, qui sont toujours là pour moi...

A mes sœurs, Btissam et Meryem

A ma chère grand-mère, qui m'a toujours soutenu et qui m'a facilité grandement la vie...

JE LEUR DEDIE CE TRAVAIL.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, sous la direction des professeurs Abderrafia HAFID et Mostafa KHOUILI. Je tiens à leur adresser mes remerciements pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe de recherche (Equipe de Chimie Organique et Organométallique Appliquées).

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Abderrafia HAFID pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ces années de thèse. J'aimerais aussi le remercier pour l'intérêt qu'il a apporté à mes travaux et aussi pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessés de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Mes vifs remerciements s'adressent au Professeur Mostafa KHOUILI qui sans lui ce travail n'aurait pas abouti. Il m'est difficile d'exprimer toute ma reconnaissance pour son permanent soutien, sa patience et surtout sa confiance dont il a toujours témoignée. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Je tiens à exprimer ma gratitude aux membres de jury pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.

J'associe à ses remerciements Professeur Maria Dolors PUJOL, Madame Salha HAMRI, Monsieur Abdelilah CHTAINI et Madame Houda AYAD avec qui j'ai eu une fructueuse et amicale collaboration et qui sont toujours présents pour un coup de main. Qu'ils acceptent le témoignage de toute ma sympathie.

Enfin, je ne saurais oublier toutes les personnes avec qui j'ai partagé ces années de thèse au laboratoire de chimie organique et analytique: Hicham FADILI, Mustapha DIB, Amina AMLIL, Jamila ZAITER, Jamila BOUALI, Hanane ACHIBAT, Hasna YASSINE, Asmae OUMASSAOUD, qui m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique.

Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma famille pour son soutien inconditionnel et indéfectible durant ces 6 années de thèse.

RESUME

Ce travail a pour thème principal l'élaboration de nouveaux composés pyrazoliques, pyrazolopyridiniques et pyrazolopyrimidiniques, diversement fonctionnalisés et susceptibles de présenter certaines activités biologiques et/ou pharmacologiques.

La première partie de ce mémoire est consacrée à la synthèse des dérivés pyrazolopyrimidiniques substitués par des groupements aromatiques, *via* une procédure « one pot » par la cyclocondensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole avec différents aldéhydes et l'urée ou thiourée. Les activités antioxydante et antibactérienne des composés synthétisés ont été testées.

Dans la deuxième partie, une nouvelle stratégie de synthèse des dérivés pyrazolopyridiniques et des prazolo-tétracétones, différemment substitués, a été décrite à partir de dicéto-*N*-phénylpyrazole et différents aldhydes par des réactions multicomposants de Hantzsch et de Knoevenagel. L'activité antioxydante de certains pyrazolo-tétracétones élaborés a été évaluée. La synthèse des pyrazolo-énaminones, des bipyrazoles, des pyrazolo-pyridines et des spiropyrazoles par des réactions de condensation ainsi que l'évaluation de leurs activités antioxydante et antibactérienne font l'objet de la dernière partie de ce travail.

Mots clés :

Pyrazoles, Dihydropyrimidines, « one-pot », Pyrazolopyrimidines, Pyrazolopyridines, Dihyropyridines, Réactions Multicomposants, Pyrazolo-tétracétones, Pyrazolo-énaminones, spiro-pyrazoles, antioxydants.

ABSTRACT

The objectif of this work is the development of new pyrazole, pyrazolopyridine and pyrazolopyrimidine compounds, variously functionalized and susceptible to have certain biological and / or pharmacological activities.

The first part of this thesis is devoted to the synthesis of aromatic-substituted pyrazolopyrimidine derivatives *via* a Biginelli one-pot procedure by cyclocondensation of diketo-*N*-phenylpyrazol with different aldehydes and urea or thiourea. The antioxidant, antibacterial and anticancer activities were tested for the synthesized compounds.

In the second part, a new strategy for the synthesis of the pyrazolopyridine derivatives and prazolotetacetones has been described from diketo-*N*-phenylpyrazole and various aldehydes by multicomponent reactions of Hantzsch and Knoevenagel. The antioxidant activity of some pyrazolo-tetracetones was evaluated.

The last part of this work is the synthesis of pyrazolo-enaminones, bipyrazoles, pyrazolopyridines and spiropyrazoles by condensation reactions as well as the evaluation of their antioxidant and antibacterial activities.

Keywords:

Pyrazoles, Dihydropyrimidines, "one pot", Pyrazolopyrimidines, Pyrazolopyridines, Dihyropyridines, Multicomponent Reactions, Pyrazolo-tetracetones, spiro-pyrazoles, pyrazolo-enaminones, anti-oxydant.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I :	4
SYNTHESE DES DERIVES DE 3,4-DIHYDRO-PYRIMIDINONES	4
Chapitre I :	5
Rappels bibliographiques sur la synthèse et l'activité biologique des 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones	5
I. Introduction	6
II. Différentes stratégies de synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1<i>H</i>)-ones	6
II.1. Stratégie classique de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones	6
II.2. Différentes méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones	7
II.3. Synthèse alternative des DHPMs sans utilisation de la réaction de Biginelli.....	9
II.4. Synthèses des DHPM catalysées par différents catalyseurs	10
III. L'activité biologique des 3,4-dihydropyrimidinones	13
III.1. Analogues naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinique	13
III.2. Activité anti-inflammatoire	14
III.3. Activité anti-VIH.....	15
III.4. Activité antifongique	17
III.5. Activité antibactérienne.....	18
III.6. Activité antioxydante	19
IV. Réactivité des dihydropyrimidines (DHPM)	20
IV.1. Réaction de conversion	20
IV.2. Réaction d'oxydation	21
IV.3. Réactions d'alkylation.....	21
IV.4. Réaction de déshydrogénation	22
V. Conclusion	23
Références bibliographiques	24
Chapitre II :	26
Synthèse et évaluation biologique de nouveaux 3,4-dihydro-pyrimidines.....	26
I. Introduction	27
II. Synthèse du composé clé de départ la dicéto-<i>N</i>- arylpyrazole	27
II.1. Synthèse de dicéto- <i>N</i> -phénylpyrazole	27
II.2. Synthèse de nouveaux dioxo-alkyl-pyrazoles.....	29
III. Synthèse de nouveaux dérivés de 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1<i>H</i>-pyrazole-4-carbonyldihydropyrimidines	30

III.1. Choix du catalyseur	30
III.2. Irradiations micro-ondes.....	32
III.3. Choix du solvant.....	32
III.4. Optimisation de la réaction de Biginelli	33
III.5. Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par l'APTS.....	35
III.6. Mécanisme réactionnel.....	40
III.7. Analyse spectroscopique	41
IV. Conclusion	41
Chapitre III :	43
Evaluation pharmacologique des dérivés de 3,4-dihydro-pyrimidinones	43
I. Introduction	44
II. Activité antioxydante	44
II.1. Définition d'un antioxydant.....	44
II.2. Méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant	44
II.2.1. Test DPPH	45
II.2.2. Méthode de TBARS	45
III. Activité antibactérienne	46
III.1. Définition	46
III.2. Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne	46
III.2.1. Evaluation de l'activité antibactérienne	47
III.2.2. Méthode de l'aromatogramme	47
III.2.3. Méthode de diffusion sur milieu gélosé en puits.....	47
III.3. Evaluation de CMI	47
IV. Étude biologique	48
IV.1. Evaluation de l'activité antioxydante.....	48
IV.2. Evaluation de l'activité antibactérienne	50
IV.2-1. Les souches testées	50
IV.2-2. Préparation des suspensions bactériennes.....	51
IV.2-3. Tests de l'activité antibactérienne.....	51
PARTIE II :	55
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES ET DE PYRAZOLO- TETRACÉTONES	55
Chapitre I :	56
Rappels bibliographiques sur la synthèse de nouveaux dérivés de 1,4-dihydropyridines et de pyrazolo- tétracétones.....	56

I. Etude bibliographique sur la synthèse, la réactivité et l'intérêt biologique des dérivés de 1,4-dihydropyridines	57
I.1. Introduction.....	57
I.2. Méthodes de synthèse des 1,4-DHP	58
I.2.1. Synthèse Originale de Hantzsch.....	58
I.2.2. Autres méthodes de synthèse améliorées	58
I.3. La réactivité des 1,4-DHP	61
I.3.1. Réaction d'oxydation	61
I.3.2. Réaction de réduction.....	61
I.3.3. Alkylation des dihydropyridines	62
I.4. Intérêts biologiques des 1,4-dihydropyridines	62
I.4.1. Activité antioxydante	63
I.4.2. Maladie d'Alzheimer	63
II. Rappels bibliographiques sur la condensation des 1,3-dicétones avec les aldéhydes – condensation de Knoevenagel.....	64
II.1. Introduction	64
II.2. Etat de l'art de la réaction Knoevenagel.....	65
II.3. Les nouvelles synthèses par la condensation de Knoevenagel	66
II.3.1. Structures organométalliques fonctionnalisées par une amine	66
II.3.2. Condensation des aldéhydes et de composés 1,3-dicarbonylés	66
II.3.3. Cyclisation multicomposante catalysée par l'acétate de sodium.....	67
II.3.4. Condensation de Knoevenagel dans PEG-400	67
II.3.5. Condensation de thiazolidine-2,4-dione avec les aldéhydes.....	68
II.4. Synthèse et activité biologique des tétracétones.....	68
II.4.1. Synthèse des tétracétones dans l'eau sans catalyseur	68
II.4.2. La synthèse des tétracétones et des xanthènes en présence de catalyseur	69
II.4.3. Evaluation de tétracétones et de xanthène-diones en tant qu'inhibiteurs.....	70
ou activateurs de la tyrosinase	70
II.4.4. Synthèse et évaluation biologique des nouvelles indole-xanthène-diones	70
II.4.5. Synthèse chimio-sélective des tétracétones dans l'hexafluoro-2- propanol.....	71
II.4.6. <i>Tétra</i> -cétones comme inhibiteurs de la lipoxygénase et antioxydants.....	71
II.5. Avancées récentes de la condensation de Knoevenagel au moyen de la sonochimie.....	72
II.5.1. Synthèse par condensation de Knoevenagel des coumarin-3-.....	72
carboxyliques et l'acide cinnamique	72
II.5.2. Synthèse dans l'eau sous irradiation ultrasonore des tétracétones	72
Références bibliographiques :	74

CHAPITRE II :	77
Elaboration de Nouveaux dérivés de 1,4-dihydropyridines et de pyrazolo-tétracétones	77
I- Synthèse de nouvelles structures pyrazolo-1,4-dihydropyridiniques par la réaction de Hantzsch	78
I.1. Introduction	78
I.2. Synthèse des nouvelles pyrazolo-1,4-dihydropyridines	78
I.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles	78
I.2.2. Généralisation de la réaction	80
I.2.3. Etude du mécanisme réactionnel	82
I.3. Etude spectrale	84
I.4. Conclusion	86
II- Synthèse des pyrazolo-tétracétones par la condensation de Knoevenagel	87
II.1. Introduction	87
II.2. Synthèse des pyrazolo-tétracétones	87
II.2.1. Réaction catalysée par la triéthylamine	87
II.2.2. Réaction catalysée par une base de Lewis (NH ₃)	88
II.2.3. Réaction catalysée par Mg /Al-HDL	88
II.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles	90
II.2.5. Généralisation de la réaction	93
II.3. Conclusion	96
PARTIE III :	97
SYNTHÈSE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DES ENAMINONES, BIPYRAZOLES ET BIPYRAZOLO-PYRIDINE	97
Chapitre I :	98
Etude bibliographique sur les énaminones, les bipyrazoles et les bipyrazolopyridines.	98
I. Introduction	99
II. Rappels bibliographiques sur la synthèse et l'activité biologique des β-dicétones/β-cétoesters avec les amines primaires	99
II.1. Synthèses des β -énaminones	99
II.1.1. Synthèses catalysées par des nanoparticules de Cuivre	99
II.1.2. Synthèses catalysées par l'iode	99
II.1.3. Synthèses catalysées par la silice	100
II.2. Synthèse d'arylaminopyrazoline et pyranopyrazole	101
II.3. Synthèse de nouvelles pyrazolo-oxazin-2-one N-substituées	101
III. Intérêt biologique	102
IV. La réactivité chimique des énaminones	103

IV.1. Préparation et réactivité de 3-anilinoénones avec une variété de nucléophiles.....	103
IV.2. Réactivité des énamines avec des composés halogénés	104
V. Synthèse et évaluation biologique de quelques nouveaux pyrazoles et bipyrazoles polysubstitués.....	105
V.1. Synthèse de 5-méthyl-1H-pyrazol dans l'eau par une réaction « two-pot » à quatre composants	105
V.2. Synthèse de pyrazolyl-2-pyrazolines et leur oxydation en bis (pyrazoles)	105
V.3. Synthèse de nouveaux bipyrazoles par bromation.....	106
VI. Synthèse de certains nouveaux dérivés de la pyrazolo-pyridine.....	106
VI.1. Synthèse catalysée par l'acide silicique des pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridines	106
VI.2. Synthèse de dérivés de pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridine par ultrasons et leur application comme inhibiteur de corrosion.....	107
VII. Conclusion.....	108
Chapitre II :	109
Synthèse et évaluation biologique des pyrazolo-énaminones, des bipyrazoles et pyrazolopyridines .	109
I. Introduction.....	110
II. Synthèse des pyrazolo-énaminones.....	110
II.1. Synthèse de (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(aryl-amino)but-2-én-1-one 57-70	110
II.2. Étude spectrale du dérivé (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-((3-bromophényl)amino)but-2-én-1-one 57	112
II.3. Généralisation de la réaction	113
II.4. Mécanisme réactionnel	115
III. Synthèse des 3,4'-bipyrazol-5'-ols	116
III.1. Optimisation de la réaction.....	116
III.2. Étude spectrale	117
III.3. Généralisation de la réaction	118
IV. Nouvelles synthèses des pyrazolopyridines.....	120
IV.1. Synthèse de 4-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridine-3,6(3 <i>aH</i> ,7 <i>H</i>)-dione	120
IV.2. Optimisation de la réaction	121
IV.3. Généralisation de la réaction	122
IV.4. Synthèse de 4-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-6-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-3(3 <i>aH</i>)-one	123
V. Nouvelle synthèse des dérivés de pyrazolo-diazocine-diones.....	125
V.1. Différents essais pour la synthèse des dérivés de pyrazolo-diazocine-diones.....	125
VI. Evaluation de l'activité antibactérienne et antioxydante des pyrazolo-énaminones, bipyrazoles et bipyrazolo-pyridines.....	130

VI.1. Test d'activité antibactérienne	130
VI.2. Résultats	131
VI.3. Test de l'activité antioxydante	133
Références bibliographiques	135
CONCLUSION GENERALE	137
PARTIE EXPERIMENTALE	141
METHODES GENERALES	142

Liste des abréviations

AMC : Amoxicilline	MP : Maladie de Parkinson
APTS : Acide para-toluène sulfonique	MPP⁺ : Ion 1-Méthyl-4-Phenylpyridinium
ATP : Adénosine-Triphosphate	MTT : Bromure de 3-(4,5-diméthyl-Thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl Tetrazolium.
BrDU : Bromo-désoxyuridine	NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
C : Chloramphénicol	NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium
CAN : Nitrate de Cérium et d'aluminium	NaOH : Hydroxyde de sodium
Cat : Catalyseur	NBS : N-Bromosuccinimide
CH₂Cl₂ : Chlorure de méthylène	NH₄OAc : Acétate d'ammonium
CMI : Concentration minimale inhibitrice	NIS : N-Iodosuccinimide
CML : Cellules musculaires lisses	NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
CN : Céfalexine	OCT : Ornithyl-carbamyl-transférase
COX-2 : Cyclo-Oxygénase-2	PA-SMC : cellules musculaires lisses d'artère pulmonaire
CsCl₃-7H₂O : Chlorure de césium hydraté	PBS : tampon phosphate salin ou phosphate buffered saline
CS₂CO₃ : Carbonate de césium	PDE4 : Phosphodiesterase type 4
DA : Dopamine	PF : Point de fusion
DBH : Dibromo-diméthylhydantoïne	Rdt : Rendement
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ene	ROS : Reactive Oxygen Species ou Espèces Réactives de L'oxygène
DHPs : Dihydropyridines	RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires
DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium	SH-SY5Y : Cellules de Neuroblastome Humain
DMF : Le N, N-Diméthylformamide	SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
DMSO : Diméthylsulfoxyde	SN : Substance Noire
éq : Equivalent	SOD : Superoxyde Dismutase
EORS : Espèces Oxygénées Réactives	SVF : Sérum de veau fœtal
Fas-L : Acide Gras Synthase Ligand	T.A. : Température ambiante
GBA : Glucocérébroside	TBAF : Fluorure de <i>tétra-n</i> -butylammonium
GSK-3 : Glycogen Synthase Kinase-3	TBHP : Hydroperoxyde De Tert-Butyle
HCl : Acide chlorhydrique	TBHQ : <i>Tert</i> -Butylhydroquinone
H₂SO₄ : Acide sulfurique	TCG : Tétrachloro- <i>p</i> -benzoquinone
I₂ : Diiode	TE : Tétracycline
IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50%	TEA : Triéthylamine
IgG : Immunoglobuline G	TNF-A : Tumor Necrosis Factor-Alpha
InCl₃ : Chlorure d'indium	TRAIL : Tumor-Necrosis-Factor Related Apoptosis Inducing Ligand
K₂CO₃ : Carbonate de potassium	UCH-L1 : Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1.
KOH : Hydroxyde de potassium	UPS : Ubiquitine-Protéasome
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien	HDL : Hydroxydes Doubles Lamellaires
LRRK-2 : Leucine Répétition Kinase 2	
MAO : Monoamine Oxidase	
MCM-41-SO₃H : Mobil Composition of Matter No. 41 anchored sulfonic acid	
MCRs : Les réactions multicomposants	
MeCN : Acétonitrile	
MeOH : Méthanol	
Mg(ClO₄)₂ : Perchlorate de magnésium	
MOMP : Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization.	

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La beauté de la science repose principalement sur la modestie des moyens mobilisés. En mathématiques, les plus belles démonstrations sont toujours les plus simples. Il en va de même pour la chimie organique, où l'élégance est toujours associée à la notion de simplicité. Cela en fait une science artistique parce que ses objets d'étude et les outils auxquels elle fait appel lui donnent une esthétique et ouvrent la voie à une capacité toujours croissante dans le domaine de l'innovation.

À l'aube du XXI^e siècle, les molécules organiques développées industriellement, ou susceptibles de présenter une application potentielle, sont de plus en plus complexes. Leur utilisation dans des domaines variés implique le développement de nouvelles méthodologies de synthèse rapides et efficaces. L'une des solutions à ce défi réside dans l'utilisation des réactions multicomposants (RMCs) et des réactions de condensations catalysées par des bases fortes.

En effet, depuis une vingtaine d'années, l'utilisation de tels complexes comme catalyseurs en synthèse organique connaît un développement croissant.

Dans cette optique, notre laboratoire développe des méthodes récentes de synthèse des hétérocycles s'appuyant sur les réactions multicomposants (RMCs), et l'utilisation de nouveaux catalyseurs préalablement préparés par notre équipe, avec un objectif, à savoir l'élaboration des nouveaux squelettes polyfonctionnalisés susceptibles de posséder des activités biologiques et/ou pharmacologiques.

L'essentiel de mon travail de thèse s'inscrit dans ce cadre, avec comme cible principale l'utilisation des réactions multicomposants et des réactions de condensation, ainsi que le développement de nouvelles méthodes de synthèse de composés hétérocycliques basées sur le dicéto-*N*-phényl-pyrazole.

La réaction de Hantzsch comme celle de Biginelli ont montré leur intérêt, car aujourd'hui, les composés issus de ces réactions ayant les noyaux 1,4-dihydropyridine (DHP) ou 3,4-dihydropyrimidine (DHPM) fournissent une large famille de composés biologiquement actifs,¹ représentant l'une des chimio-types les plus importantes dans la découverte récente des médicaments.² Comme ces réactions ont été largement utilisées

pour construire diverses chimiothèques de molécules pouvant avoir des activités pharmacologiques, elles ont également attiré une attention croissante pour améliorer les rendements et faciliter les conditions opératoires.

Le manuscrit proposé se divise en trois parties distinctes:

La première partie est divisée en deux chapitres : le premier chapitre consiste en une mise au point bibliographique. Après avoir introduit les différentes modifications apportées ces dernières années, en insistant sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones ainsi que leur réactivité, nous décrirons par la suite leurs activités biologiques et pharmacologiques.

Le deuxième chapitre, sera consacré à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (DHPMs) selon la réaction monotope « *one pot* » de Biginelli. Nous avons employé l'acide paratoluènesulfonique (APTS), comme catalyseur de la réaction. Une étude de leurs propriétés antioxydantes, cytotoxiques et antibactériennes a été effectuée.

La deuxième partie est divisée en deux chapitres : dans le premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique résumant la synthèse de 1,4-dihydropyridines (DHPs) et leurs réactivités selon la réaction de Hantzsch. Ainsi, une étude bibliographique sur la réaction de condensation de Knoevenagel

Dans le deuxième chapitre, nous évoquerons la préparation de dérivés de 1,4-DHPs selon la réaction « *one pot* » de Hantzsch. Cette méthode va nous permettre d'obtenir en une seule étape les 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonyl)bis(3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-ones désirés à partir de 4-acétoacétylpyrazole. Après, nous développerons une nouvelle stratégie efficace pour synthétiser des tétracétones à base de structure pyrazolique. Une étude pharmacologique des composés synthétisés est également exposée.

La troisième partie sera consacrée aux réactions de dicéto-*N*-phényl-pyrazole avec les amines pour avoir des énamines. Nous avons également développé la possibilité d'accéder aux composés bi-pyrazoliques en une seule étape selon une procédure "one-pot", ainsi que des composés pyrazolopyridiniques et des pyrazolo-diazocine-diones. Des tests antibactériens et antioxydants relatifs à ces composés ont été réalisés.

PARTIE I :

SYNTHESE DES DERIVES DE 3,4-DIHYDRO- PYRIMIDINONES

Chapitre I :

Rappels bibliographiques sur la synthèse et l'activité biologique des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

I. Introduction

Le chimiste italien Pietro Biginelli a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape: le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur (Schéma 1). Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important, et la réaction la plus exploitée aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque très fournie en produits importants ayant des applications très intéressantes dans divers domaines de notre vie.

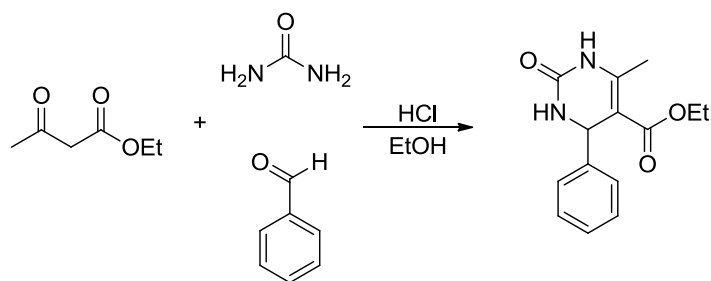


Schéma 1

II. Différentes stratégies de synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

II.1. Stratégie classique de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

Cette approche efficace des pyrimidines partiellement réduites a été largement ignorée dans les décennies suivantes et par conséquent, les propriétés pharmacologiques de ce squelette hétérocyclique intéressant sont restées inexplorées. Cependant, depuis le début des années 1980, l'intérêt scientifique pour les dihydropyrimidines a augmenté de façon significative.³

Les DHPMs sont synthétisées à l'aide de réactions multicomposants (RMCs). Les RMCs sont des réactions organiques particulières, et théoriquement utiles dans lesquelles trois molécules de départ, ou plus, réagissent pour donner le produit souhaité.⁴

Les voies de synthèse présentent généralement des avantages par rapport aux approches simples ou atypiques en ce qui concerne le temps, la vitesse, le rendement et la

reproductibilité. Parmi les réactions organiques, les RMCs avec plus de deux molécules de départ donnent la possibilité d'avoir un produit final complexe. Elles constituent donc une grande partie de la synthèse orientée vers la découverte de médicaments.⁵

II.2. Différentes méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

La recherche et le développement dans les dernières années ont effectivement atteint l'objectif de l'introduction de diverses stratégies de synthèse. Ainsi de nombreuses méthodologies ont été décrites pour la synthèse des DHPM.

En 1891, Pietro Biginelli a rapporté la synthèse de la dihydropyrimidine **IV-a** (Monastrol), par condensation d'acétoacétate d'éthyle **I**, 3-hydroxybenzaldéhyde **II** et la thiourée **III** dans un milieu légèrement acide en utilisant l'acide chlorhydrique concentré comme catalyseur dans un solvant approprié tel que l'éthanol (Schéma 2).⁶

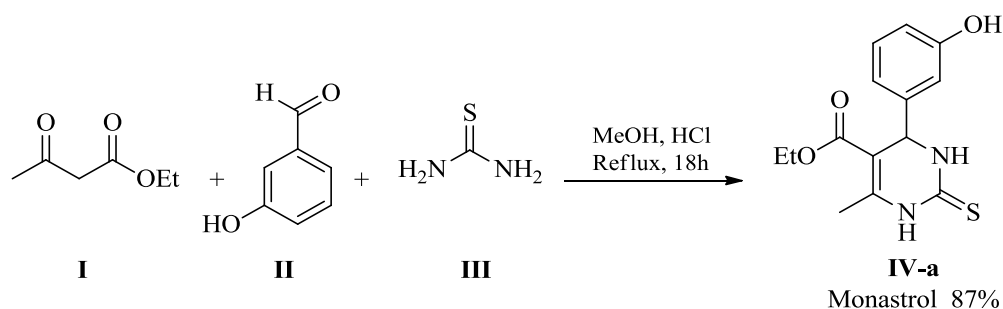


Schéma 2

Matthews et *al.*⁷ ont traité le β -céto-ester avec l'aldéhyde et l'urée pour la synthèse des DHPM **IV-b** (Schéma 3).

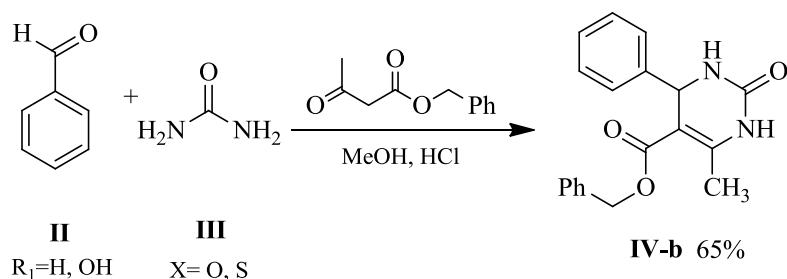


Schéma 3



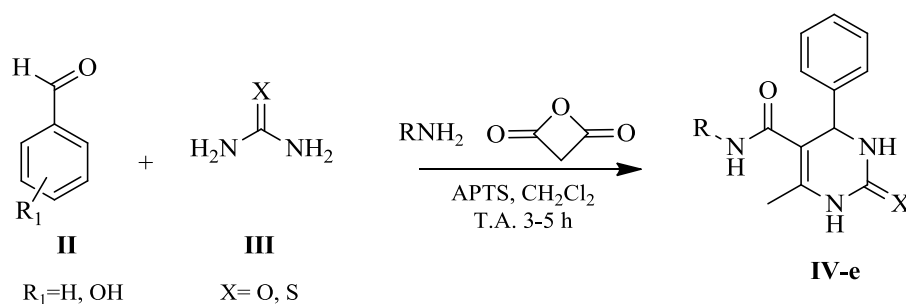


Schéma 6

II.3. Synthèse alternative des DHPMs sans utilisation de la réaction de Biginelli

En 2000, l'équipe de Kappe avait développé une stratégie de synthèse alternative à celle décrite par Biginelli pour la préparation de DHPMs.¹¹ Il a condensé un dérivé éthylénique avec le dérivé imine-amine. La déprotection de l'intermédiaire avec l'acide chlorhydrique conduit à la formation du dérivé dihydropyrimidinique **IV-f** (Schéma 7).

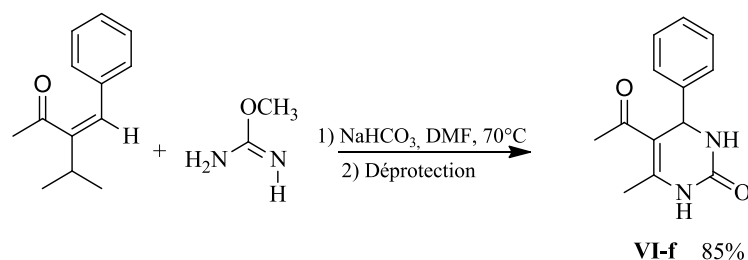


Schéma 7

La même équipe a synthétisé des dérivés de 2-thiopyrimidine **VI-g** à partir du 3-isothiocyanatobutanal avec des amines fonctionnalisées disponibles dans le commerce dans du méthanol absolu (Schéma 8).

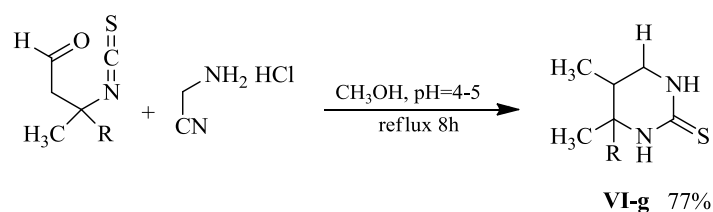


Schéma 8

II.4. Synthèses des DHPM catalysées par différents catalyseurs

Différentes méthodes efficaces de synthèse des dihydropyrimidines ont été développées au cours de ces dernières années, qui sont très bien décrites dans les schémas précédents. Cependant, diverses approches alternatives récentes ont été rapportées pour la synthèse de cette molécule attrayante.

Les réactions multicomposants ont été très réussies dans la génération de molécules complexes avec une procédure de synthèse unique et simple.^{12,13}

En 2015, Gong et *al.*^{13,14} ont rapporté l'utilisation d'acide β -cyclodextrine-propylsulfonique (2 mol %) comme catalyseur dans la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones **VI-h** par une réaction multicomposant « one-pot » de l'acétoacétate d'éthyle **I**, le benzaldéhyde **II** et l'urée ou thiourée **III** et sans solvant à 80 °C (Schéma 9).

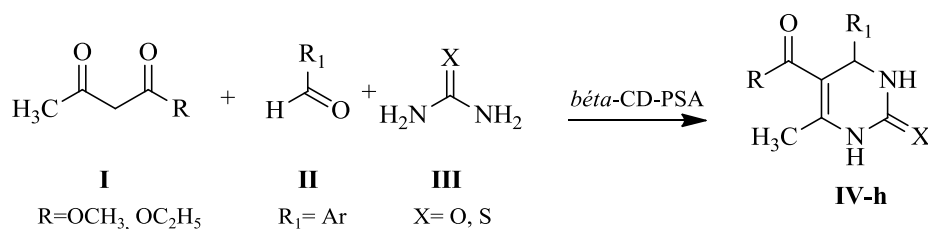


Schéma 9

Benazzouz et *al.*¹⁵ ont décrit une méthodologie simple et efficace pour élaborer une nouvelle série de dérivés 4-aryl-6-méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones **IV-i** ou **IV-j** (Schéma 10).

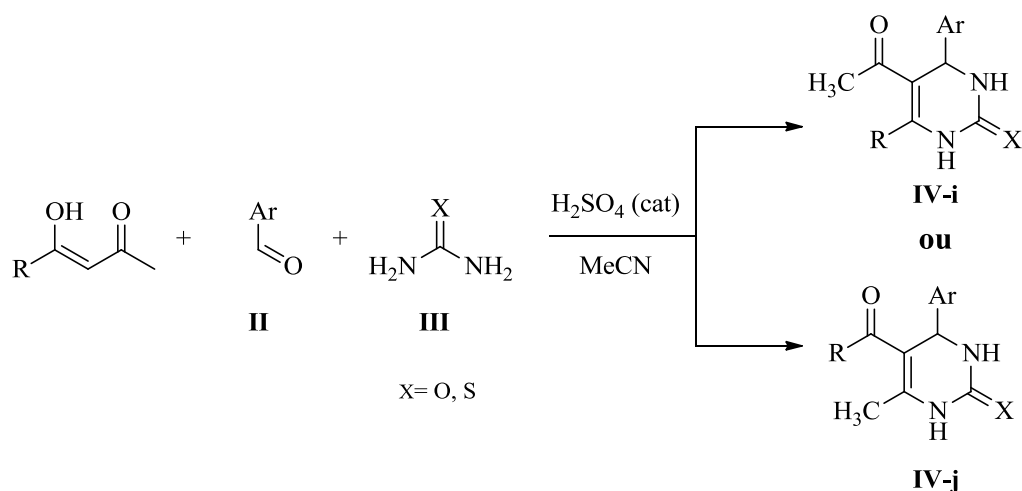


Schéma 10

En 2016, l'équipe de Saher a synthétisé des 3,4-dihydropyrimidones en utilisant des polyoxométallates comme des catalyseurs acides. Ces polyoxométallates de type Keggin ont des propriétés acides et oxydantes qui dépendent principalement de la nature des composants et de la composition qui peuvent être facilement modifiées en fonction des besoins de la réaction.

La réaction de Biginelli a été réalisée en utilisant deux solvants, l'éthanol (protique polaire) et l'acétonitrile (aprotique polaire) à reflux. La condensation de l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle, de l'aldéhyde aromatique et de l'urée ou thiourée en présence de $H_4SiMo_{12}O_4$ comme catalyseur, en utilisant l'éthanol et l'acétonitrile, en tant que solvant pendant 1h30', a donné des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ou -thiones **VI-k** avec des bons rendements (52-82%) (Schéma 11).¹⁶

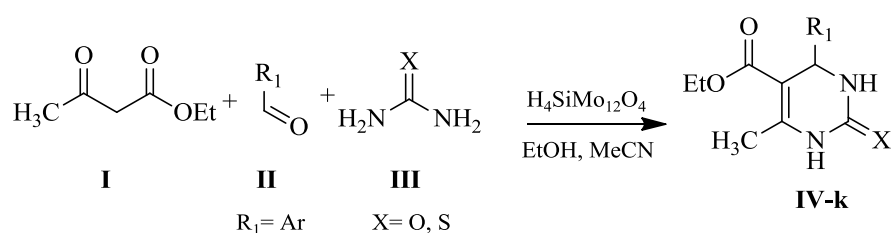


Schéma 11

En 2015, Treptow et al.¹⁷ ont rapporté la synthèse d'acides gras de 3,4-dihydropyrimidinones **IV-l** en utilisant la réaction de Biginelli. Cette réaction a mis en jeu l'aldéhyde aromatique, l'urée ou la thiourée, les β-cétoesters, en présence d'une quantité catalytique de InCl_3 (10 moles %) avec l'acétonitrile comme solvant, donnant ainsi des acides gras-DHPM en bons à excellents rendements (Schéma 12).

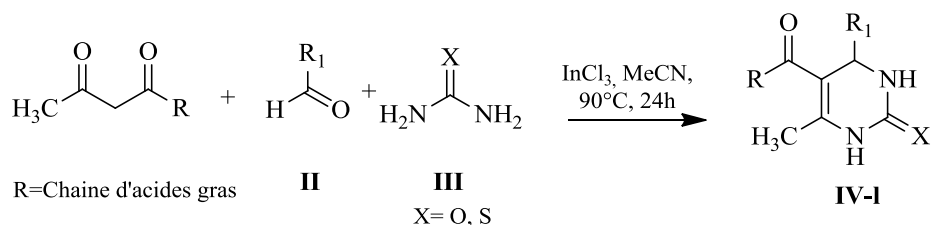


Schéma 12

Qiu et ses collaborateurs ont décrit le trislaurylsulfate de cérium (III) ($\text{Ce}(\text{LS})_3$) comme un catalyseur efficace et stable, qui est une combinaison d'un acide de Lewis et d'un agent tensioactif. Ce catalyseur est utilisé pour des réactions d'estérification sans le carbonate de sodium (Na_2CO_3) aussi que pour des réactions d'estérification sans solvant. La 3,4-dihydropyrimidinone VI-m est obtenue avec un rendement de 83% à partir d'un aldéhyde aromatique, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée ou thiourée en présence d'une quantité catalytique de césium ($\text{Ce}(\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3)_3$), et d'une goutte de HCl concentré dans de l'éthanol à 80 °C pendant 8 heures (Schéma 13).¹⁸

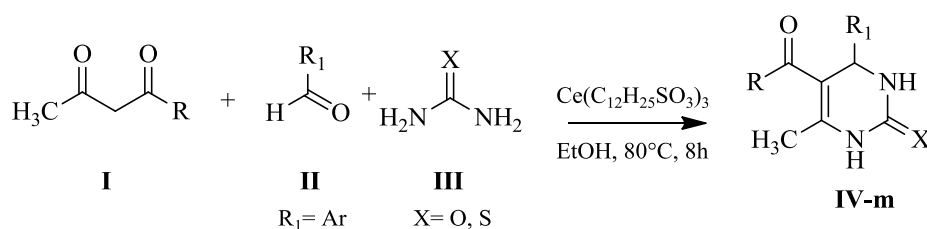


Schéma 13

En 2014, l'équipe de Kaur a rapporté l'utilisation d'un catalyseur hétérogène « vert » de chlorure de cuivre (II) supporté par la silice ($\text{SiO}_2\text{-CuCl}_2$), pour la synthèse « one-pot » de DHPM sous des irradiations micro-ondes et dans des conditions thermiques différentes. Une étude comparative est faite en utilisant des conditions exemptes de solvant à 40 °C avec l'acide diphenique dans des conditions thermiques (condition A) et sous une exposition aux micro-ondes à 80 °C dans l'acétonitrile sans l'utilisation d'acide diphenique (condition B) (Schéma 14).¹⁹

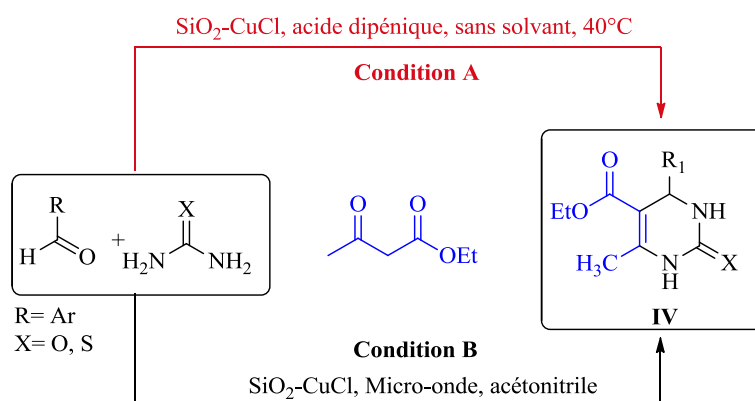


Schéma 14

L'acide diphénique est utilisé pour fournir des conditions polaires à la réaction et rendre le groupement carbonyle de l'aldéhyde plus polaire pour l'attaque électrophile et nucléophile.

III. L'activité biologique des 3,4-dihydropyrimidinones

Dans ce paragraphe, nous soulignons les développements récents des dérivés de DHPM, récemment développés comme anti-inflammatoires, anti-VIH, antibactériens, analgésiques, antioxydants et comme des produits ayant une activité anticancéreuse et une affinité de liaison α_{1a} . Quelques exemples de dihydropyrimidinones pharmacologiquement actives sont représentés dans la figure 1.

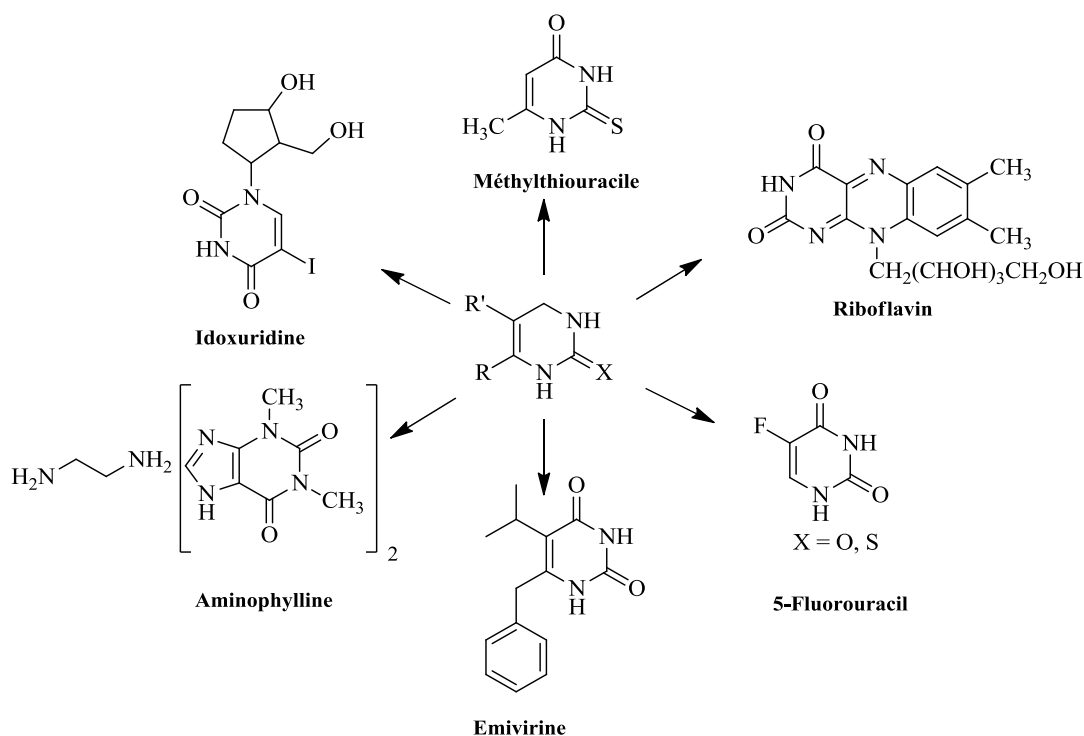


Figure 1 : Exemples de molécules pharmacologiquement actives contenant squelette de dihydropyrimidinone (DHPM).

III.1. Analogues naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinique

Le noyau de dihydropyrimidinone se trouve également dans les alcalins marins naturels (Batzelladine A et B) qui sont connus par leur pouvoir d'inhiber la liaison du VIH gp-120 aux cellules CD4.^{20,21} Divers autres analogues synthétiques tels que le monastrol,²²

L-771,688,²³ SQ 32926,²⁴ ont été développés. Le monastrol est le composé anticancéreux le plus important et avec une capacité à traverser la membrane cellulaire. Il provoque la mitose par inhibition réversible et spécifique de la myosine kinase Eg5. Divers autres analogues de monastrol tels que les dérivés oxo-monastrol, thio et 3,4-méthylènedioxy ont été développés et testés contre les lignées cellulaires de cancer du côlon HT-29. L'analogue 3,4-méthylènedioxy est trente fois plus actif que le monastrol (figure 2).

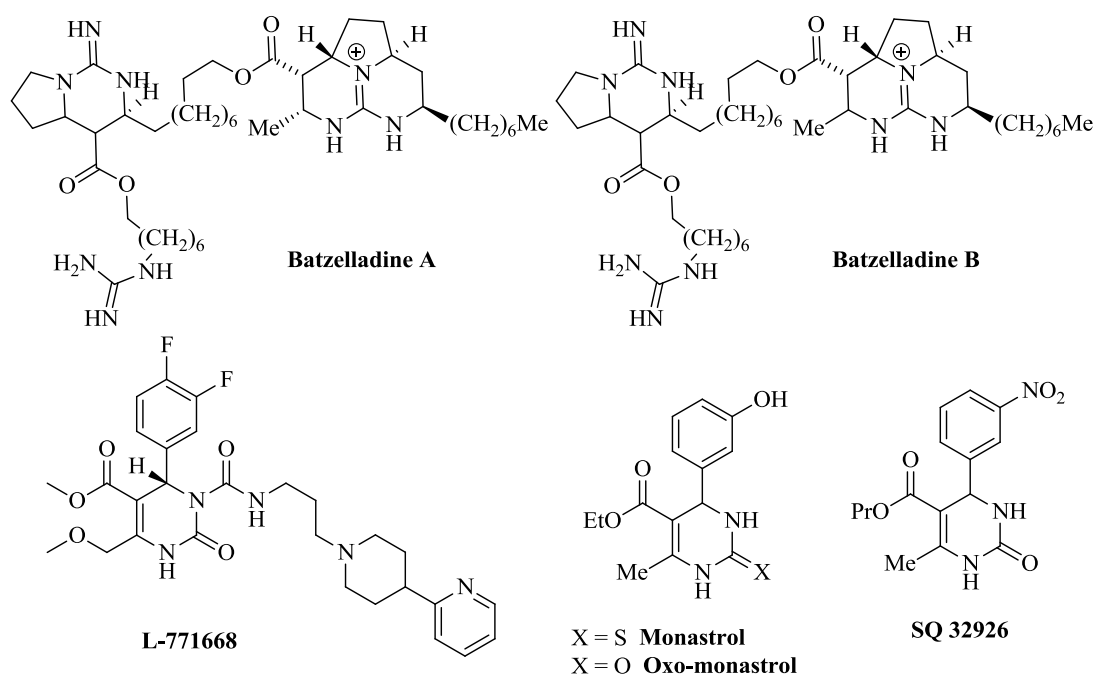


Figure 2 : Exemples de composés naturels et synthétiques contenant le noyau dihydropyrimidinique (DHPM)

Des effets secondaires et différentes interactions médicamenteuses ont été rapportés pour certains des médicaments contenant le noyau dihydropyrimidinique. Le monastrol est bien connu comme inhibiteurs de la kinesine mitotique,²⁵ mais il faut noter que la neurotoxicité est l'un des principaux effets secondaires.²⁶⁻²⁹

III.2. Activité anti-inflammatoire

De nouveaux dérivés d'acide acétique, le 4,6-(4-substitué-aryl)-2-thio-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidine-5-yl, ont été synthétisés et évalués comme agents anti-inflammatoires potentiels. L'activité anti-inflammatoire de tous les composés a été enregistrée sur la base du médicament standard de référence diclofénac sodique.

Tous les composés ont montré une tendance à prévenir l'œdème et une activité anti-inflammatoire. Les composés sont testés pour l'activité anti-inflammatoire selon le procédé de Winter chez des rats albinos utilisant le test d'œdème induit par la carragénine.³⁰ Trois séries de molécules ont été synthétisées portant différents groupes fonctionnels (figure 3). Les composés **L**₃, **L**₇ et **L**₁₁ sont trouvés les plus actifs de toutes les molécules.³¹ La structure et la valeur du pourcentage inhibiteur 50 (IP₅₀) des composés sont données dans la figure 3.

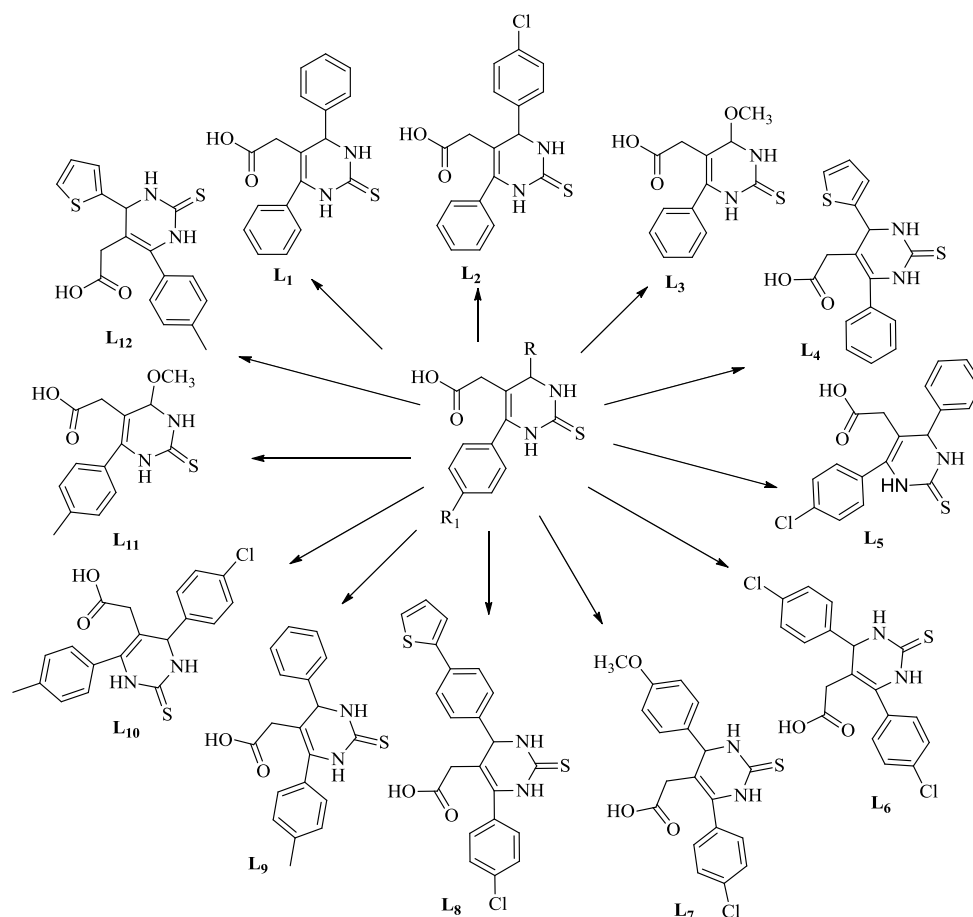


Figure 3: Structures de DHPMs ayant une activité anti-inflammatoire.

III.3. Activité anti-VIH

En 2015, Naidu et *al.*³² ont synthétisé deux séries de nouveaux composés qui sont illustrés dans la figure 4, et ont évalué leurs activités enzymatiques inhibitrices de l'intégrase du VIH. Les composés **L**₁₃, **L**₁₅, **L**₂₀ et **L**₂₂ inhibent les activités de transfert de brins et les activités submicromolaires. Ils ont observé que la substitution C-6 joue un rôle

important dans l'activité des composés, lorsque le R_2 a été substitué par des groupements méthyle ou éthyle, une amélioration de l'activité est observée.

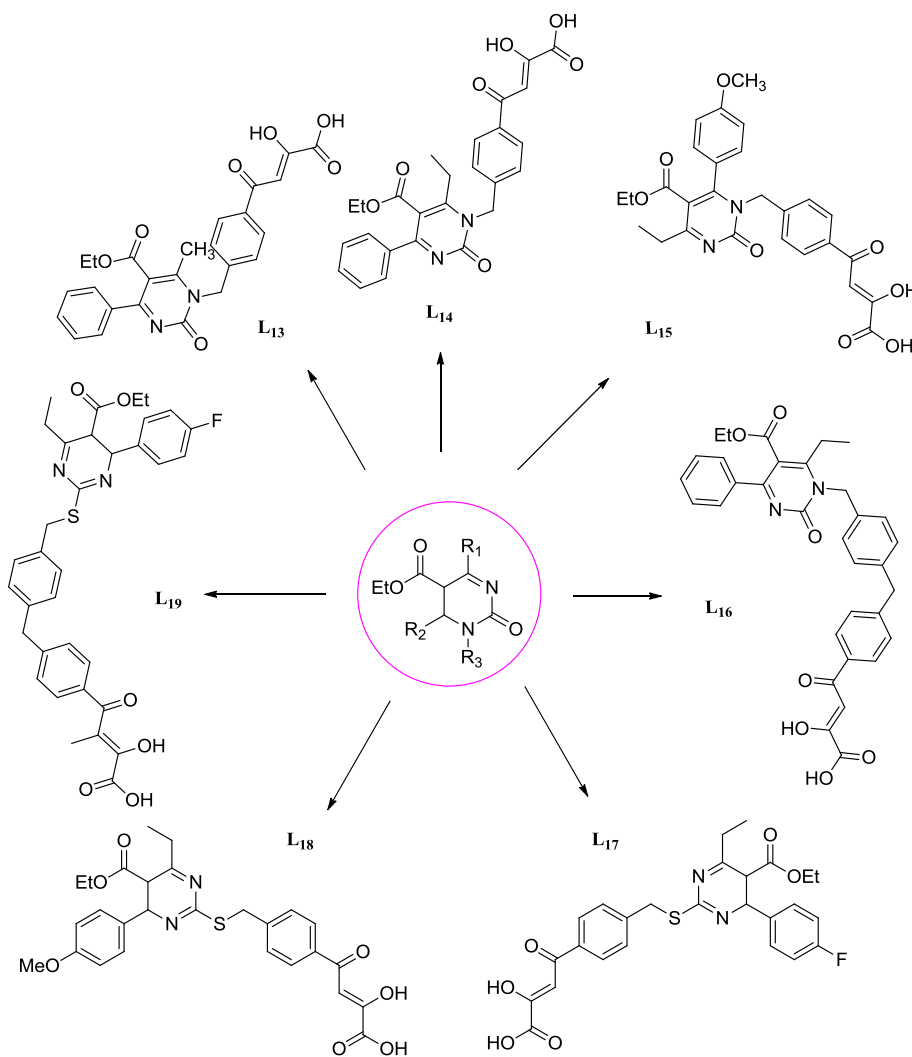


Figure 4: Structure des composés anti-VIH de première génération.

D'autre part, lorsque R_2 est substitué par des groupements phényle ou isopropyle, l'activité décroît à cause de l'encombrement stérique. Cela prouve que l'encombrement stérique à C-6 n'a pas été toléré. Les structures des composés actifs sont données sur les figures 4 et 5.

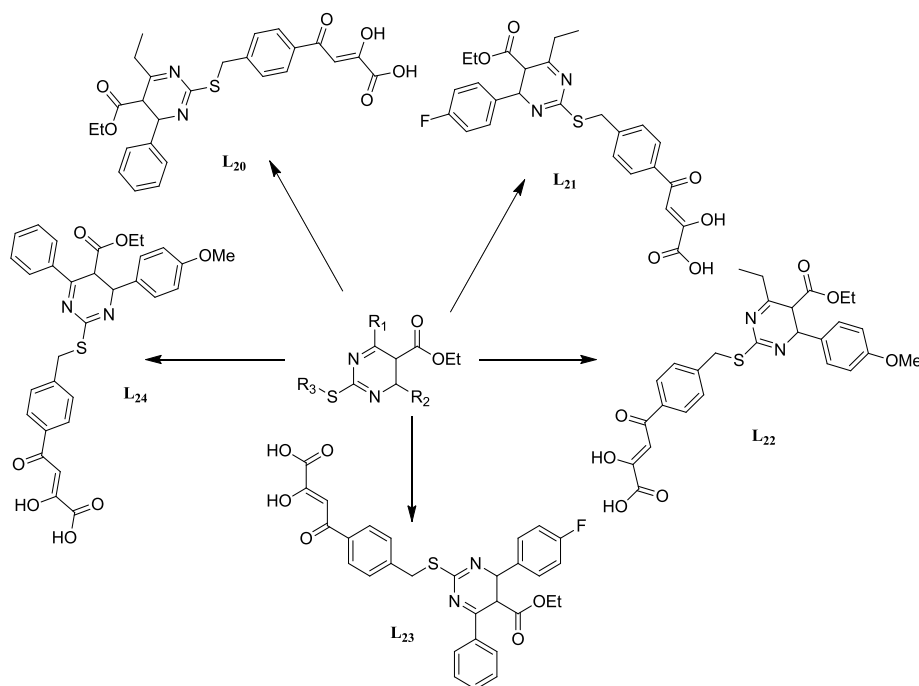


Figure 5: Structures des composés anti-VIH de deuxième génération.

III.4. Activité antifongique

En 2012, Aly et Kamal ont développé de nouveaux dérivés chroméno[2,3-*d*]pyrimidine et pyrano[2,3-*d*]pyrimidine. Le criblage de composés récemment préparés a été réalisé séparément *in vitro* pour leur activité antifongique (figure 6).^{33,34}

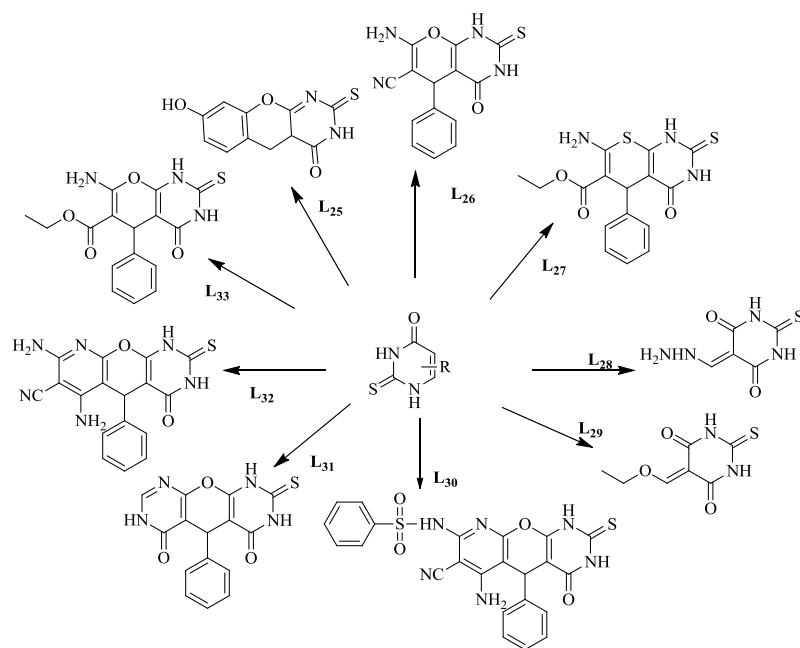


Figure 6: Structures des composés antifongiques.

III.5. Activité antibactérienne

Rajanarendar et *al.*³⁵ ont synthétisé de nouveaux dérivés de la pipérazine antibactérienne et de la pyrimidine liée à la morpholine comme agents antimicrobiens. Les composés récemment synthétisés ont été estimés pour un test antibactérien *in vitro* contre les différents types de bactéries Gram-positives et Gram-négatives en utilisant la méthode de dilution en bouillon. L'activité a été montrée en termes de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les composés **L₃₄**, **L₃₅** et **L₃₆** se sont révélés être les composés les plus actifs, Ils présentent la même activité antibactérienne que la ciprofloxacine conventionnelle. Les structures de composés ayant une meilleure activité sont représentées sur la figure 7.

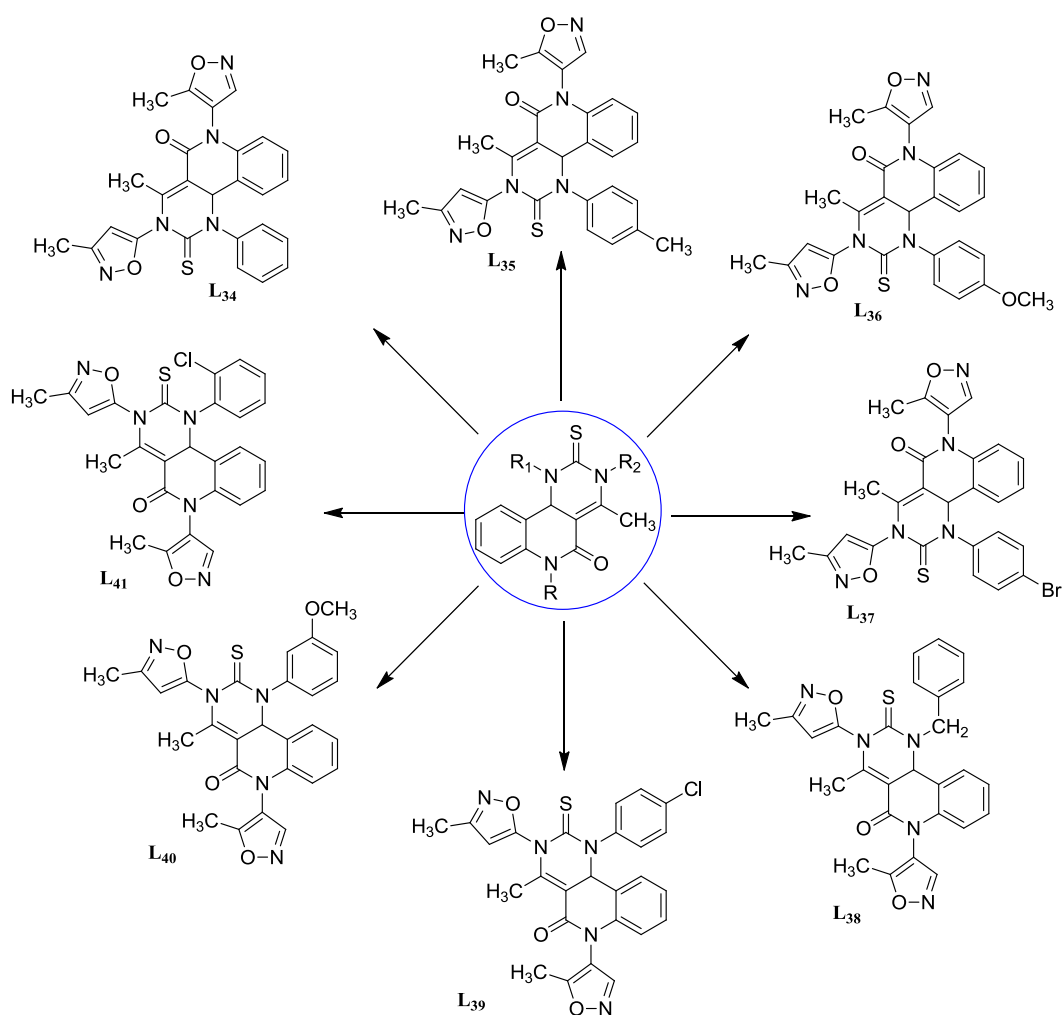


Figure 7: Structures des composés anti-bactériens.

III.6. Activité antioxydante

En 2009, Kumar et *al.*³⁶ ont synthétisé trente-deux composés et toutes les molécules synthétisées ont été criblées pour leur activité antioxydante par la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). Parmi ces composés, **L₄₂** et **L₄₃** se sont révélés être des molécules les plus actives.

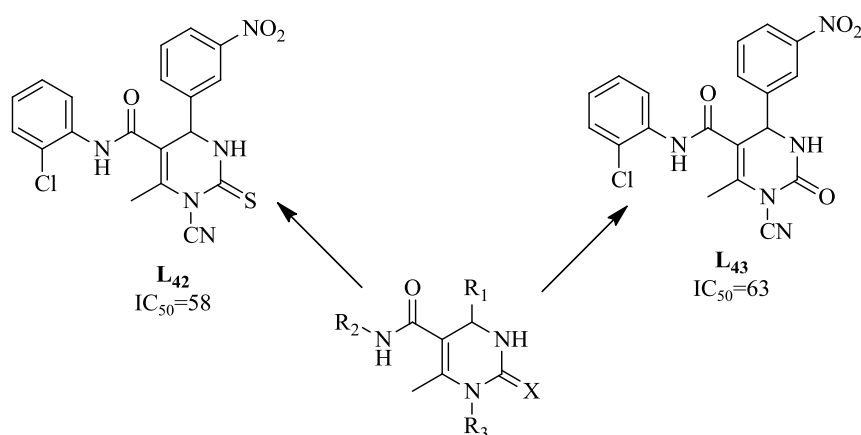


Figure 8: Structures des composés antioxydants puissants.

Attri et *al.*³⁷ ont synthétisé des dérivés de 3,4-dihydropyrimidinone et ces derniers ont été évalués pour leur activité antioxydante et antibactérienne. L'activité antioxydante a été déterminée en utilisant le DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl) pour piégeage des radicaux libres et des essais de CUPRAC (en réduisant la capacité antioxydante).

Le dosage de DPPH est essentiellement utilisé pour déterminer la propriété de destruction des radicaux libres des composés antioxydants (figure 9).

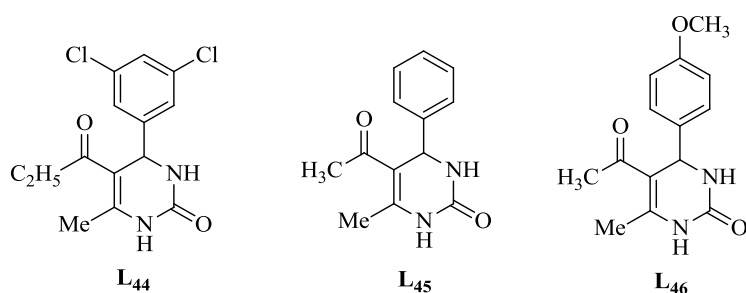


Figure 9: Structure de composés antioxydants actifs utilisant un dosage de DPPH.

IV. Réactivité des dihydropyrimidines (DHPM)

Dotée d'un potentiel d'électrons élevé, la structure des dihydropyrimidinones, présente une réactivité considérable.

IV.1. Réaction de conversion

En 2015, Lee et *al.*³⁸ ont envisagé une combinaison possible de la réaction de couplage croisé CS avec la réaction d'oxydation en tant que réaction en cascade. La nouveauté était un procédé de réaction catalysée par du cuivre pour la conversion de 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones en aryl-thiopyrimidines, probablement par un couplage croisé CS et une déshydrogénation oxydante.

Le procédé de la réaction est efficace avec une large gamme des dihydropyrimidinthione et des iodures d'aryle en tant que partenaires de couplage. La DHPM peut être en équilibre avec sa forme tautomère portant un groupe SH, qui peut participer à la réaction de couplage croisé en tant que partenaire de couplage de type thiol (Schéma 15).

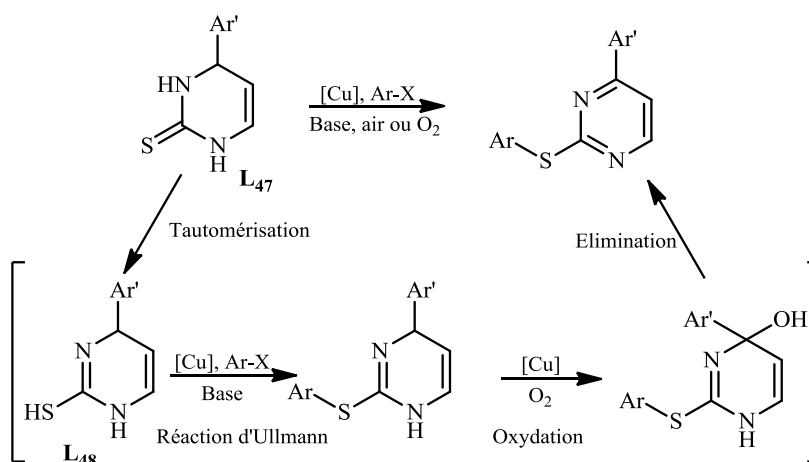


Schéma 15

Un protocole de synthèse des dihydropyrimidines substituées en C2, a été réalisée par Singh et *al.*³⁹ en utilisant le couplage de la dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione avec le 2-bromoacétophénone **L49** dans un milieu basique et dans de l'acétone comme solvant. Aucun produit secondaire tel qu'un clivage d'ester ou une di-alkylation n'a été détecté. Même, la formation de thiazolo-pyrimidine généralement possible n'a pas également été détectée à aucun stade de la réaction.

Mais une durée prolongée de la réaction ou une augmentation de la température conduisent, d'après les auteurs, à des faibles rendements du produit désiré (Schéma 16).

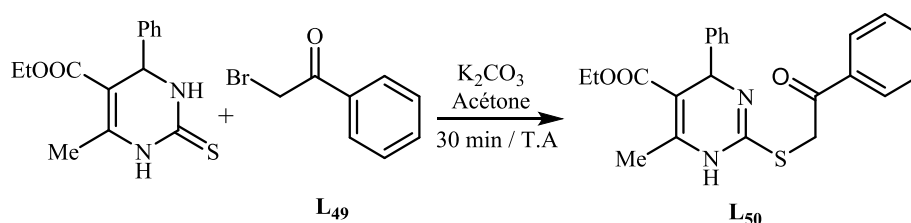


Schéma 16

IV.2. Réaction d'oxydation

De nombreuses 5-acétyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ont été synthétisées par Memarian et *al.*⁴⁰ et la déshydrogénation de ces composés a été étudiée en utilisant du peroxydisulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) dans de l'acétonitrile aqueux dans des conditions ultra-sons ou par irradiation UV. Les dihydropyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements (Schéma 17).

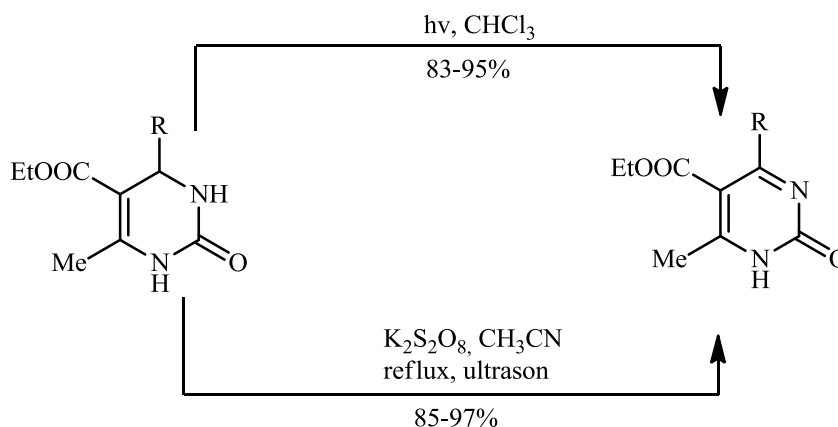


Schéma 17

IV.3. Réactions d'alkylation

Les dérivés d'alkyle et d'acyle de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones ont été synthétisés avec de bons rendements en présence de Cs_2CO_3 comme base. L'utilisation des chlorures d'acyle comme agents acylants efficaces à température ambiante sur le fragment 2-thioxo-dihydropyrimidone conduit à une S-alkylation sélective.

Putatunda et *al.*⁴¹ ont publié une méthode régiosélective de S-alkylation et de N3-acylation à l'aide de carbonate de césium Cs_2CO_3 . Une quantité appropriée d'halogénures d'alkyle ou d'acyle et 1,1 équivalent de Cs_2CO_3 dans du DMF anhydre à température ambiante a donné respectivement des dérivés de S-alkyle **L₅₁** et N3-acyle **L₅₂** (Schéma 18).

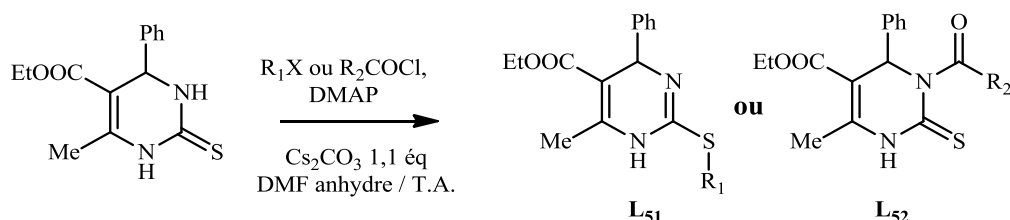


Schéma 18

L'alkylation sélective de l'azote en position 1 de 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones peut être obtenue, dans des conditions catalytiques de transfert de phase (PTC), exemptes de solvants, avec de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBTA) et du NaOH aqueux à 50%. Un protocole efficace pour l'alkylation sélective de l'azote en position 1 de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one en utilisant la PTC, dans des conditions de réaction douces sans solvant a été décrit par Singh et *al.*⁴² (Schéma 19).

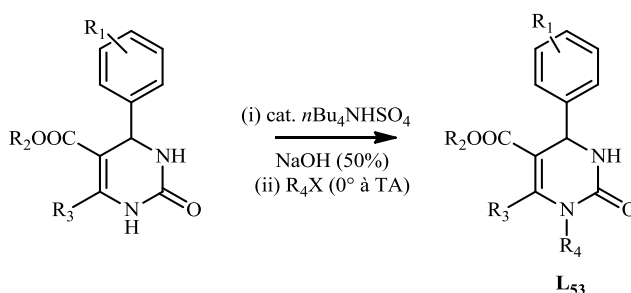


Schéma 19

IV.4. Réaction de déshydrogénation

De nombreuses 5-acétyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones ont été synthétisées et la déshydrogénation de ces composés par du carbonate de potassium K_2CO_3 dans de l'acétonitrile aqueux dans des conditions thermiques et ultrasons a été étudiée.⁴³ Considérant que l'effet de la nature du substituant en position 4 influe sur la vitesse de la réaction, l'application d'ultrasons diminue considérablement le temps de la réaction (Schéma 20).

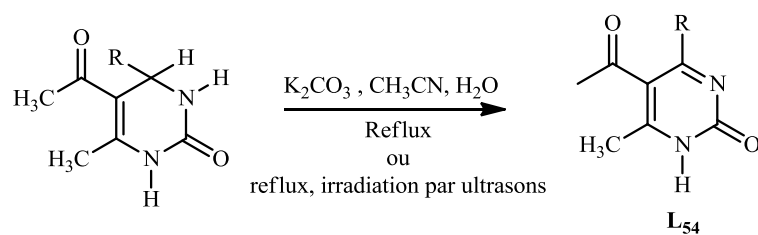


Schéma 20

V. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons cité différentes stratégies de synthèse permettant l'accès à diverses 3,4-dihydropyrimidinones, ainsi que l'activité pharmacologique de différentes molécules possédant le squelette dihydropyrimidinique. La totalité de ces molécules présentent des effets antioxydants, antibactériens et anti-inflammatoires importants.

Suivant ces données, Nous avons mis en œuvre de nouvelles approches rapides et efficaces pour la synthèse de nouveaux dérivés 1,4-DHPM *via* une procédure « one pot ». Ces nouvelles méthodes sont décrites dans le chapitre suivant.

Références bibliographiques

1. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3083–3135.
2. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697-5699. (b) Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119-6121. (c) Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *E. J. Chem.* **2008**, *5*, 688-695. (d) Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Solv.* **2008**, *55*, 617-622. (e) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 2112-2116. (f) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett.* **2008**, *4*, 509-512.
3. Kappe C.O., *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 6937–6963.
4. A. Dömling, The discovery of new isocyanide-based multi-component reactions, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318-323.
5. Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Synthesis, Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875-2878.
6. Biginelli, P. *Ber.* **1891**, *24*, 1317-2962
7. Matthews, J. M.; Liotta, F.; Hageman, W.; Rivero, R.A.; Westover, L.; Yang, M.; Xu, J.; Demarest, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1155-1159.
8. Holla, B.S.; Rao, B.S.; Sarojini, B.; Akberali, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 777-783.
9. Yadlapalli, R.K.; Chourasia, O.; Perali, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6725-6728.
10. Shaabani, A.; Seyyedhamzeh, M.; Maleki, A.; Hajishaabanha, F. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 4040-4042.
11. Kappe, C.O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.
12. (a) Reactions, M.; Zhu, J.; Bienaymé, H. *Eds, in, Wiley-VCH: Weinheim*, **2005**. (b) De Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R.V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009. (c) Hao, W.J.; Xu, X.P.; Bai, H.-W.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4894-4897.
13. Gong, K.; Wang, H.; Wang, S.; Ren, X. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 4830-4834.
14. (a) Crini, G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975. (b) Challa, R.; Ahuja, A.; Ali, J.; Khar, R. *Aaps Pharmscitech.* **2005**, *6*, 329-357. (c) Aher, L.; Makhoulfi-Chebli, M.; Dermeche, L.; Boutemeur-khedis, B.; Rabia, C.; Silva, A. M.; Hamdi, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1492-1496.
15. Benazzouz, A.; Makhoulfi-Chebli, M.; Khatir-Hamdi, N.; Boutemeur-Khedis, B.; Silva, A.M.; Hamdi, M. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 3890-3894.
16. Saher, L.; Makhoulfi-Chebli, M.; Dermeche, L.; Boutemeur-Khedis, B.; Rabia, C.; Silva, A.M.; Hamdi, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1492-1496.
17. Treptow, T.G.; Figueiró, F.; Jandrey, E.H.; Battastini, A.M.; Salbego, C.G.; Hoppe, J.B.; Taborda, P.S.; Rosa, S.B.; Piovesan, L.A.; D'oca, C.D.R.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552-562.
18. Qiu, Y.; Sun, H.; Ma, Z.; Xia, W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *392*, 76-82.
19. Kaur, G.; Gupta, M.; Paul, S.; Rajnikanth, M.; Gupta, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *392*, 260-269.
20. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Brosse, C. D.; Mai, S.; Truneh, A.; Carte, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182-1188.
21. Kapoor, T. M.; Mitchison, T. J. *J. Cell Biol.* **2001**, *154*, 1125-1134.
22. Russowsky, D.; Canto, R. F.; Sanches, S. A.; D'oca, M. G.; De Fatima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; De Carvalho, J. E. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173-182.
23. Chang, R. S.; Chen, T.B.; O'Malley, S. S.; Pettibone, D. J.; Disalvo, J.; Francis, B.; Bock, M. G.; Freidinger, R.; Nagarathnam, D.; Miao, S. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *409*, 301-312.
24. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806-811.
25. Qian, X.; Wolff A. A.; Bergnes, G. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2006**, *41*, 263-274.
26. Luszcki, J. J.; Jankiewicz, K.; Jankiewicz M.; Czuczwar, S. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *562*, 53-59.

27. Dragunow, M. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1990**, 36, 751-755.
28. Robertson, H.; Riives, M.; Black D.; Peterson, M.A. *Brain Res.* **1984**, 291, 388-390.
29. Diasio R. B.; Harris, B. E. *Clin. Pharmacokinet.* **1989**, 16, 215-237.
30. Winter, C.A.; Risley, E.A.; Nuss, G.W. *Exp. Biol. Med.* **1962**, 111, 544-547.
31. Bahekar, S.S.; Shinde, D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1733-1736.
32. Naidu, B.N.; Sorenson, M.E.; Patel, M.; Ueda, Y.; Banville, J.; Beaulieu, F.; Bollini, S.; Dicker, I.B.; Higley, H.; Lin, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 717-720.
33. Aly, H. M.; Kamal, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 18-23.
34. Trivedi, A.R.; Bhuva, V.R. ; Dholariya, B.H.; Dodiya, D.K.; Kataria, V.B.; Shah, V.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6100-6102.
35. Rajanarendar, E.; Reddy, M.N.; Murthy, K.R.; Reddy, K.G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6052-6055.
36. Kumar, B. P.; Sankar, G.; Baig, R. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192-4198.
37. Attri, P.; Bhatia, R.; Gaur, J.; Arora, B.; Gupta, A.; Kumar, N.; Choi, E. H. *Arab. J. Chem.* **2014**, in press, doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.007.
38. Lee, O.S.; Lee, H.; Kim, H.; Shin, H.; Sohn, J-H. *Tetrahedron*, **2015**, DOI:10.1016/j.jocs.2015.10.004, 0.52.
39. Singh, S.; chober, A.; Gebinoga, M.; Gro, G.A. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1838-1843.
40. Memarian, H.R.; Farhadi, A.; Sabzyan H. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2010**, 17, 579–586.
41. Putatunda, S.; Chakraborty, A. *C. R. Chimie.* **2014**, 17, 1057–1064.
42. Singh, K.; Arora, D.; Poremsky, E.; Lowery, J.; Moreland R.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44,1997–2001.
43. Memarian, H.R.; Farhadi, A.; Sabzyan, H. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 579–586.
44. Gelin, S.; Chantegrel, B.; Nadi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4078-4082

Chapitre II :

Synthèse et évaluation biologique de nouveaux 3,4-dihydro-pyrimidines

I. Introduction

La chimie de la pyrimidine est un champ en pleine floraison. De nombreuses méthodes pour la synthèse de la pyrazolopyrimidine ainsi que leurs diverses réactions offrent un champ d'application énorme dans le domaine de la chimie médicinale. L'utilité des pyrazolopyrimidines en tant que squelette pour divers composés biologiquement actifs a donné une impulsion à ces études.

Notre objectif consiste à trouver une procédure permettant d'obtenir des composés contenant une dihydropyrimidine liée au cycle pyrazolique, en vue de leur activité pharmacologique éventuelle. Le fait d'avoir deux synthons connus biologiquement actifs dans une seule structure pourrait conduire à l'obtention de molécules susceptibles d'avoir des propriétés biologiques très intéressantes.

Pour cette synthèse nous avons exploré la réaction de Biginelli, en partant d'une dicétone portant un groupement pyrazole (dicéto-*N*-phénylpyrazole). Nous allons par la suite faire réagir cette dernière avec un aldéhyde et l'urée ou thiourée.

II. Synthèse du composé clé de départ la dicéto-*N*-arylpyrazole

II.1. Synthèse de dicéto-*N*-phénylpyrazole

Une approche de la synthèse du dicéto-*N*-phénylpyrazole **2b** se fait à partir de l'acide déhydroacétique facilement disponible. D'après les travaux de Gelin et son équipe,⁴⁴ l'acide déhydroacétique est d'abord converti en son phényl-hydrazone **1b**. Après un traitement avec de l'acide acétique, la phényl-hydrazone est soumise à une isomérisation en dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** (Schéma 21).

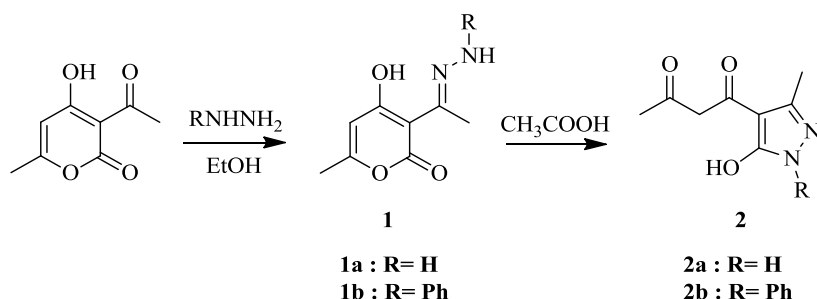


Schéma 21

Nous avons utilisé cette procédure décrite dans la littérature pour synthétiser l'intermédiaire **1b**. L'acide déhydroacétique a été traité avec de la phénylhydrazine à 80 °C pendant quelques minutes. La 4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-(2-phénylhydrazono)éthyl)-2H-pyran-2-one **1b** a été obtenue avec un rendement de 95 %.

La littérature a rapporté la conversion de **1b** en 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** : un réarrangement impliquant une attaque nucléophile azotée sur le C-2 du carbonyle avec ouverture du cycle a conduit au produit **2b** (Schéma 22).

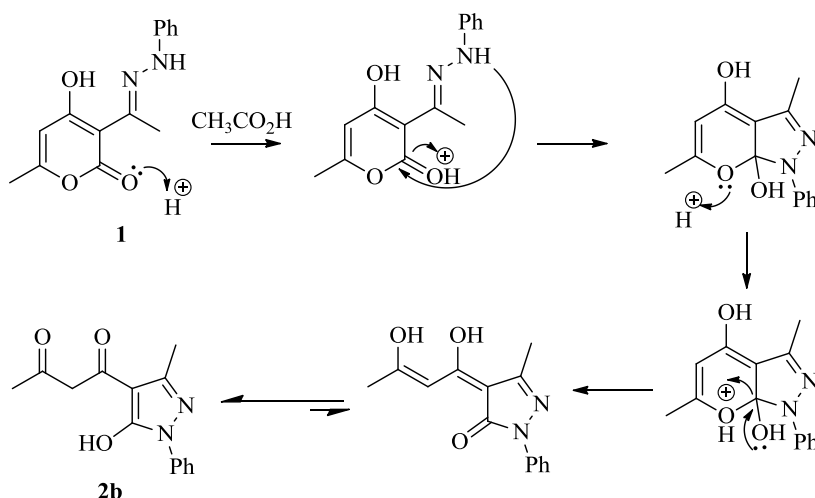


Schéma 22

Le chauffage de l'hydrazone **1** dans de l'acide acétique à reflux pendant une heure et demi, donne le composé dicéto-*N*-phénylpyrazole **2b**, avec un rendement de 75%. Ce qui permet d'envisager que le système est sous contrôle thermodynamique, puisque nous obtenons que la forme tautomère (A) (figure 10).

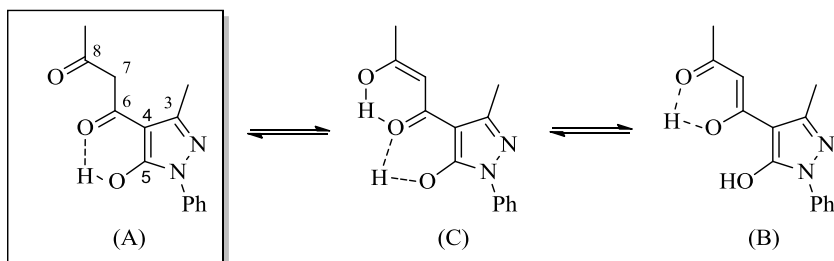


Figure 10 : Tautomérisation du composé 2.

Ainsi, les différentes formes tautomères (A, B et C), permettent de comprendre la participation de l'atome d'hydrogène à la stabilité de la structure, suivant des couples d'isomères de constitution inter-convertibles par la tautomérisation, et donnant exclusivement le produit éno! du pyrazole **2** (figure 10).

II.2. Synthèse de nouveaux dioxo-alkyl-pyrazoles

Nous avons procédé à la préparation de différentes dicétones. Pour ce faire, nous avons appliqué les conditions décrites lors de la synthèse du composé **2**. Ainsi, la condensation des hydrazines sur l'acide déhydroacétique dans l'éthanol à reflux conduit, dans une première étape, aux hydrazones **1a-c** qui sont transformés, dans une deuxième étape, dans l'acide acétique à reflux en dicétones **2a-b** (Schéma 23).

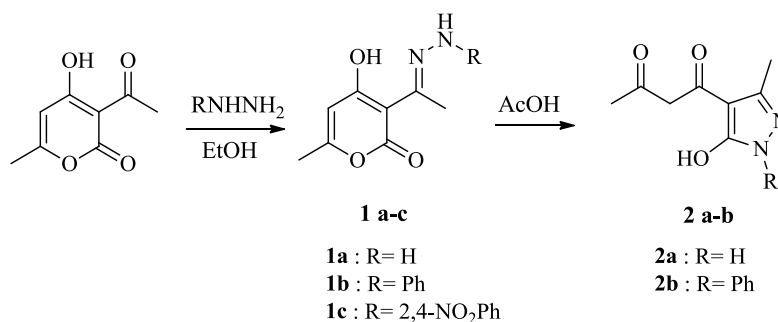


Schéma 23

Comme décrit, précédemment, nous avons réussi à synthétiser le composé **2b** avec un rendement de 75%, en revanche quand la réaction est faite avec l'hydrazine (H₂NNH₂), le produit **2a** est obtenu avec un rendement médiocre de 16% seulement, ceci est due probablement à la présence de l'eau dans l'hydrazine commerciale de départ.

Avec de l'hydrazine pur à 98%, l'hydrazone a été obtenu avec de bons rendements (Schéma 24).

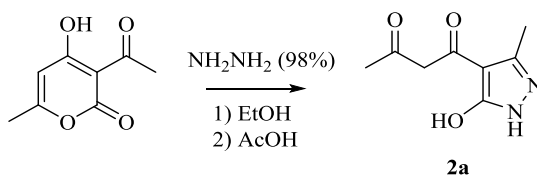


Schéma 24

De même, en suivant le même mode opératoire, le produit **2c** n'a jamais été isolé, nous avons seulement la formation de *N'*-(2,4-dinitrophényl)acéto-hydrazide, résultant de

la rupture de la liaison imine du composé **1c** (Schéma 25). Ce produit, recristallisé dans l'acide acétique, a été caractérisé par diffraction des rayons X (figure 11).

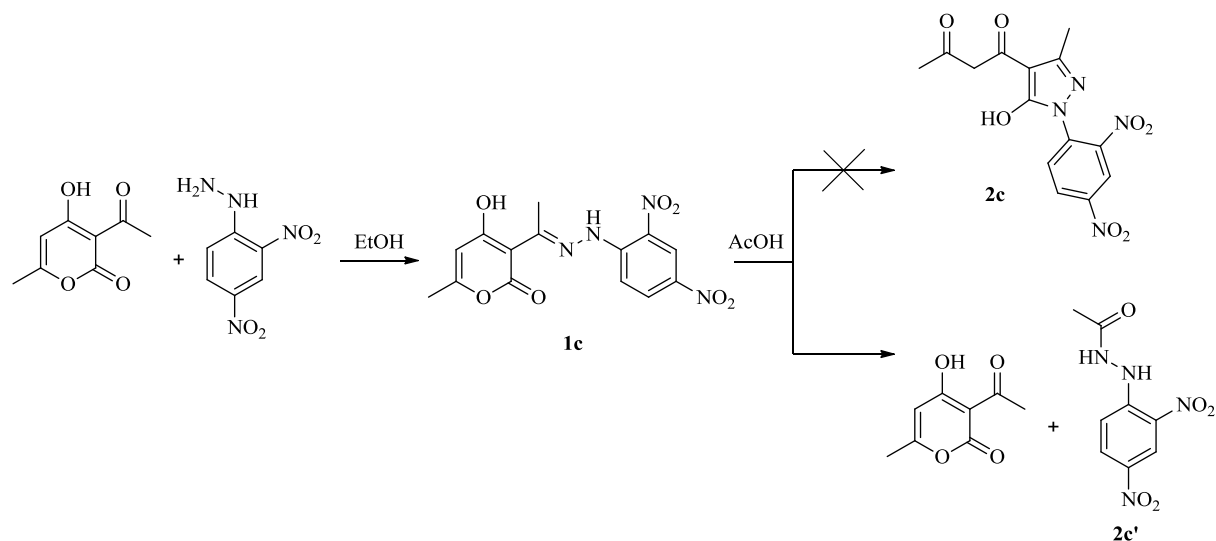


Schéma 25

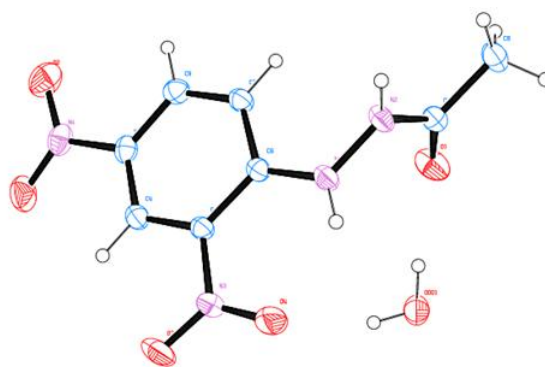


Figure 11 : Schéma ORTEP du composé **2c'**

III. Synthèse de nouveaux dérivés de 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyldihydropyrimidines

III.1. Choix du catalyseur

A travers plusieurs études dans la littérature, nous concluons que la réaction de Biginelli est une réaction acido-catalysée, par les acides protoniques, les acides greffés sur polymères et sur argiles, les polyacides et les hétéro-acides, ainsi par les acides de Lewis.

Une synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones a été réalisée dans notre laboratoire, où nous avons utilisé l'acide chlorhydrique à 27% comme catalyseur pour la réaction de Biginelli.

La méthode poursuivie consiste en l'introduction d'une solution d'acide chlorhydrique dans le mélange réactionnel d'un aldéhyde aromatique, dioxo-alkyl-pyrazole **2** et l'urée ou la thiourée. Avec ces conditions, les produits de Biginelli ont été obtenus avec de faibles rendements. Cependant, la même réaction réalisée en présence d'une quantité catalytique de l'acide *para*-toluène-sulfonique (APTS) conduit à des bons rendements avec moins de produits de dégradation.

Nous avons optimisé les conditions opératoires, en utilisant le benzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde (tableau 1), afin de déterminer les meilleurs rendements, ainsi que les quantités minimales du catalyseur (Schéma 26). La quantité optimale trouvée dans ce cas est de l'ordre de 20 mol%, donnant un rendement avoisinant les 91% pour le produit **16** et 89% pour **20** (entrée 4, tableau 1).

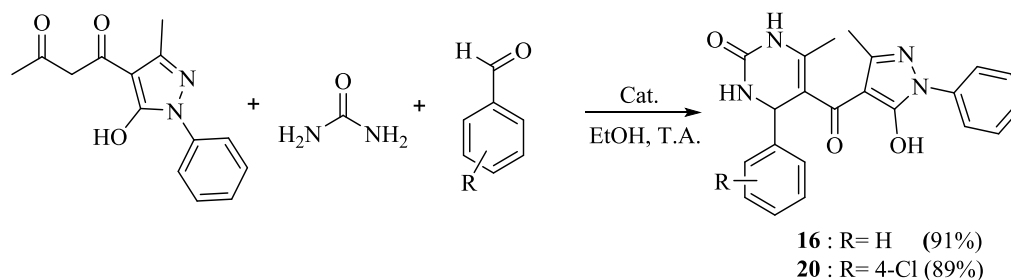


Schéma 26

Tableau 1 : Effet de catalyseur sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones sous irradiation micro-ondes dans l'éthanol

Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	
		a	b
1	-	Traces	Traces
2	HCl (1N)	51	56
3	APTS (10mol%)	78	75
4	APTS (20mol%)	91	89
5	APTS (30mol%)	84	85

^a dioxoalkylpyrazole, benzaldéhyde, urée. ^b dioxoalkylpyrazole, 4-chlorobenzaldéhyde, urée.

III.2. Irradiations micro-ondes

Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique intéressante pour promouvoir une variété de réactions chimiques. Ces réactions offrent également à faible coût, la simplicité de la manipulation et du traitement éventuel, avec moins de pollution de l'environnement.

Par cette méthode nous avons pu élaborer, des composés 3,4-DHPM, le (4-phényl-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one) par la réaction de cyclocondensation de Biginelli sous irradiations micro-ondes de dioxo-alkylpyrazole **2b**, thiourée et le benzaldehyde en présence de l'APTS.

Nous avons obtenu un rendement dépassant les 90% après seulement quelques minutes (de 8 à 10 minutes) (Schéma 27).

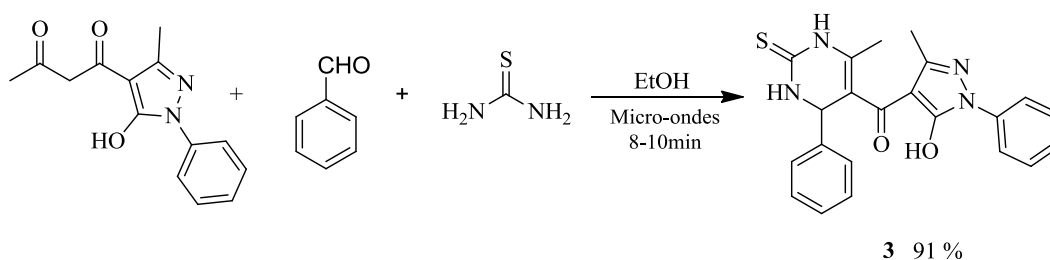


Schéma 27

III.3. Choix du solvant

Généralement la réaction de Biginelli est faite dans un solvant polaire protique tel que l'éthanol ou le méthanol, utilisé surtout dans les conditions classiques de la réaction. La cyclo-condensation réalisée en présence d'acide acétique comme solvant a été également testée et donne des bons résultats.

Les solvants polaires aprotiques ont été également utilisés avec succès tels que le tétrahydrofurane (THF) et l'acétonitrile (MeCN).

Premièrement, et en vue de choisir le meilleur solvant, nous avons réalisé la réaction de cyclo-condensation du benzaldéhyde et l'urée avec notre produit de départ **2** dans divers solvants : THF, H₂O, CH₃CN, EtOH, AcOH et MeOH (tableau 3).

Tableau 2 : Différents essais de la réaction dans différents solvants

Entrée	Solvant	Temps (h)	Température	Rendement(%)
1	THF	4	reflux	50
2	H ₂ O	4	reflux	-
3	CH ₃ CN	4	reflux	51
4	EtOH	4	reflux	85
5	AcOH	4	reflux	56
6	MeOH	4	reflux	64

Les résultats montrent que les produits de la réaction de Biginelli ont été obtenus avec des rendements qui varient entre 50 et 64%. Cependant, la réaction dans l'EtOH a donné un meilleur résultat avec un rendement de 85% (entrée 4, tableau 2).

III.4. Optimisation de la réaction de Biginelli

La réaction de Biginelli a été largement utilisée pour construire des chimiothèques de molécules diverses biologiquement actives. Après, d'autres chercheurs ont développé cette synthèse pour améliorer les rendements et faciliter la manipulation par l'optimisation de conditions opératoires en utilisant les différents catalyseurs.

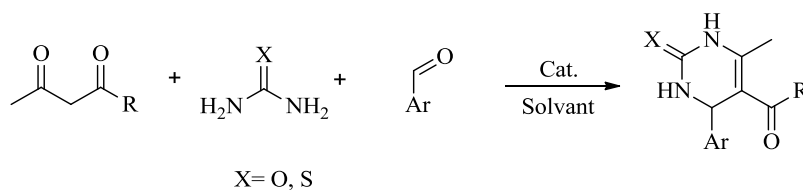


Schéma 28

Le but de cette partie de nos travaux est d'élaborer une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 6-méthyl-5-(3-méthyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-4-carbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPMs) selon la réaction « one-pot » de Biginelli.

Pour cela, nous avons testé différentes conditions de réaction pour la condensation de Biginelli de dioxo-alkyl-pyrazole **2**, d'aldéhyde et d'urée ou thiourée (Schéma 29), en utilisant la méthode conventionnelle, d'irradiation micro-ondes, et de chauffage dans un tube scellé sinon à température ambiante.

Nous avons réussi après plusieurs optimisations, réalisées sur le composé dihydropyrimidinone **14** (entrée 5), et ceux dihydropyrimidinethiones **3**, **4**, **5** et **6** (entrées 1-4), à mettre au point la réaction de la synthèse des phénylpyrazolo-pyrimidiniques, substitués en position 4 du noyau pyrimidinique par des aryles.

Ainsi, l'étude de cette synthèse nous a permis d'obtenir de bons résultats, au niveau du temps de la réaction et du rendement. Les résultats de ces méthodes utilisées sont présentés dans le tableau 3.

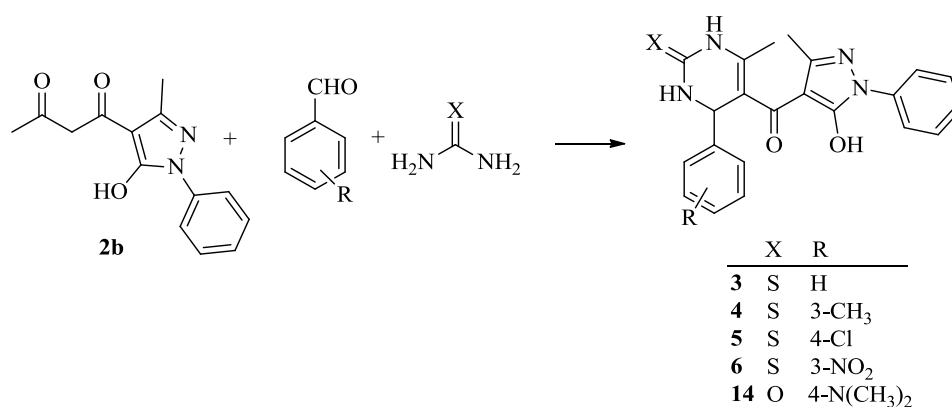
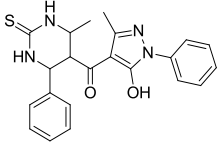
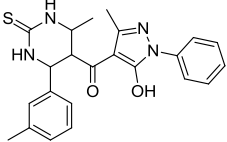
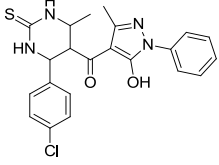
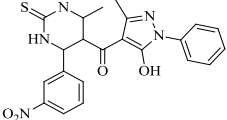
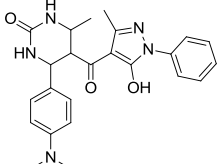


Schéma 29

Tableau 3 : Comparaison entre les temps de réaction et le rendement pour la conversion de 2 en dérivés dihydropyrimidiniques par les différentes méthodes.

Entrée	Produits	PF (°C)	Méthode conventionnelle		Irradiation Micro-ondes	Tube scellé
			T.A.	Reflux		
			Rdt. / temps	Rdt. / temps		
1		158-160	88 (20 h)	69 (3 h)	91 (10 min)	61 (1 h)
	3					
2		174-176	80 (20 h)	71 (4 h)	86 (10 min)	67 (1 h)
	4					
3		183-185	78 (20 h)	83 (4 h)	84 (10 min)	53 (1 h)
	5					
4		171-173	81 (22 h)	74 (4 h)	88 (10 min)	64 (1 h)
	6					
5		175-177	75 (22 h)	70 (4 h)	86 (10 min)	59 (1 h)
	14					

Les résultats montrent que les produits de la réaction de Biginelli sont obtenus avec des rendements variant entre 53 et 91%. Cependant, quand la réaction est ensuite sous irradiation micro-ondes et à température ambiante, elle donne les meilleurs résultats.

La réaction sous irradiations micro-ondes, a donné des temps de réaction plus courts et des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel. Elle offre également le faible coût et la simplicité de manipulation.

III.5. Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par l'APTS

Une cyclocondensation à trois composants, monotopie « one-pot », simple et directe, très efficace a été développée dans notre laboratoire en utilisant l'acide

paratoluènesulfonique (APTS) comme catalyseur dans l'éthanol à température ambiante pour générer la synthèse de 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-4-carbonyldihydro-pyrimidines **A** (Schéma 30).

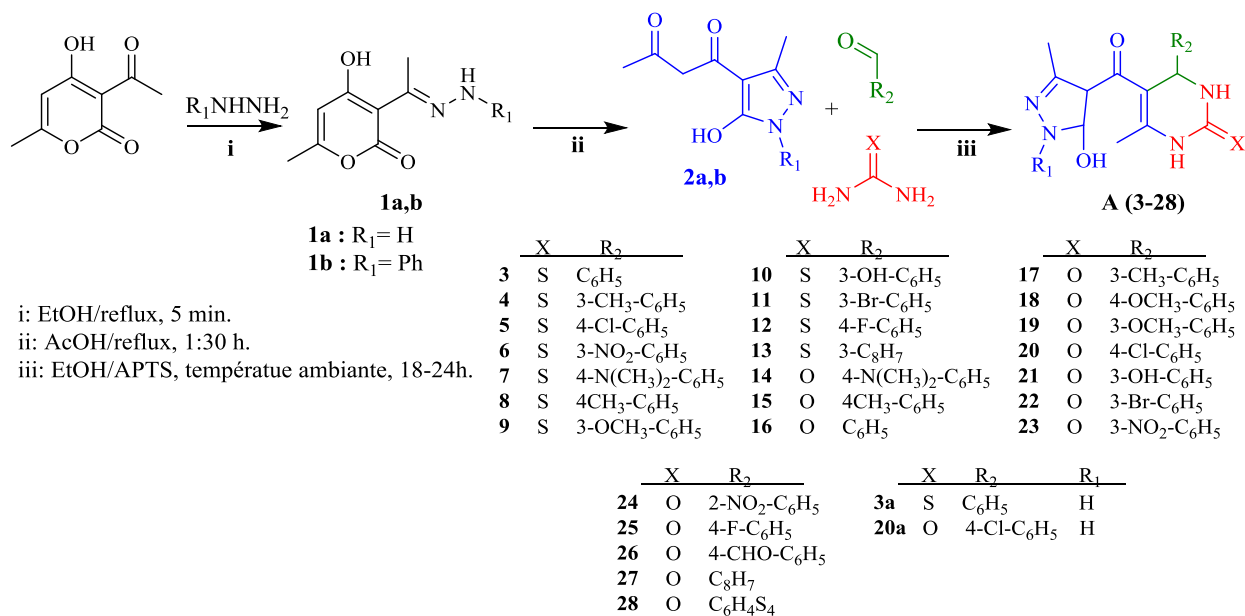


Schéma 30

Nous avons élaboré une série de nouveaux dérivés de 2,4,5,6-pyrimidine qui ont été synthétisés en faisant réagir le 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione, l'urée ou thiourée et des aldéhydes différemment substitués dans les conditions réactionnelles de Biginelli (Tableaux 4, 5 et 6).

Tableau 4: Synthèse des dérivés de (5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methanone

Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	PF. (°C)	Rdt. (%)
1	3		20	158-160	88
2	4		20	174-176	80

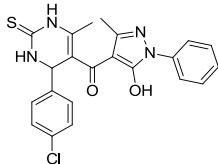
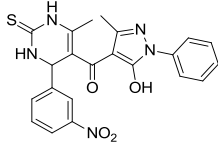
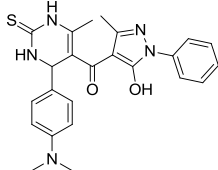
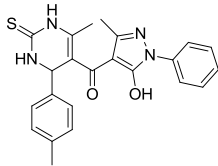
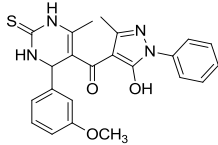
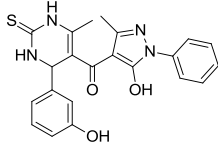
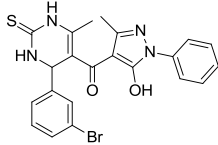
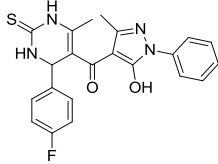
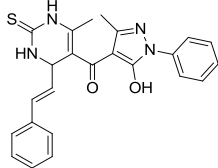
3	5		20	183-185	78
4	6		22	175-177	87
5	7		22	180-182	83
6	8		22	184-186	84
7	9		20	178-180	87
8	10		22	165-167	86
9	11		20	160-162	83
10	12		22	174-176	82
11	13		22	166-168	81

Tableau 5: Synthèse des dérivés de (5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-methyl-4-phenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methanone

Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	PF. (°C)	Rdt. (%)
1	14		22	175-177	75
2	15		22	182-184	75
3	16		20	160-162	90
4	17		20	166-168	82
5	18		20	156-158	78
6	19		20	156-158	88
7	20		18	175-177	84
8	21		22	173-175	83

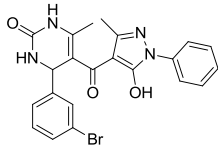
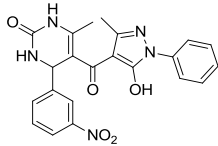
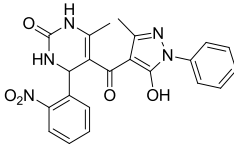
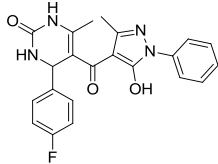
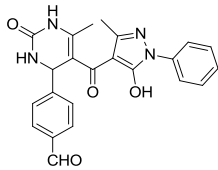
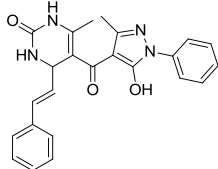
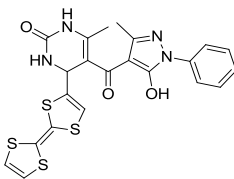
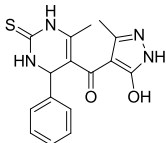
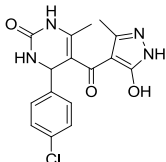
9	22		20	166-168	81
10	23		22	171-173	81
11	24		22	154-156	83
12	25		22	160-162	88
13	26		22	161-163	84
14	27		22	166-168	81
15	28		24	194-196	80

Tableau 6: Synthèse des dérivés de (5-hydroxy-3-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanones

Entrée	Produits	Structures	Temps (h)	PF. (°C)	Rdt. (%)
1	3a		22	180-182	83
2	20a		22	175-177	75

III.6. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli est détaillé dans le schéma 31. La première étape est une condensation entre le carbonyle de l'aldéhyde aromatique et l'urée, donnant lieu à l'intermédiaire **I**.

L'étape de condensation suivante est catalysée par un acide pour donner une base de Schiff. Le composé clé dicétone s'additionne ensuite à la base de Schiff et le composé attendu est obtenu après attaque nucléophile de la fonction amine sur le groupe carbonyle suivie par une seconde condensation.

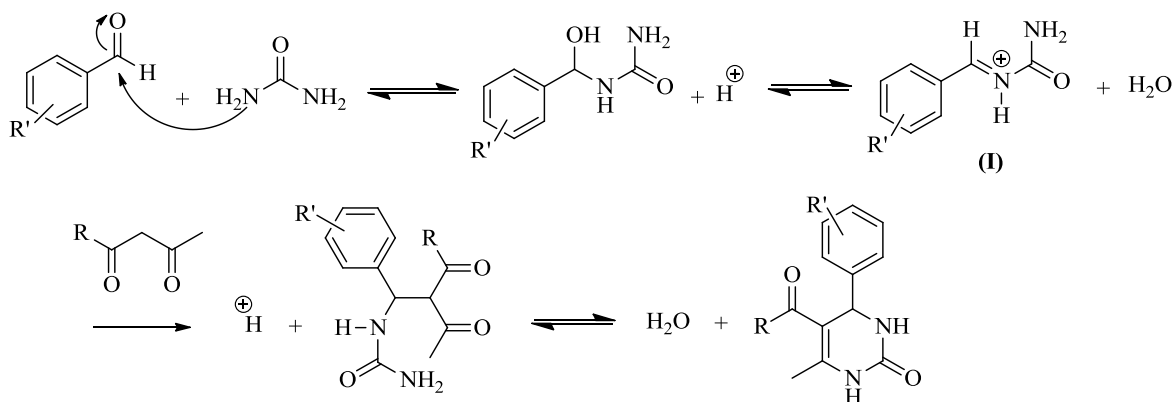


Schéma 31

III.7. Analyse spectroscopique

Afin de déterminer les structures des produits synthétisés, nous nous sommes basés sur leurs analyses spectrales et surtout sur leurs spectres RMN du proton et carbone 13. Le proton du cycle pyrimidinique est confirmé par l'apparition d'un pic singulet à 5,3 ppm. Les deux protons NH résonnent à 9,4 et 10 ppm, les deux pics singulets des méthyles résonnent à 1,9 et 2,1 ppm (figure 12).

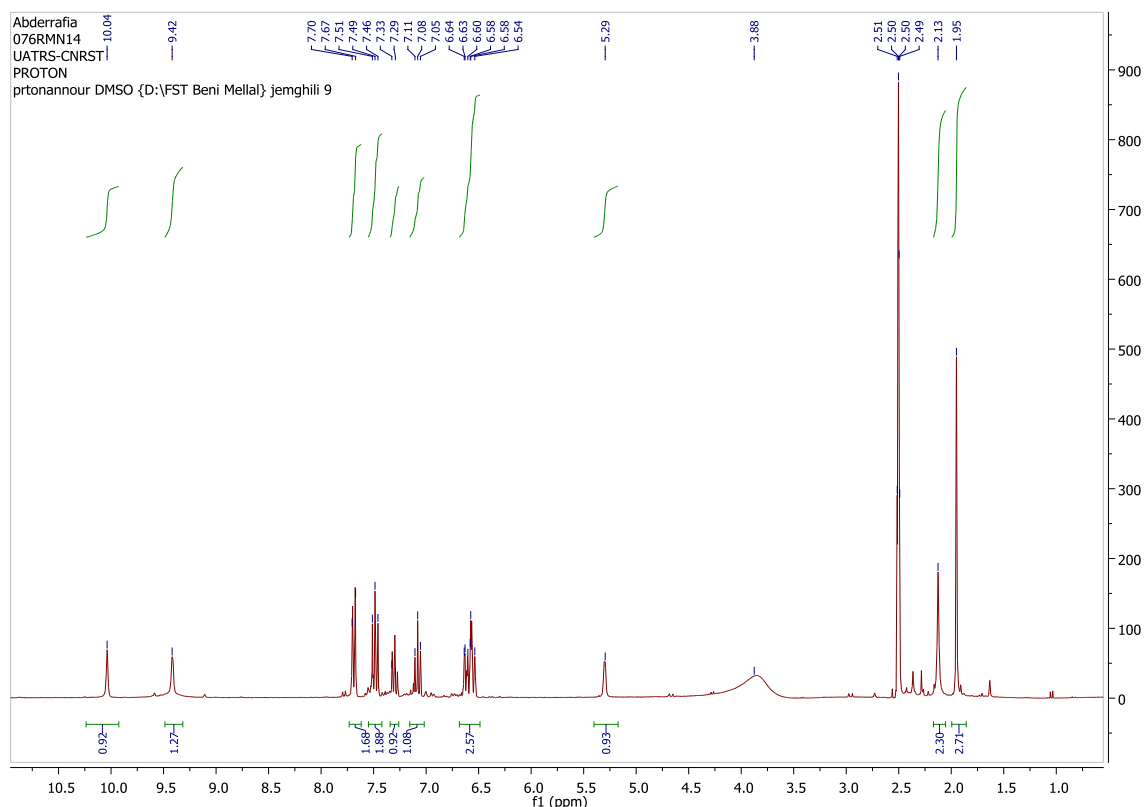


Figure 12 : Spectre RMN ^1H pris dans DMSO du produit 11

IV. Conclusion

L'objectif que nous nous étions fixés pour cette première partie a été atteint, permettant ainsi la validation de notre approche. En effet, nous avons pu développer une voie de synthèse des 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-4-carbonyldihydro-pyrimidines à partir de l'acide déhydroacétique.

Notre synthèse s'est également révélée très efficace puisqu'en 3 étapes, elle permet d'obtenir un système hétérocyclique rassemblant le pyrazole et la pyrimidine avec un rendement global de l'ordre de 80%.

À noter que, nous avons mis en œuvre une nouvelle approche pour la synthèse des dérivés 3-méthyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-4-carbonyldihydro-pyrimidines *via* une procédure rapide "one pot" sous irradiation micro-ondes et par agitation à température ambiante.

Chapitre III :

Evaluation pharmacologique des dérivés de 3,4-dihydro-pyrimidinones

I. Introduction

Dans la littérature, (voir le chapitre I), les molécules ayant un squelette pyrimidinique ont un effet biologique important (antioxydant, antibactérien et cytotoxique). C'est pour cela que nous avons décidé d'évaluer l'activité antioxydante, antibactérienne et cytotoxique des dérivés de 3,4-dihydropyrimidinones que nous avons synthétisés. Tout d'abord, nous donnons un aperçu sur les différents tests biologiques et les techniques utilisées.

II. Activité antioxydante

Les radicaux libres sont des molécules possédant des électrons non appariés dans leurs orbitales externes. Les cellules sont constamment exposées aux radicaux libres créés par les rayonnements électromagnétiques provenant de l'environnement.

II.1. Définition d'un antioxydant

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques. Ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs. La raison pour laquelle les antioxydants sont importants vient du fait que l'oxygène est un élément potentiellement toxique puisqu'il peut être transformé en formes plus réactives telles que le superoxide, le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet et les radicaux hydroxyles. D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci.

II.2. Méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant

De nombreuses méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydante des composés purs ou des extraits. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou décoloration d'un réactif spécifique dans le milieu réactionnel, à citer :

II.2.1. Test DPPH

Le pouvoir antioxydant est mesuré en utilisant des radicaux libres plus stables. Le DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre très stable à l'état cristallin et en solution, de coloration violette. L'évaluation de l'activité antioxydante est basée sur la capacité des antioxydants d'agir comme piègeur des radicaux libres. Ils agissent en transférant un atome d'hydrogène à la molécule du DPPH, au cours de la réaction, induisant ainsi un changement de coloration dans la solution initiale. L'avancement de la réaction est suivi par spectrophotométrie à 517 nm.

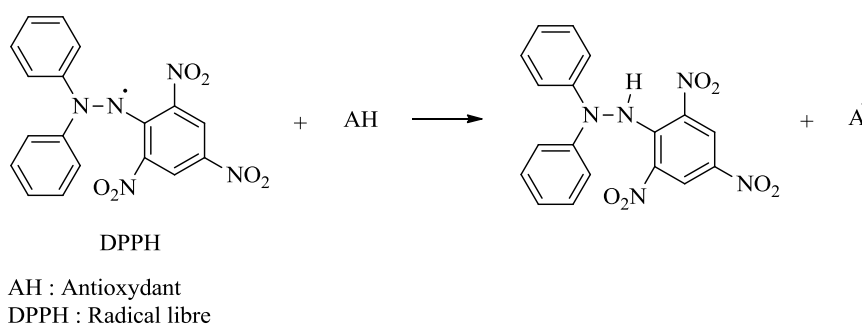


Schéma 32

Plus le composé a la facilité de céder son atome d'hydrogène plus il est jugé efficace comme antioxydant. Le pourcentage du DPPH restant est inversement proportionnel à la concentration de l'antioxydant. La concentration nécessaire d'un composé pour faire disparaître de 50% le DPPH à l'équilibre est connue comme la IC₅₀. De point de vue méthodologique, le test du DPPH présente l'avantage d'être rapide et reproductible.

Le test au radical libre DPPH est recommandé pour des composés contenant les groupements SH, NH ou OH. Il s'effectue à température ambiante et permet ainsi d'éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles.

II.2.2. Méthode de TBARS

La méthode de TBARS (substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique) mesure la quantité de dialdéhyde malonique qui est produite à partir d'un endoperoxyde des acides gras insaturés au cours de l'oxydation lipidique. Le dialdéhyde malonique réagit avec l'acide thiobarbiturique pour donner des pigments de coloration rouge. La quantité de pigments peut être mesurée par spectroscopie à 532-535 nm. L'oxydation est inhibée par

l'action des antioxydants et par conséquent on peut observer une diminution de l'absorbance. L'activité antioxydante est alors déterminée par le pourcentage d'inhibition de la formation du dialdéhyde malonique.

La décomposition des produits primaires, issues de l'oxydation lipidique, engendre des mélanges complexes comprenant des époxydes, des cétones, des hydrocarbures et des aldéhydes saturés. Ces derniers sont utilisés dans le but d'évaluer la capacité antioxydante.

III. Activité antibactérienne

III.1. Définition

Un agent antibactérien est un agent qui inhibe la croissance bactérienne ou tue les bactéries. Le terme est souvent utilisé comme synonyme d'autres termes aux propriétés plus spécifiques. Aujourd'hui, cependant, on a une meilleure connaissance des agents responsables de diverses maladies infectieuses, et le terme antibiotique remplace le terme antibactérien pour désigner un large éventail de composés antimicrobiens, y compris les anti-fongiques. Les antibactériens doivent être distingués des désinfectants (agents de désinfection), qui sont des substances moins sélectives utilisées pour détruire les micro-organismes, pathogènes ou non.

Avec les progrès de la chimie médicinale, la plupart des agents antibactériens actuels sont des produits semi-synthétiques issus de modifications de divers composés naturels. Les antibactériens ne peuvent pas être utilisés pour traiter les virus.

III.2. Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne

L'examen des données bibliographiques fait apparaître d'emblée la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antibactérienne. Ces différentes techniques sont répertoriées et décrites dans des livres, des mémoires de thèses de Doctorat ainsi que dans différentes publications. Ces aperçus édités montrent qu'il n'y a pas une seule méthode standard pour évaluer l'efficacité potentielle des composés doués d'activité antibactérienne.

III.2.1. Evaluation de l'activité antibactérienne

Les différents protocoles peuvent être classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion de l'agent antibactérien et selon la nature du contact de l'agent antibactérien avec le germe. La majorité des chercheurs ont employé l'une des trois analyses suivantes : diffusion sur disque, dilution d'agar et dilution de bouillon.

III.2.2. Méthode de l'aromatogramme

En plus de l'appellation méthode de l'aromatogramme, elle est appelée aussi technique de l'antibioaromatogramme, méthode de VINCENT ou méthode de diffusion dans la gélose (agar). Elle est particulièrement adaptée à l'étude de l'action antibactérienne. Elle permet de déterminer la sensibilité des différentes espèces bactériennes vis à vis de l'agent antimicrobien donné. La méthode de l'aromatogramme consiste à utiliser des boîtes de Pétri contenant un milieu gélosé convenable (10-25 ml), déjà solidifié et inoculé de la souche microbienne testée. Des disques en papier filtre ou papier Wattman (6-8 mm), préalablement imprégnés de quantités connues d'agent antimicrobien (5-30 μ L), sont alors placés en surface de la gélose. Généralement, les micro-organismes seront classés susceptibles, intermédiaires ou résistants, selon le diamètre de la zone d'inhibition.

III.2.3. Méthode de diffusion sur milieu gélosé en puits

Cette technique consiste à découper une cavité circulaire dans la gélose ensemencée avec la suspension bactérienne. Cette cavité est ensuite remplie d'un volume donné d'agent antimicrobien qui va diffuser dans la gélose, et on procède, après incubation, à la mesure du diamètre d'inhibition.

III.3. Evaluation de CMI

La méthode d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) consiste à déterminer la plus faible concentration, d'un agent antibactérien, nécessaire pour inhiber la croissance d'un microorganisme. L'efficacité de l'agent antimicrobien testée est évaluée par la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI), plus la CMI est faible plus l'agent antimicrobien est efficace.

IV. Étude biologique

Cette partie a été réalisée en collaboration avec l'équipe d'Oncologie Expérimentale et de Substances Naturelles, Immuno-pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni Mellal, et avec le laboratoire de technologie agroalimentaire à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de Béni-Mellal.

IV.1. Evaluation de l'activité antioxydante

La solution standard de la vitamine C (contrôle positif) est de 1 mg/100 µl de méthanol. Une solution de DPPH (1 mg/25 ml de Méthanol) est préparé comme témoin.

Dans des plaques de 96 puits, les produits sont solubilisés dans un volume approprié du DMSO pour avoir une concentration de 20 mg/ml. Dans des plaques de 96 puit, 16 µl de la solution de chaque produit et 16 µl de la vitamine C (10 mg/ml) sont ajoutés au méthanol pour avoir un volume final de 200 µl. En suite 100µl est transféré dans le puits suivant contenant 100 µl du méthanol (dilution 1/2). La même procédure est répétée pour réaliser les dilutions en cascade 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 et 1/128. Après quoi, 150 µl de DPPH (1mg/25 ml méthanol) sont ajoutés dans chaque puits contenant 100 µl du mélange puis incubé 30 minutes dans l'obscurité à 37°C. L'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre à 517 nm. Le blanc est un mélange du méthanol et le réactif DPPH dans les mêmes conditions expérimentales. Les résultats sont exprimés comme étant le pourcentage de l'activité anti radicalaire.

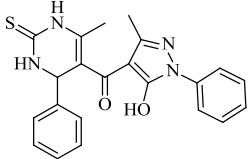
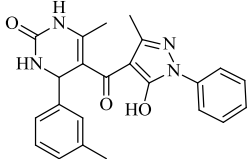
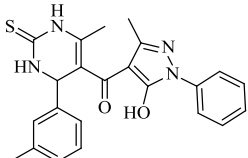
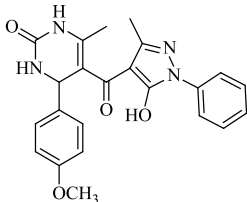
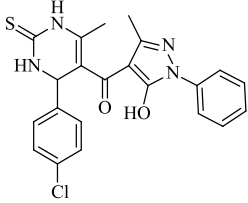
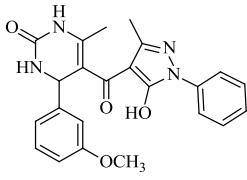
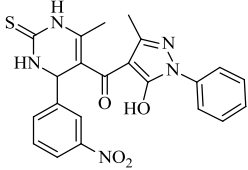
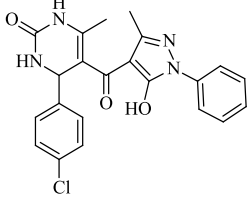
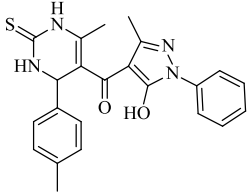
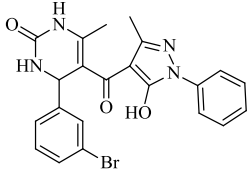
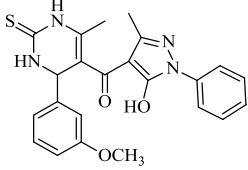
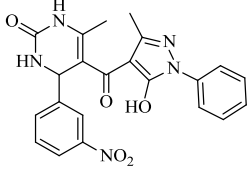
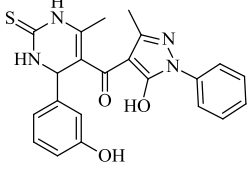
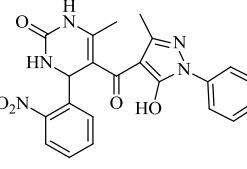
A noter, que pour certains produits une dilution préalable de 1/30 dans du DMSO était nécessaire à cause de leur fort effet antioxydant.

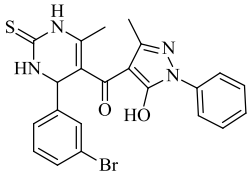
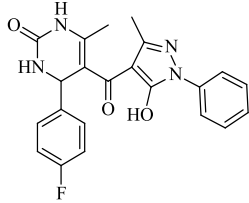
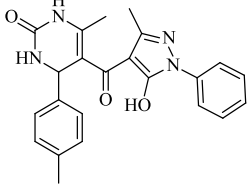
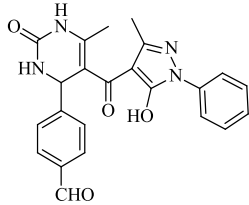
L'activité de piégeage des radicaux a été exprimée en pourcentage de neutralisation du radical DPPH selon la relation:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Absorbance du contrôle} - \text{Absorbance de l'échantillon})}{\text{Absorbance du contrôle}} \times 100$$

La valeur de l'IC₅₀ déterminée à partir du graphique tracé de l'activité de piégeage en fonction des différentes concentrations de chaque produit, est définie comme la concentration de l'antioxydant nécessaire pour réduire de 50% la concentration de radicaux DPPH initiale.

Tableau 7 : L IC_{50} (exprimé en $\mu g/ml$) des composés testés pour leur activité antioxydante

Produits	Structures	IC_{50}	Produits	Structure	IC_{50}
3		48,00	17		32,50
4		31,60	18		32,80
5		78,10	19		10,60
6		17,30	20		64,10
8		24,70	22		23,90
9		5,30	23		22,90
10		10,40	24		16,90

11		21,70	25		102,50
15		20,00	26		30,60
Vitamine C			5		

Nous remarquons que les composés (**9**, **10**, **19**, **24** et **6**) des dihydropyrimidines portant en position 4 les groupements 3-méthoxyphényle, 3-hydroxyphényle, 2-nitophényle et 3-nitrophényle ont présenté une meilleure activité antioxydante avec des concentrations de IC₅₀ de 5,3; 10,4; 10,6; 16,9 et 17,3 µg, respectivement. Le radical DPPH est de couleur pourpre et, après la réaction avec des donneurs d'hydrogène des antioxydants, la couleur devient jaune. Les composés testés possèdent une activité antioxydante relativement importante en comparaison avec la vitamine C (contrôle positif).

IV.2. Evaluation de l'activité antibactérienne

Les 18 composés ont été estimés pour un test antibactérien in vitro contre deux types de souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives en utilisant la méthode des puits et la méthode des microplaques.

IV.2-1. Les souches testées

Les souches utilisées dans les tests nous ont été fournies par le laboratoire de Technologie Agroalimentaire du Centre Régional de la Recherche Agronomique de Marrakech.

Les souches testées sont des Souches d'*Escherichia Coli* ATCC (Gram -) et *Staphylococcus aureus* (Gram +).

IV.2-2. Préparation des suspensions bactériennes

Les bactéries à tester sont ensemencées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose LB, et incubées pendant 24 heures, afin d'obtenir une culture jeune des bactéries et des colonies isolées. A partir de ces boîtes, à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques sont prélevées et mises dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0.9% de sel (NaCl). La suspension bactérienne est bien homogénéisée, et la lecture de la densité optique se fait à 625 nm.

IV.2-3. Tests de l'activité antibactérienne

Pour étudier l'activité antimicrobienne des molécules, nous avons utilisé la méthode des puits et la méthode des microplaques.

✓ Méthode des puits

A l'aide d'un emporte-pièce stérile, des puits d'environ 6 mm de diamètre ont été effectués dans la gélose. Dans chaque puits, on introduit 80 µl de la solution des molécules à tester dans le DMSO avec différentes concentrations (50, 100, 150, 200 et 250 mg/ml). Après 30 min de diffusion à la température du laboratoire, les boîtes de Pétri ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 h. La présence ou non d'une zone d'inhibition a été observée à l'oeil nu.

✓ Détermination de l'IC₅₀ sur les microplaques

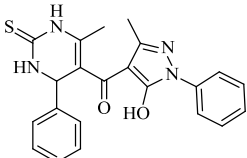
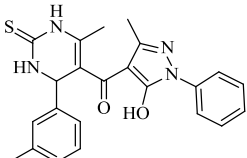
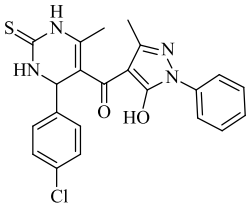
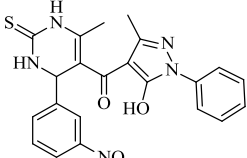
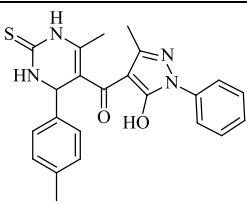
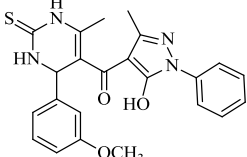
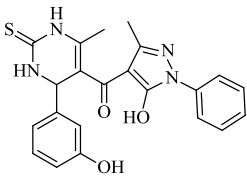
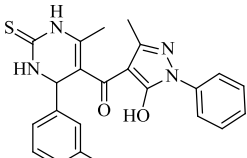
La croissance des bactéries sous l'effet de différentes concentrations des molécules synthétisées est surveillée par la mesure de la densité optique.

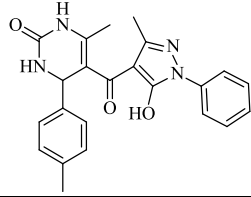
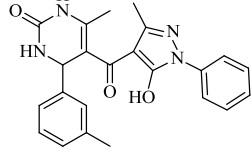
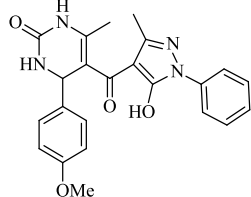
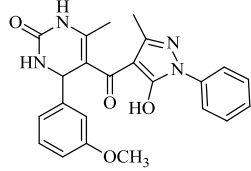
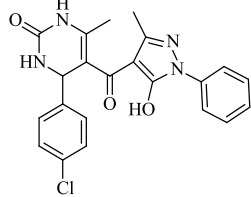
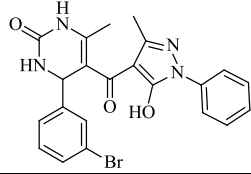
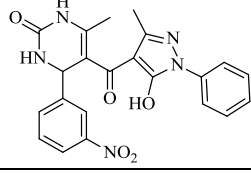
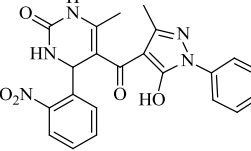
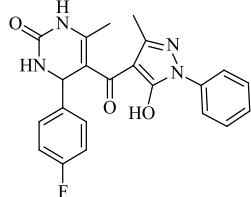
L'objectif consiste à déterminer la concentration qui réduit le taux de la population microbienne de 50% par rapport à celle du contrôle. Ce test vient compléter les essais antimicrobiens réalisés par la méthode des disques ou la méthode des puits. Le protocole suivi consiste à déterminer la densité optique (DO) après et avant l'incubation de chaque tube contenant la suspension de la molécule à tester (tableau 8).

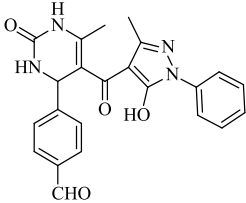
$$Inhibition \% = \frac{(DO\ Blanc - DO\ Echantillon)}{DO\ Blanc} \times 100$$

Les résultats de l'IC₅₀ obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Résultats des tests de l'IC₅₀ de l'activité antibactérienne en μmol

Composés	Structures	<i>E.coli</i> ATCC	<i>Staph. aureus</i> ATCC
3		9,1	7,2
4		2,25	1,09
5		0,58	0,33
6		1,30	0,87
8		1,88	0,97
9		2,50	1,80
10		0,87	2,10
11		5,13	4,90

15		>100	76,12
17		95,2	85,50
18		>100	88,62
19		80,30	72,40
20		0,80	0,67
22		>100	>100
23		3,38	3,91
24		2,53	4,26
25		0,59	0,73

26		34,04	15,24
----	---	-------	-------

Les résultats ont montré que la plupart des composés testés ont une activité antibactérienne remarquable. L'activité a été montrée en termes de la concentration inhibitrice de 50% de prolifération microbienne (IC_{50}). Cette étude a révélé que lorsque le cycle benzénique est substitué par des halogènes comme le chlore, le nitro, le fluor et le brome, une amélioration de l'activité des composés est observée. D'une autre part, le soufre augmente l'activité d'une façon remarquable que l'oxygène. Les composés **10**, **20** et **25** se sont révélés être les composés les plus actifs.

PARTIE II :
SYNTHESE DES DERIVES DE 1,4-
DIHYDROPYRIDINES ET DE PYRAZOLO-
TETRACETONES

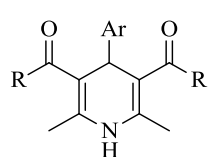
Chapitre I :

Rappels bibliographiques sur la synthèse de nouveaux
dérivés de 1,4-dihydropyridines et de pyrazolo-tétracétones

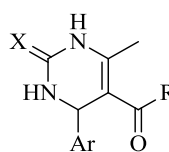
I. Etude bibliographique sur la synthèse, la réactivité et l'intérêt biologique des dérivés de 1,4-dihydropyridines

I.1. Introduction

Deux structures chimiques analogues ont été introduites dans la chimie organique, qui auraient ensuite un impact important sur la pharmacologie et la chimie médicinale. Arthur Hantzsch en 1882 et Pietro Biginelli en 1893, ont rapporté des procédés pour la synthèse de 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) et 1,2,3,4-tétrahydropyrimidine (1,2,3,4-THPM), respectivement, qui portent maintenant leurs noms.



1,4-dihydropyridine



1,2,3,4-tétrahydropyrimidine

Figure 13

Hantzsch a d'abord signalé la synthèse de 1,4-dihydropyridines par condensation d'aldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle avec de l'ammoniac dans de l'alcool à reflux ou de l'acide acétique,¹ ce qui nécessite un temps de réaction plus long et un rendement faible à modéré, jusqu'à présent, de nombreuses citations littéraires existent concernant diverses tentatives d'amélioration de la réaction de Hantzsch à l'aide de différents catalyseurs et de méthodes plus écologiques.²

En raison du faible rendement rapporté, de nombreuses améliorations ont été développées, notamment l'utilisation de catalyseurs tels que l'acide boronique,³ triflates de métaux,⁴ diiode,⁵ TMS iodure,⁶ Bu₄NHSO₄,⁷ levure de boulangerie,⁸ nitrate d'ammonium cerrique,⁹ ou un support de silice.¹⁰

Certains procédés sans solvant pour la synthèse des 1,4-DHP comprennent l'utilisation d'une irradiation par ultrasons,¹¹ silice fonctionnalisée par l'acide sulfonique,¹² trifluoroacétate de fer (III) et trifluoréthanesulfonate,¹³ acides siliceux sulfuriques,¹⁴ Ba(NO₃)₂¹⁵ et PPA-SiO₂.¹⁶ D'autres méthodes comprennent la synthèse assistée par micro-ondes,¹⁷ l'utilisation de catalyseurs comme CsCl₃·7H₂O,¹⁸ le chlorhydrate de thiamine.¹⁹

I.2. Méthodes de synthèse des 1,4-DHP

I.2.1. Synthèse Originale de Hantzsch

Hantzsch a décrit la synthèse originale des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs),²⁰ qui consiste en une cyclocondensation à trois composants entre un aldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle (ou un autre β -cétoester) et l'ammoniaque (ou l'acétate d'ammonium) portés à reflux d'alcool (éthanol) dans un temps prolongé, donnant lieu aux 1,4-dihydro-2,6- diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (Schéma 33).

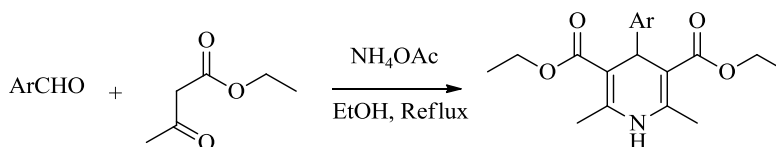


Schéma 33

À nos jours, la synthèse de Hantzsch est considérée comme la méthode la plus simple et la plus utilisée pour l'accès aux 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) en faisant intervenir différents aldéhydes et différents composés dicarbonylés.

De nombreuses méthodes modifiées sous diverses conditions ont été rapportées y compris l'emploi des irradiations micro-ondes, ultrasons et nouveaux catalyseurs dont nous allons en citer quelques-uns.

I.2.2. Autres méthodes de synthèse améliorées

a. Utilisation de triéthylamine

Une synthèse facile et efficace de nouveaux dérivés de 1,4-dihydropyridine a été signalée par Ghalem et *al.*²¹ par une réaction de condensation à trois composants de Hantzsch d'aldéhydes ou d'acides formylphénylboroniques, d'acétoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine dans des conditions exemptes de solvant (Schéma 34).

La méthode décrite par Ghalem et ses Collaborateurs offre plusieurs avantages, notamment des rendements élevés, des temps de réaction courts et une procédure de traitement simple.

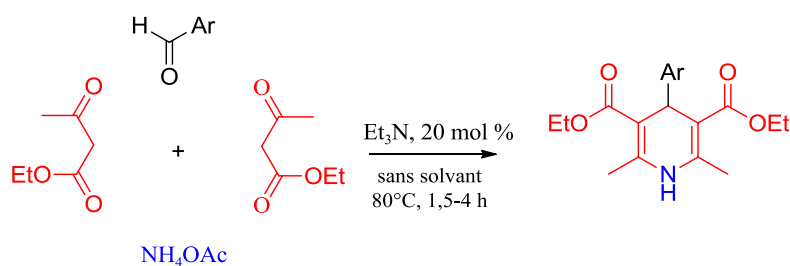


Schéma 34

b. Utilisation de diiode

Un mélange d'éthanolamine et de divers aldéhydes en présence d'acétoacétate de méthyle ont été convertis en *N*-hydroxyéthyl-1,4-dihydropyridines **L₅₅** dans des conditions douces et sans solvant en rendements bons à excellents. Des réactions ont eu lieu à la fois en présence ou en l'absence de diiode.²² Ce dernier a catalysé efficacement la réaction décrite et a également amélioré les rendements de la réaction (Schéma 35).

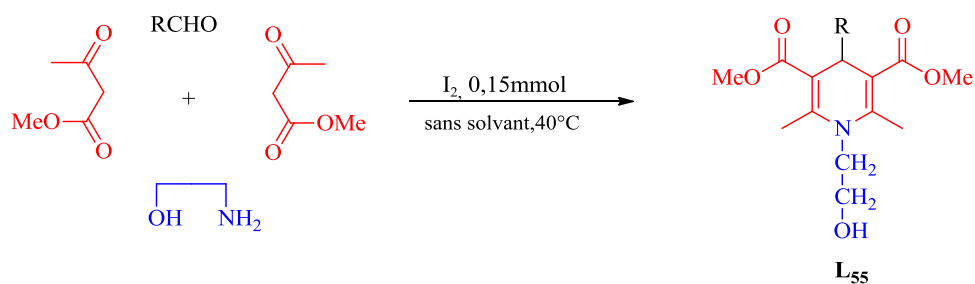


Schéma 35

c. Synthèse des 1,4-dihydropyridines liées au pyranopyrazole

Une série de nouvelles pyranopyrazole-1,4-dihydropyridines **L₅₇** a été synthétisée par Kumar et *al.*²³ en 2017, suite à la synthèse modifiée de Hantzsch. La synthèse de pyranopyrazole-1,4-dihydropyridines symétriques consiste à faire réagir le pyrano[2,3-*c*]pyrazole-4-carbaldéhydes **L₅₆**, le β-céto-ester avec l'acétate d'ammonium sous irradiations Micro-ondes dans des conditions exemptes de solvant en utilisant du nitrate de baryum comme catalyseur (Schéma 36), suivi d'un traitement simple pour obtenir les composés purs.

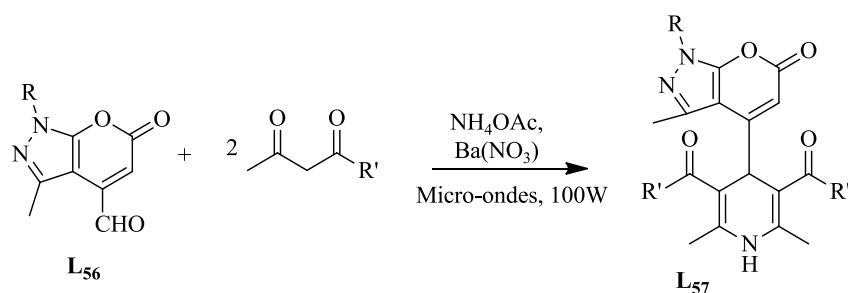


Schéma 36

d. Sous irradiation Micro-ondes

Ces dernières années une attention particulière a été portée sur la synthèse assistée par les micro-ondes, où diverses réactions de chimie organique ont été réalisées sous ces irradiations. On peut citer, par exemples, les réactions de cyclo-additions, la synthèse d'hétérocycles, les réactions sans solvant, la catalyse par transfert de phase, les processus catalysés par un métal de transition, car toutes ces réactions sont des processus qui nécessitent de la chaleur.²⁴

Plusieurs méthodes de synthèse de 1,4-dihydropyridines *N*-substituées ont été rapportées dans la littérature.²⁵ Pour la préparation de ces composés, les propiolates sont utilisés au lieu des composés β-dicarbonylés. La cyclo-condensation des aldéhydes, des propiolates et l'acétate d'ammonium ou bien des amines dans l'acide acétique à reflux, suivie d'une *N*-alkylation fournit les 1,4-dihydropyridine-*N*-substituées.²⁶

Sirisha et *al.*²⁷ ont rapporté la synthèse d'une nouvelle classe de 4-aryl/hétéroaryl-2,6-diméthyl-3,5-bis-*N*-(phényle/phényle-substitué)-carbamoyl-1,4-dihydropyridines **L58** d'une manière simple, économique et écologique (Schéma 37).

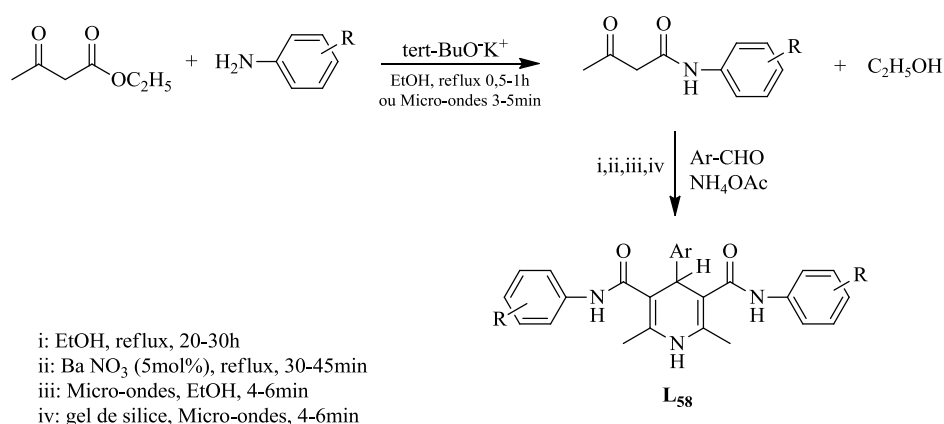


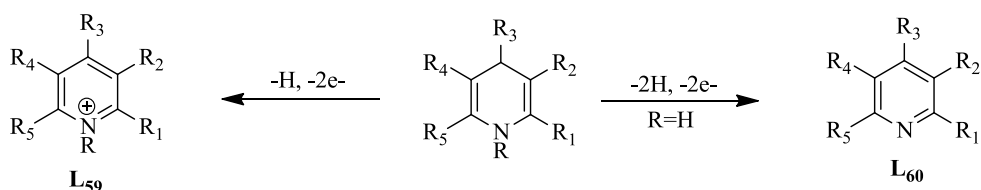
Schéma 37

I.3. La réactivité des 1,4-DHP

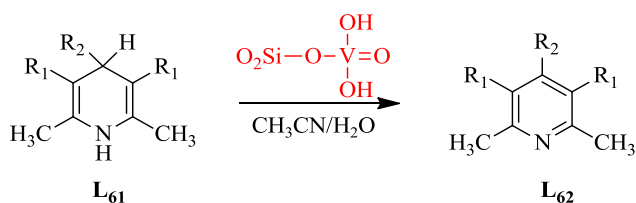
Les 1,4-dihydropyridines sont des intermédiaires synthétiques très importants. Malgré des doutes infondés quant à leur stabilité, les DHP ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïdes azotés,²⁸ et comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, réduction, alkylation, etc...²⁹⁻³¹

I.3.1. Réaction d'oxydation

L'aromatisation est l'une des réactions typiques du noyau 1,4-dihydropyridine. En effet, l'oxydation se fait par la perte d'un ou deux protons et deux électrons (Schéma 38).³²



Une méthode simple pour l'aromatisation oxydante des 1,4-dihydropyridines **L₆₁** aux pyridines **L₆₂** correspondantes est décrite par Safaiee et ses collaborateurs en utilisant du peroxyde d'hydrogène comme oxydant et de l'acide vanadique de silice comme catalyseur dans l'acétonitrile à température ambiante.³³ Le catalyseur peut être facilement récupéré et réutilisé pendant 15 cycles de réaction sans perte considérable d'activité (Schéma 39).

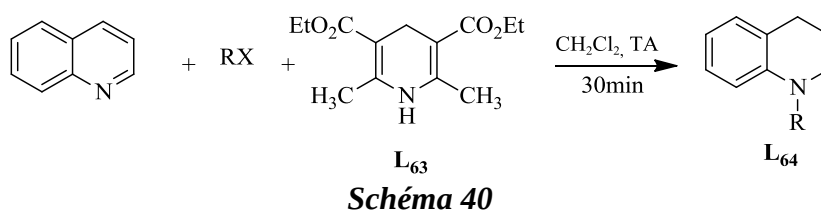


I.3.2. Réaction de réduction

Le motif dihydropyridinique a été largement utilisé comme source d'hydrures pour l'amination réductive, et il a été connu pour effectuer beaucoup de bio-réductions.^{34,35}

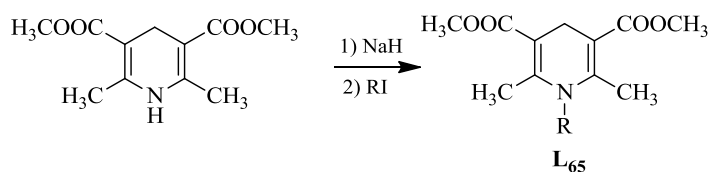
Dans ce contexte, une synthèse « one-pot » non catalysée de *tétra*-hydroquinoléines *N*-substitués **L₆₄** a été réalisée par l'équipe Babu avec de bons rendements par une réaction

de la quinoléine et des halogénures d'alkyle/acyle avec l'ester de Hantzsch (DHP) **L**₆₃ dans des conditions légères (Schéma 40).³⁶



I.3.3. Alkylation des dihydropyridines

La réaction de substitution électrophile est une caractéristique des 1,4-DHP. La plupart des 1,4-DHP montre une acidité très faible ce qui nécessite la présence d'un milieu basique pour le clivage de la liaison N-H, et conduit à la formation des N-alkyles ou N-acyles, il faut utiliser de l'hydruide de sodium ou de l'hydroxyde de potassium pour la formation de l'anion. Les 1,4-DHP N-alkylés **L**₆₅ ou N-acylés sont obtenus lorsque les anions sont traités avec des halogénures d'alkyle ou d'acyle (Schéma 41). Cela est déjà devenu une procédure standard.³⁷



I.4. Intérêts biologiques des 1,4-dihydropyridines

Les hétérocycles représentent la partie principale des produits naturels, des principes actifs pour l'industrie pharmaceutique et des composés ayant des interactions biologiques potentielles. L'une des petites molécules les plus connues est la 1,4-dihydropyridine : un hétérocycle contenant l'atome d'azote, qui s'est manifesté entant que l'élément principal dans l'activité pharmacologique des médicaments. Cet atome est illustré dans un certain nombre conséquents des composés biologiquement actifs.

Ce qui permet de catégoriser ces 1,4-dihydropyridines dans une classe de médicaments possédant une grande variété d'actions biologiques et pharmacologiques. Elles représentent l'un des groupes les plus importants d'agents modulateurs des canaux

calciques. Aussi, elles ont connu une large utilisation dans le traitement des maladies cardiovasculaires, qui comprend des activités antihypertenseurs.^{38, 39}

Il existe de nombreux médicaments disponibles sur le marché qui contiennent les 1,4 dihydropyridines comme squelettes de base. Ces molécules présentent des activités en tant qu'agents antituberculeux,⁴⁰ antiarhythmiques,⁴¹ anticancéreux,⁴² anticonvulsivants,⁴³ antileishmaniaux,⁴⁴ anticoagulants.⁴⁵

I.4.1. Activité antioxydante

Vijsha et *al.*⁴⁶ ont rapporté une nouvelle série de dérivés de 1,4-dihydropyridine de Hantzsch (1,4-DHP), contenant un fragment de pyrazole substitué, synthétisée par réaction de 3-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes avec des composés 1,3-dicarbonylés (éthylacétoacétate et méthylacétoacétate) et l'acétate d'ammonium.

Des études antioxydantes des composés synthétisés ont également été réalisées en mesurant l'essai de balayage des radicaux DPPH. Les composés **L_{66-a}**, **L_{66-b}** et **L_{66-c}** se sont révélés être des agents antibactériens et antioxydants puissants (Figure 14).

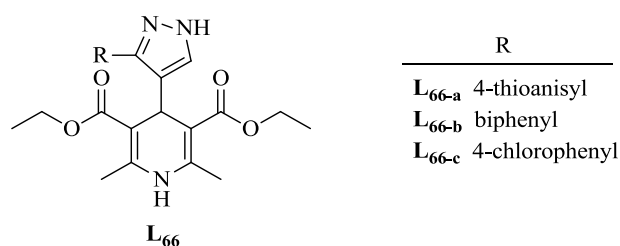


Figure 14

Cateni et *al.*⁴⁷ ont également synthétisé certaines bases de Mannich de nouveaux dérivés de 1,4-dihydropyridines qui se sont révélés être actifs.

I.4.2. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (AD) est un processus neuro-dégénératif lié à l'âge caractérisé par une perte de mémoire progressive, un déclin des compétences linguistiques et d'autres troubles cognitifs.⁴⁸

León et *al.*⁴⁹ décrivent la synthèse et l'évaluation biologique d'une série de nouveaux hybrides tacrine-1,4-dihydropyridine portant la structure générale de 11-amino 12-aryl-3,3-diméthyl-3,4,5,7,8,9,10,12-octahydrodibenzo[*b,g*][1,8]naphtyridine-1(2*H*)-one.

Ils représentent une nouvelle famille de molécules avec une application thérapeutique potentielle pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Figure 15).

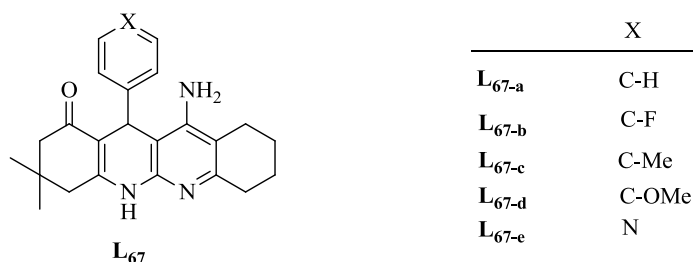


Figure 15

II. Rappels bibliographiques sur la condensation des 1,3-dicétones avec les aldéhydes –condensation de Knoevenagel

II.1. Introduction

La réaction de condensation de Knoevenagel est nommée d'après Emil Knoevenagel,⁵⁰ qui, en 1896, a identifié les réactions des aldéhydes et des cétones qui subissent une formation de liaison carbone-carbone avec un composé méthylène actif (X-CH₂-Y, où X et Y sont des groupes attracteurs d'électrons (EWG)) pour produire un composé α , β -insaturé (Schéma 42).

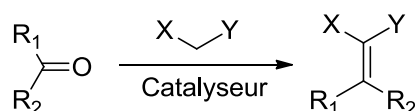


Schéma 42 : R₁ et R₂ peuvent être H ou n'importe quel autre groupe substituant.

Parmi les EWG utilisés comme X et Y sur le schéma 44 figurent le NO₂, le pyridinium quaternaire ou des hétérocycles similaires, CN, COR (et COAr), CONHR (et CONHAr), CO₂R, CO₂H, SO₂, S, Ar (et ortho, méta, para EWG), la pyridine et des hétérocycles similaires déficients en électrons.⁵¹

La réaction de Knoevenagel est la plus couramment utilisée dans les procédés de synthèse de nouvelle liaison sigma entre deux atomes de carbone. La réaction est catalysée par diverses amines, leurs sels d'ammonium correspondants ou des acides de Lewis (comme TiCl₄/base, ZnCl₂, BiCl₃ et CdI₂ -bases ou acides-).⁵²

Un certain nombre de chercheurs ont révélé l'efficacité des catalyseurs bi-fonctionnels acido-basiques en raison de l'activation synchronique du carbonyle sur les sites acides et de la capture du proton du méthylène sur les sites basiques. D'autre part, les liquides ioniques sont des milieux réactionnels bien connus avec les avantages d'une faible volatilité, d'une stabilité thermique élevée, d'une solubilité ajustable et de structures polyvalentes. En particulier, des catalyseurs liquides ioniques avec des groupes fonctionnels basiques et acides ont été rapportés pour les réactions de Knoevenagel.^{53,54}

II.2. Etat de l'art de la réaction Knoevenagel

Il existe deux mécanismes proposés pour la réaction de Knoevenagel lorsqu'elle est catalysée par des amines. Le mécanisme décrit par Hann et Lapworth pour l'acide furfural et malonique est montré dans le schéma 43.⁵⁵ La réaction se déroule en trois étapes :

1. Le catalyseur forme un ion énolate (nucléophile) en éliminant l'un des protons du groupe méthylène (groupe $-\text{CH}_2-$ de l'acide malonique sur le schéma 45). L'espèce résultante est stabilisée par résonance;
2. L'ion énolate attaque le groupe carbonyle, formant une liaison carbone-carbone;
3. La molécule perd une molécule d'eau via une condensation de type aldol pour former un di-acide insaturé. Des mécanismes des réactions de décarboxylation sont décrits dans la littérature.⁵⁶

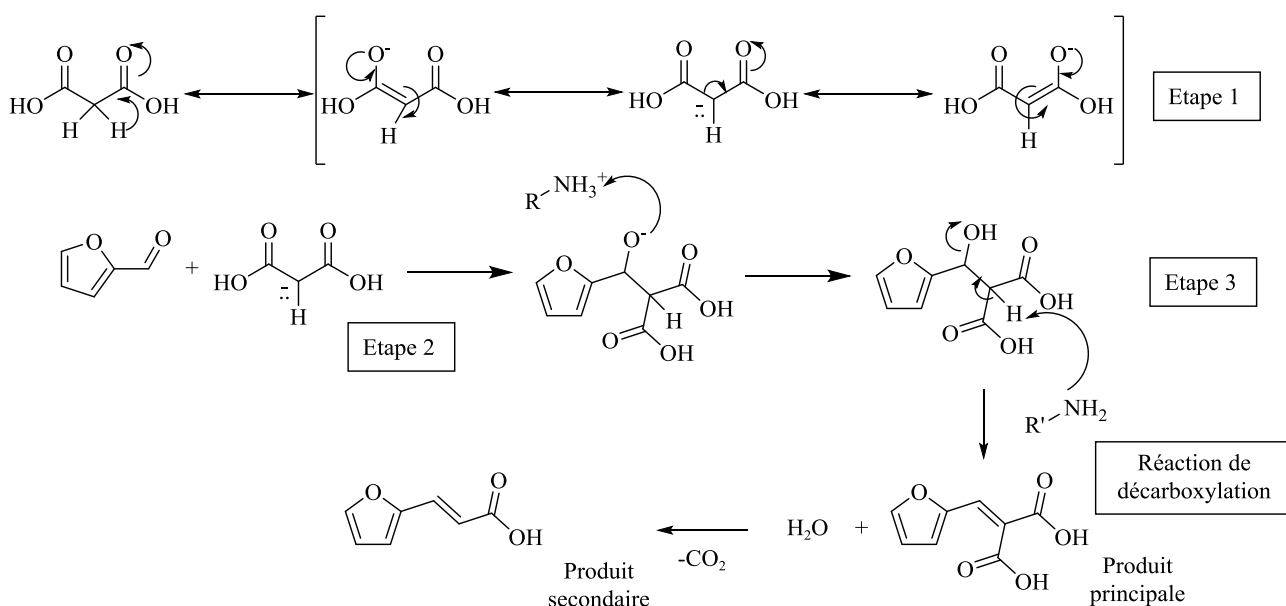


Schéma 43

II.3. Les nouvelles synthèses par la condensation de Knoevenagel

II.3.1. Structures organométalliques fonctionnalisées par une amine

Un catalyseur hautement efficace et réutilisable à base de structures organométalliques (MOF) a été synthétisé par l'équipe de Taher en 2016,⁵⁷ par post-fonctionnalisation et appliqué dans des condensations de Knoevenagel de divers aldéhydes et cétones. L'efficacité catalytique a été démontrée par la conversion élevée (plus de 85-98%) des réactifs dans des conditions douces. Le catalyseur a conservé son cadre unique après la réaction et a pu être recyclé et réutilisé plusieurs fois sans perte significative d'activité (Schéma 44).

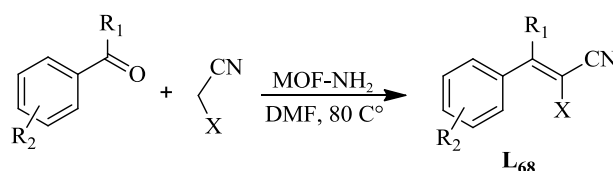


Schéma 44

II.3.2. Condensation des aldéhydes et de composés 1,3-dicarbonylés

NbCl₅ a été utilisé par Yadav et *al.*⁵⁸ pour catalyser la réaction de condensation entre les β-dicétones/β-cétoesters **I** et les aldéhydes **II**. Une réaction sans solvant avec un temps plus court et des conditions réactionnelles douces à température ambiante et la formation d'un seul produit **L₆₉** sont les principales caractéristiques impliquées dans ce protocole. Ces fonctionnalités permettront à ce protocole de trouver de larges applications dans le domaine de la synthèse organique.

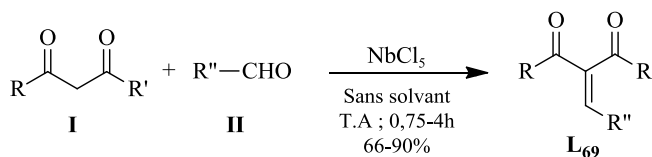


Schéma 45

Bartoli et *al.*⁵⁹ ont démontré une autre application intéressante de Mg(ClO₄)₂ pour agir comme un acide de Lewis en favorisant la synthèse d'alcènes fonctionnalisés trisubstitués *via* une condensation de Knoevenagel entre des β-dicétones faiblement réactifs et des aldéhydes aliphatiques et aromatiques.

Le protocole fonctionne également avec des systèmes plus réactifs comme les β -cétoesters. Les conditions de réaction sont très douces, en effet la condensation fonctionne à température ambiante, en l'absence ou avec une quantité minimale de solvant. Notamment, cette procédure a conduit uniquement aux produits de Knoevenagel et tout produit secondaire dérivé d'une addition ultérieure de Michael de la β -dicétone n'a jamais été détecté (Schéma 46).

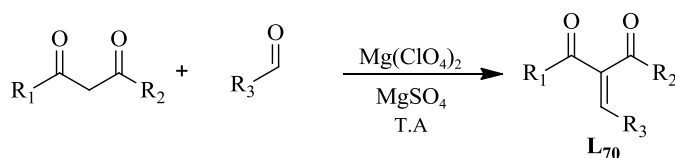


Schéma 46

II.3.3. Cyclisation multicomposante catalysée par l'acétate de sodium

Lin et *al.*⁶⁰ ont rapporté la méthode dans laquelle le catalyseur acétate de sodium est utilisé dans la réaction à trois composants de l'aldéhyde aromatique, l'acétone et l'acide Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione C₆H₈O₄) L₇₁ à température ambiante a donné 7,11-cis-diaryl-2,4-dioxaspiro[5,5]undécane-1,5,9-triones L₇₂ d'une manière très efficace. Cette approche simple et pratique peut être utilisée pour préparer efficacement des spiranes et des dispiranes d'une manière diastéréospécifique (Schéma 47).

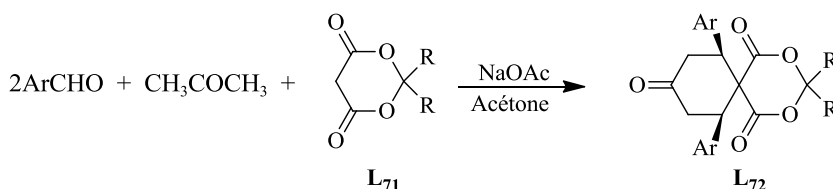


Schéma 47

II.3.4. Condensation de Knoevenagel dans PEG-400

Les réactions favorisées par le polyéthylèneglycol (PEG-400) ont attiré des chimistes organiques. Ce solvant possède des propriétés uniques telles que la recyclabilité, la facilité de traitement, la stabilité, l'ininflammabilité et le coût économique. En outre, de nombreuses capacités de solvation du PEG-400 rendent le système homogène, permettant ainsi aux interactions moléculaires d'être plus efficaces.

Une approche pratique, très efficace et écologique pour la synthèse de tétracétones **L**₇₃ à partir d'aldéhydes aromatiques avec de la dimédone à température ambiante dans du PEG-400 est décrite par Nemati et Kiani.⁶¹ L'utilisation du PEG-400 en tant que milieu réactionnel et en évitant l'utilisation de tout catalyseur rend le procédé respectueux de l'environnement (Schéma 48).

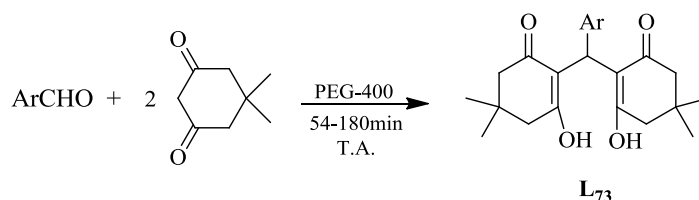


Schéma 48

II.3.5. Condensation de thiazolidine-2,4-dione avec les aldéhydes

Il est très important d'utiliser les solvants « verts » comme l'eau. L'eau étant le solvant le plus économique et écologique pour effectuer les réactions organiques. Bien que, en raison de la faible solubilité des réactifs dans l'eau, l'inaptitude de certains intermédiaires ou d'une compétition entre la réaction souhaitée et l'hydrolyse restreignent l'utilisation de l'eau comme solvant commun.

L'équipe de Singh a rapporté une méthodologie pour la réaction de condensation entre la thiazolidine-2, 4-dione et les aldéhydes dans l'eau en utilisant l'acide phosphomolybdique comme catalyseur.⁶²

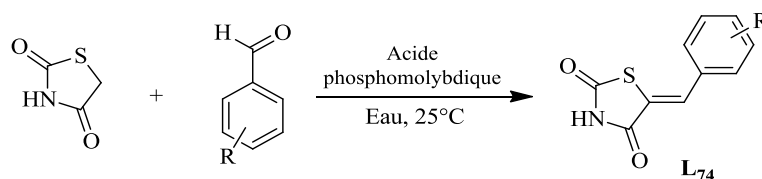


Schéma 49

II.4. Synthèse et activité biologique des tétracétones

II.4.1. Synthèse des tétracétones dans l'eau sans catalyseur

Une condensation en tandem de Knoevenagel simple et écologique et une procédure d'addition de Michael sont rapportées.⁶³ Les réactions entre les 1,3-dicétones

cycliques et une variété d'aldéhydes ont été réalisées dans de l'eau pour donner des tétracétones **L**₇₅ (64-99%).

Dans ce protocole de synthèse « vert », l'eau elle-même a catalysé la réaction par liaison hydrogène, évitant ainsi l'utilisation d'autres catalyseurs pour faciliter la procédure de traitement (Schéma 50).

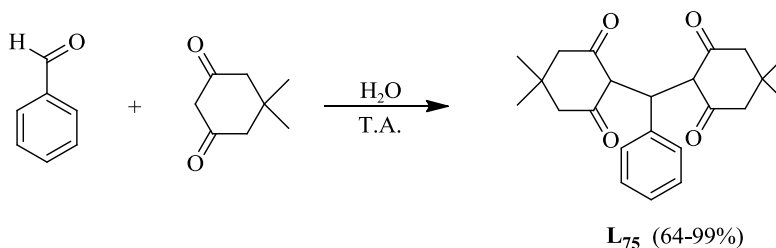


Schéma 50

II.4.2. La synthèse des tétracétones et des xanthènes en présence de catalyseur

Les xanthènes, une branche spéciale des systèmes de pyran, sont des blocs de construction importants de nombreux produits naturels et possèdent des applications potentielles en chimie médicinale ainsi que des matériaux fluorescents.⁶⁴ Ainsi, les tétracétones et leurs formes tautomères énol sont des intermédiaires de base pour la préparation de composés hétérocycliques biologiquement pertinents et de nombreux acridinones comme colorants de laser.⁶⁵

Capitalisant les énormes applications et la reconnaissance des composés précités, Mukherjee et *al.*⁶⁶ ont utilisé un prisme trigonal Pd₆ soluble dans l'eau (**Cat**) synthétisé par auto-assemblage piloté par coordination à deux composants d'un accepteur de Pd (II) à 90° avec un donneur de tétra-imidazole, comme catalyseur efficace et homogène pour la synthèse one-pot de tétracétones **L**₇₆ et leurs xanthènes **L**₇₇ correspondants dans l'eau.

En outre, les tétracétones sont susceptibles à la cyclisation par l'élimination de l'eau donnant les xanthènes correspondants. Dans certains cas, la force motrice de la déshydratation est tellement augmentée que l'intermédiaire **L**₇₆ ne peut pas être isolé et la réaction n'offre que le produit **L**₇₇ (Schéma 51).

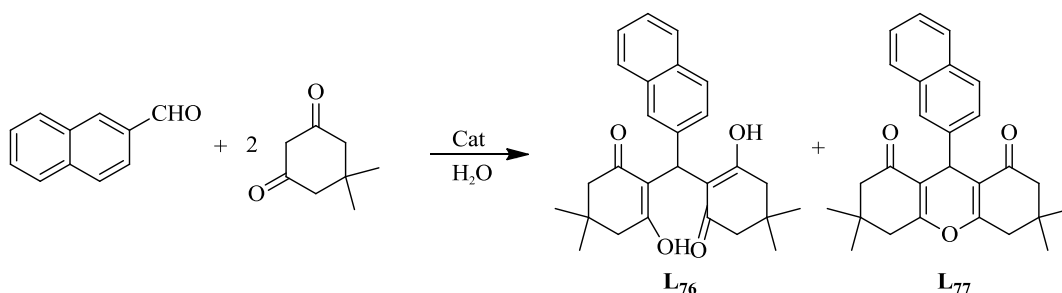


Schéma 51

II.4.3. Evaluation de tétracétones et de xanthène-diones en tant qu'inhibiteurs ou activateurs de la tyrosinase

L'inhibition ou l'activation de la tyrosinase sont des actions importantes pour le traitement du cancer de la peau ou de l'hypo-pigmentation. Certains composés qui ont été précédemment signalés en tant qu'inhibiteurs de cette enzyme sont les tétracétones. Ferreira et *al.*⁶⁷ ont préparé et testé des tétracétones **L₇₈** en tant qu'inhibiteurs de la tyrosinase, présentant une faible activité (Schéma 52).

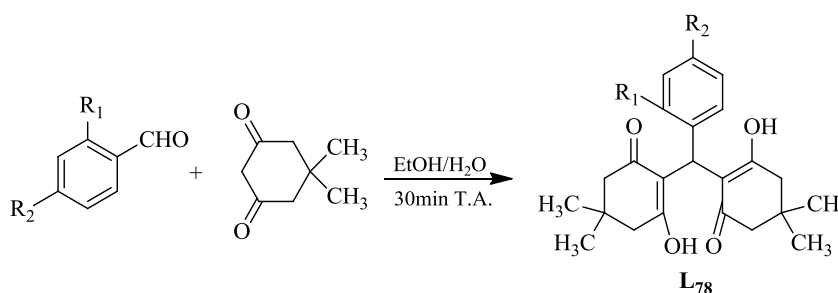


Schéma 52

II.4.4. Synthèse et évaluation biologique des nouvelles indole-xanthène-diones

Les avancées thérapeutiques cliniques révolutionnaires dans le traitement du cancer du sein (BC) sont l'introduction de modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM).

Des hybrides indole-xanthénone **L₈₀**, en coalescent le noyau indole avec le xanthénone, ont été synthétisés par Singla et *al.*⁶⁸ (Schéma 53). Tous les composés ont d'abord été criblés en ce qui concerne l'activité anti-proliférative.

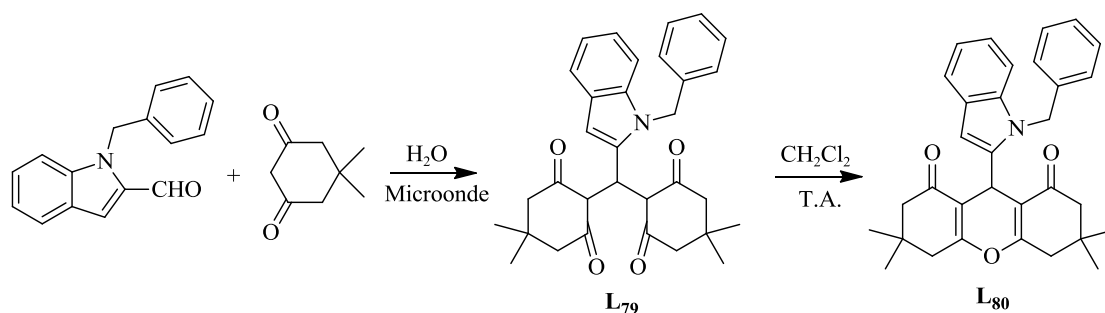


Schéma 53

II.4.5. Synthèse chimio-sélective des tétracétones dans l'hexafluoro-2-propanol

Un procédé efficace a été développé par Maleki pour la synthèse de dérivés de "tétracétones" **L₈₁** via la condensation de divers aldéhydes et composés cycliques 1,3-dicarbonyliques catalysés par le 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (Schéma 54).⁶⁹

Les principaux avantages de cette procédure sont qu'elle évite l'utilisation de tout catalyseur (base, métal ou acide de Lewis), implique une séparation facile du milieu réactionnel, conduit à une séparation facile du produit sans traitement aqueux, se déroule avec une haute chimiosélectivité et il n'y a pas de réactions secondaires.

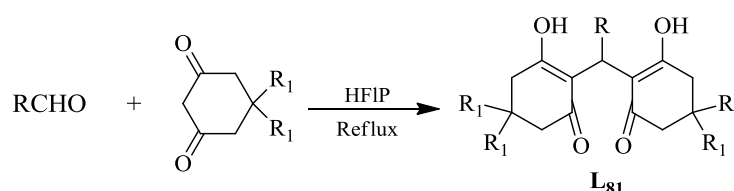


Schéma 54

II.4.6. Tétra-cétones comme inhibiteurs de la lipoxygénase et antioxydants

Une voie douce et efficace pour préparer les tétracétones a été développée par Maharvi et al.⁷⁰ au moyen de la condensation catalysée par le bromure de tétraéthylammonium ($\text{Et}_4\text{N}^+\text{Br}^-$) de la dimédone (5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione) avec une variété d'aldéhydes.

Tous ces composés ont montré une activité inhibitrice significative de la lipoxygénase et un potentiel antioxydant modéré à fort. Le composé **L₈₂** ($\text{IC}_{50} = 7,8 \mu\text{M}$) a montré un potentiel inhibiteur significatif contre la lipoxygénase.

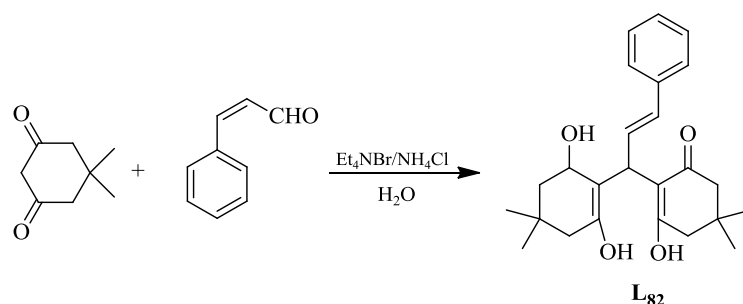


Schéma 55

II.5. Avancées récentes de la condensation de Knoevenagel au moyen de la sonochimie

II.5.1. Synthèse par condensation de Knoevenagel des coumarin-3-carboxyliques et l'acide cinnamique

Fiorito et son équipe ont démontré que les eaux usées non toxiques, sans danger, non polluants, pas cher et faciles à obtenir, issus des procédés industriels, sont des promoteurs efficaces et à haut rendement pour la condensation Knoevenagel des 2-hydroxy-benzaldéhydes, 2-hydroxyacétophénone et les benzaldéhydes conduisant respectivement aux 3-carboxycoumarines et aux acides cinnamiques (Schéma 56).⁷¹

Ainsi, la réaction rapportée ici peut être considérée comme un exemple valable et additionnel aux méthodologies déjà décrites qui utilisent des produits dérivés des sous-produits comme solvant et / ou catalyseurs pour favoriser des réactions organiques.

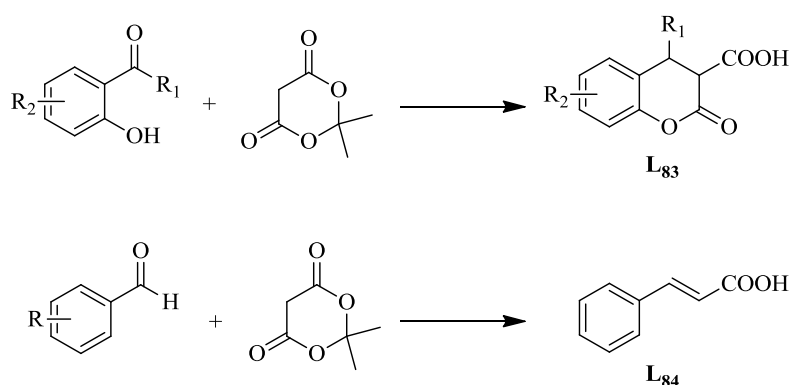


Schéma 56

II.5.2. Synthèse dans l'eau sous irradiation ultrasonore des tétracétones

Un protocole « vert » très efficace a été développé pour la synthèse de divers dérivés de tétracétones **L₈₅** et de -1*H*-benzimidazole **L₈₆** substitués en position 2.⁷² La

réaction a été réalisée dans de l'eau sous irradiation ultrasonore, en utilisant des nanoparticules de BiOCl comme catalyseur.

Le nano-catalyseur s'est avéré être réutilisable pour sept réactions ultérieures sans perte importante d'activité. Une méthodologie simple avec des temps de réaction courts et des conditions réactionnelles douces avec une procédure de traitement facile sont les caractéristiques saillantes de cette méthode.

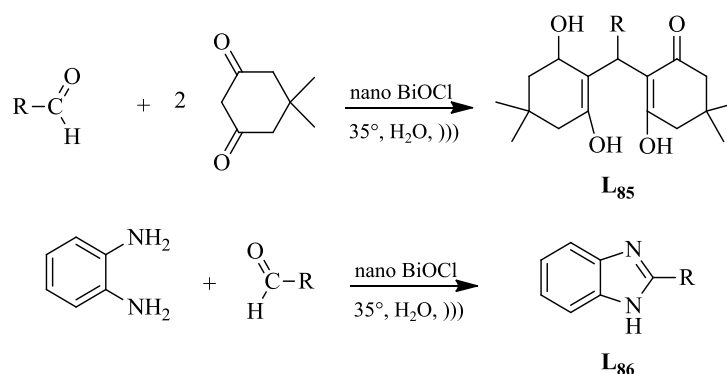


Schéma 57

III. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons rappelé les nouveautés apportées ces dernières années sur les réactions de Hantzsch et Knoevenagel, ainsi la description de la synthèse de 1,4-dihydropyridines et des tétracétones par la condensation des aldéhydes et de composés 1,3-dicarbonylés. Après, nous avons également cité des activités biologiques des molécules issues de la réaction de Knoevenagel, en ciblant notamment les tétracétones.

Bien que, peu de travaux ont amélioré le type de ces structures. Alors nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouvelles structures. Après optimisation de plusieurs méthodes, nous avons utilisé des conditions simples ainsi que de nouveaux catalyseurs pour élaborer de nouvelles structures pyrazolo-1,4-pyridiniques et des pyrazolo-tétracétones.

Références bibliographiques :

1. (a) Hantzsch A. *Justus Leibigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (b) Love, B.; Snader, K. M.; *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1914-1916.
2. (a) Correa, W. H.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2001**, 3, 296. (b) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1754. (c) Kumar, A.; Mourya, R. A. *Synlett.* **2008**, 883-885.
3. (a) Sridhar, R.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron.* **2005**, 61, 2465. (b) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouhati, S.; Carboni, B. *Synlett.* **2008**, 4, 509-512.
4. Wang, L. M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Hang, J-W.; Fan, Z. Y.; Tian, H.; Quian, C. T. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 1539-1543.
5. Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771-5773.
6. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, C. S.; Yadhav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129-4131.
7. Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011-9013.
8. Lee, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7329-7331.
9. Ko, S.; Yao, C. F. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 7293-7299.
10. (a) Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y.; Sridhar, C. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 260(1-2), 179. (b) Gupta, R.; Paul, S.; Loupy, A. *Synthesis.* **2007**, 2835-2838.
11. Wang, X-S.; Li, Z. Y.; Zhang, J. C.; Li, J-T. *Ultrason Sonochem.* **2008**, 15, 677-680.
12. Biswanath, D.; Kanaparthi, S.; Katta, V.; Bomenna, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56 (3), 366-368.
13. Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadeh, M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2119-2124.
14. Datta, B.; Pasha, M. A. Chin. *J. Catal.* **2011**, 32(7), 1180-1184.
15. Rao, C. V. N.; Rao, P. V.; Prasad, S. R.; Subhani, S.; Gopi, Y. *Der Pharmacia Lett.* **2012**, 4(2), 620-625.
16. Khojastehnezhad, A.; Moenpour, F.; Shams, A. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-organic and Nano-Metal Chemistry.* **2012**, 42, 273-277.
17. (a) Ohberg, L.; Westman, J. *Synlett* 2001, 1296. (b) Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 1345. (c) Tu, S.; Zhang, J.; Zhu, X.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Xu, J.; Jiang, B.; Jia, R.; Zhang, J.; Shi, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 985. (d) Khrustalev, D. P.; Suleinimova, A. A.; Fazyelov, S. D.; Gazaliev, A. M.; Ayapbergenov, K. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80 (2), 376-378.
18. Sabitha G.; Arundhati, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadhav, J. S. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2843-2846.
19. Lei, M.; Ma, L.; Hu, L.; *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1969.
20. a) A. Hantzsch, *Ber.* **1881**, 14, 1637-1638; b) A. Hantzsch, *Ann. Chem.* **1892**, 1.
21. Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 733—737
22. Zolfigol, M. A.; Salehi, P.; Khorramabadi-Zad, A.; Shayegh, M. *J. Mol. Cat. Chem.* **2007**, 261, 88–92.
23. Kumar, R. ; Yadav, N.; Lavilla, R.; Blasi, D.; Quintana, J.; Brea, J.M.; Loza, M.I.; Mestres, J.; Bhandari, M.; Arora, R.; Kakkar, R.; Prasad A.K. *Mol Divers.* **2017**. DOI: 10.1007/s11030-017-9738-7.
24. a) Varma, R.S. *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1565; b) Elander, N.; Jones, J.R.; Lu, S.-Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 239; c) Kaiser, N.-F.K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3742; d) Varma, R.S. *Green Chem.* **1999**, 43; e) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis*, **1998**, 1213; f) Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J.-L.; Petit, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10851-10870.
25. Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles*, **1988**, 27, 269-289.
26. a) Chennat, T.; Eisner, U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1, 962; b) Lusi, V. K.; Dubur, G. Y. *Khim Geterotsikl Soedin*, **1982**, 8, 1068-1071.
27. Sirisha, K.; Bikshapathi, D.; Achaiah, G.; Reddy, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1564-1571.

28. (a) Comins, D.L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *44*, 199. (b) Kumar, R.; Chandra, R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2001**, *78*, 269. (c) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2002**, *1*, 1141-1156.
29. Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.*, **1982**, *21*, 191-261.
30. Eisner, U.; Khutane, J. *J. Chem. Rev.*, **1972**, *72*, (1), 1-42.
31. A.E. Sausins, V.K. Lasis, G.J. Dubur, J. Beilis, Khem. Geterotsikl. soed., **1978**, 1508-1516.
32. Xie, K.; Liu, Y.-C.; Cui, Y.; Wang, J.-G.; Fu, Y.; Mak, T.C.W. *Molecules*. 2007, **12**, 415–422,.
33. Safaiee, M.; Zolfigol, M.A.; Tavasoli, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**, *11*: 1593. doi:10.1007/s13738-014-0431-9.
34. Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 6649-6655.
35. Brewster, M.E.; Simay, A.; Czako, K.; Winwood, D.; Farag, H.; Bodor, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3721.
36. Babu, T.H.; Shanthi, G.; Perumal, P.T. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 2881–2884.
37. Aritomi, J.; Nishimura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1193-1203.
38. Zhou, K.; Wang, X.; Zhao, Y.; Cao, Y.; Fu, Q.; Zhang S. *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 1325-1330.
39. Mohajeri, S.A.; Hosseinzadeh, H.; Salami, S.; Motamedshariaty, V.; Hadizadeh, M.S. *Iran J. Basic Med. Sci.* **2011**, *14*, 451-457.
40. Fassihi, A.; Azadpour, Z.; Delbari, N.; Saghaie, L.; Hamid, R.; Memarian; Sabet, R.; Alborzi, A.; Miri, R.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Mousavi, P.; Moeinifard, B.; Sadeghi-aliabadi, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3253-3258.
41. Abrego, V.H.; Martinez-Perez, B.; Torres, L. A.; Angeles, E.; Martínez, L.; Marroquín-Pascual, J.L.; Moya-Hernández, R.; Amaro-Recillas, H.A.; Rueda-Jackson, J. C.; Rodríguez-Barrientos, D.; Hernández, A.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4622-4630.
42. Kumar, S.; Idhayadhulla, A.; Nasser, J.A.; Murali, K. *Indian J. Chem. B.* **2011**, *50*, 1140-1144.
43. Samzadeh-Kermani, A.; Shafaroodi, H.; Miri, R.; Mirkhani, H.; Vosooghi, M.; Shafiee, A. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 112-126.
44. Tempone, A.G.; Taniwaki, N.N.; Reimao, J.Q. *Parasitol. Res.* **2009**, *105*(2), 499-505.
45. Kumar, S. R.; Idhayadhulla. A.; Nasser, J.A.; Selvin, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 804-810.
46. Vijesha, A. M.; Isloorb, A.M.; Peethambarc, S.K.; Shivanandad, K.N.; Arulmoliam, T.; Isloore, N.A., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5591-5597.
47. Cateni, F.; Zacchigna, M.; Pedemonte, N.; Galiotta, J. V.; Mazzei, M.T.; Fossa P.; Giampieri, M.; Mazzei, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7894-7903.
48. Goedert, M.; Spillantini, M. G. *Science*. **2006**, *314*, 777-781.
49. León, R.; Rios, C. L.; Marco-Contelles, J.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F.J.; Lopez, M.G.; Garcia, A.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759-7769.
50. Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 172.
51. Jones, G. *Organic Reactions*. **1967**, 204-599.
52. Corma, A.; Iborra, S.; Rodriguez, I.; Sanchez, F. *J. Catal.* **2002**, *211*, 208–215.
53. Forsyth, S. A.; Frohlich, U.; Goodrich, P.; Gunaratne, Q. N.; Hardacre, C.; McKeown, A.; Seddon, K. R.; *New J. Chem.* **2010**, *34*, 723–731.
54. Zhang, Y.; Xia, C. *Appl. Catal.* **2009**, *366*, 141– 147.
55. Cope, A. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2327-2330.
56. Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905.

57. Taher, A.; Dong-Jin, L.; Byoung-Ki, L.; Ik-Mo, L. *Syn. Lett.* **2016**, 27: A–E.
58. Yadav, J.S.; Bhunia, D.C.; Singh, V.K.; Srihari, P. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 2470–2473.
59. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Dalpozzo, R.; Galzerano, P.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Tet. Lett.* **2008**, 49:2555–2557.
60. Lin, A.; Feng, Y.; Rong, Y.; Chaoguo, Y. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2451–2454.
61. Nemati, F.; Kiani, H. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2407–2410.
62. Singh, S.; Kumari, K.; Patel, R. *J. Pharm. Appl. Chem.* 2017, 3, 53–56.
63. Yu, J.J.; Wang, L.M.; Liu, J.Q.; Guo, F.L.; Liu, Y.; Jiao, N. *Green Chem.* **2010**, 12, 216–219.
64. a) Zhang, Q.; Su, H.; Luo, J.; Wei, Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 201–208; b) Das, P.; Dutta, A., Bhaumik, A. Mukhopadhyay, C. *Green Chem.* **2014**, 16, 1426–1435.
65. Ray, S.; Bhaumik, A.; Pramanik, M.; Butcher, R. J.; Yildirim, S. O.; Mukhopadhyay, C. *Catal. Commun.* **2014**, 43, 173–178.
66. Das, P.; Kumar, A.; Howlader, P.; Mukherjee, P. S. *Chem. Eur. J.* 10.1002/chem.**2017**, 02263.
67. Ferreira, M. S.; Pires, D.A.T.; Figueroa-Villar, J.D. *World. J. Pharm. Pharma. Sci.* **2015**, 4, 1705–1718.
68. Singla, R.; Gupta, K.B.; Upadhyay, S.; Dhiman, M.; Jaitak, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 11.040.
69. Maleki, B.; Raei, M.; Akbarzadeh, E.; Ghasemnejad-Bosra, H.; Sedrpoushan, A.R.; Sedigh Ashrafi, S.; Nabi Dehdashti, M. *Org. Prep. Proced. Int.* Doi 10.1080/00304948.**2016**, 1127102.
70. Maharvi, G.M.; Ali, S.; Riaz, N.; Afza, N.; Malik, A.; Ashraf, M.; Iqbal, L.; Lateef, M. J. *Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23: 62–69
71. Fiorito, S.; Taddeo, V.A.; Genovese, S.; Epifano, F. *Tet. Lett.* **2016**, 57, 4795–4798.
72. Sapkal, B.M.; Labhane, P.K.; Satam, J.R. *Res. Chem. Intermed.* DOI 10.1007/s11164-017-2924-5.

CHAPITRE II :

Elaboration de Nouveaux dérivés pyrazolo-1,4-dihydropyridiniques et des pyrazolo-tétracétones

I- Synthèse de nouvelles structures pyrazolo-1,4-dihydropyridiniques par la réaction de Hantzsch

I.1. Introduction

Les 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) sont des composés polyvalents. Leurs dérivés forment une classe importante de molécules actives dans le domaine pharmaceutique. Et après avoir rassemblé le noyau pyrazolique avec le noyau pyrimidinique dans une seule structure, nous avons ensuite cherché à rassembler le noyau pyrazolique avec le noyau pyridinique dans une même molécule. Dans cette partie nous nous sommes orientés vers la synthèse des composés pyrazolo-pyridiniques.

I.2. Synthèse des nouvelles pyrazolo-1,4-dihydropyridines

Nous avons préparé des dérivés de la 1,4-dihydropyridine substituée par le noyau pyrazolique. Ces derniers sont obtenus suivant la synthèse de Hantzsch. Il s'agit d'une réaction multicomposant (RMC) utilisant les dérivés d'aldéhydes aromatique, le dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** et l'acétate d'ammonium dans un solvant avec ou sans catalyseur. Cette réaction conduit aux dérivés **E₁** avec de bons rendements (entre 69 et 82%) (Schéma 58).

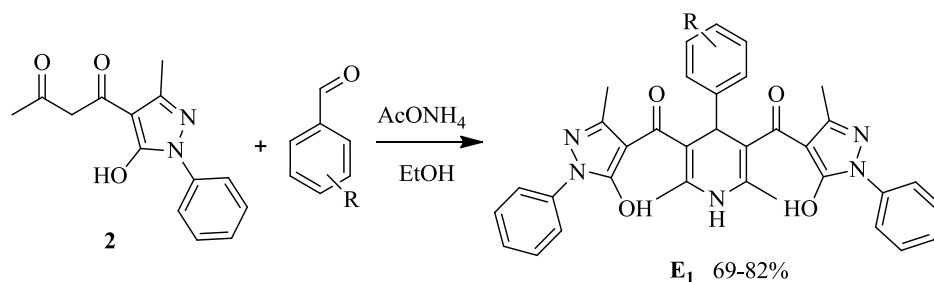


Schéma 58

Comme nous l'avons déjà mentionné notre objectif est de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Hantzsch.

I.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons réalisé des essais d'optimisation de cette séquence réactionnelle, en faisant varier les conditions opératoires à citer : le solvant, la température (reflux, température ambiante, micro-onde), le catalyseur et la base (l'acétate d'ammonium (AcONH₄) ou l'hydroxyde d'ammonium (NH₄OH)).

a. Choix de solvant

Nous avons essayé cette condensation avec plusieurs solvants, à citer l'éthanol (EtOH), le méthanol (MeOH), le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile et l'eau, la réaction n'a donné des meilleurs résultats qu'avec l'éthanol, pour le MeOH, le THF et le MeCN les rendements n'ont pas dépassé 50% au maximum, alors que dans l'eau la réaction n'a pas eu lieu (Tableau 10 ; Entrée 3, 8, 9 et 10).

b. Choix du catalyseur

Par la suite nous avons voulu améliorer ces résultats en faisant intervenir différents catalyseurs. La réaction, en présence de l'iode I_2 (30 mol%) comme catalyseur et après 24 heures (Tableau 10 ; Entrée 7), donne soit des produits de dégradation, sinon des produits de départ.

En revanche si la triéthylamine est utilisée avec une quantité catalytique de 20 mol% à reflux et dans le THF après un certain temps (14-18h), le produit souhaité est obtenu avec un rendement de 51% (Tableau 10 ; Entrée 8).

Nous avons également essayé un catalyseur préparé au sein de notre laboratoire Mg/Al-HDL ($Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot 4H_2O$). Malheureusement, la réaction de type Hantzsch n'a pas eu lieu et elle a pris le sens de la réaction de Knoevenagel par la formation d'une liaison carbone-carbone entre l'aldéhyde et le dicéto-*N*-phénylpyrazole (Schéma 59).

Ce résultat nous a donné une idée sur une condensation possible entre les aldéhydes et le dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** en utilisant le Mg/Al-HDL comme catalyseur.

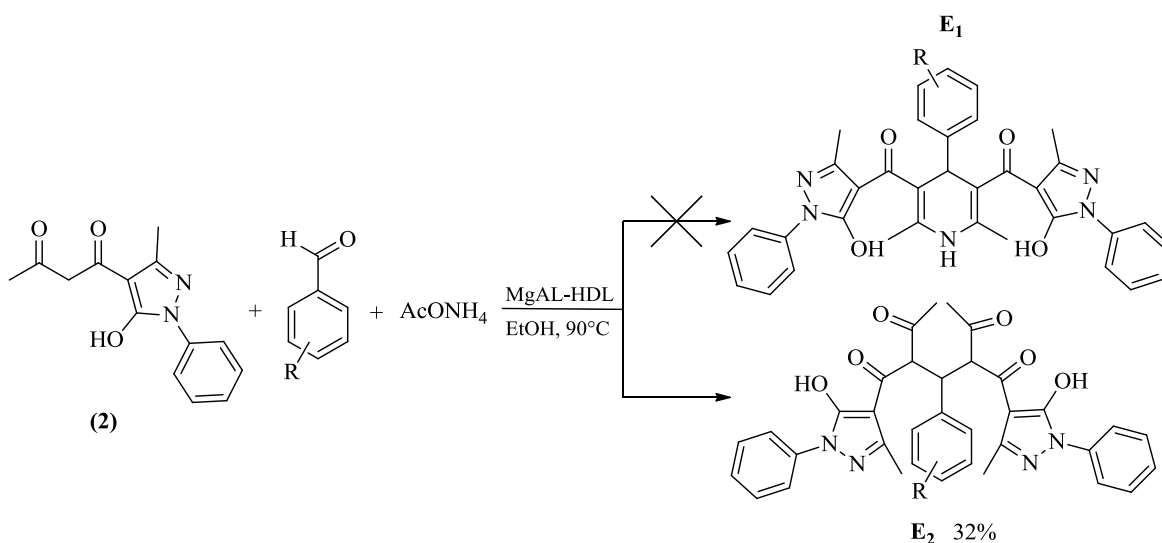


Schéma 59

c. Autres méthodes

Quand la réaction de Hantzsch est conduite sous irradiation micro-ondes dans l'éthanol nous obtenons le produit désiré avec un faible rendement et à un temps de réaction réduit (Tableau 9, entrée 4). Lorsque la réaction est menée à température ambiante avec ou sans catalyseur, la conversion n'est pas totale, d'où l'obtention du produit souhaité avec un rendement très faible (Tableau 9, entrée 6).

I.2.2. Généralisation de la réaction

Nous avons obtenu le produit souhaité dans le cas où, la base utilisée est l'acétate d'ammonium en excès (3 équivalents), à reflux dans l'éthanol et sans catalyseur, pour un temps ne dépassant pas les 6 heures de réaction, au bout duquel nous obtenons qu'un seul produit, avec un rendement de 78% (Tableau 9 ; Entrée 1). Le tableau 9 regroupe toutes les conditions générales réalisées avec le benzaldéhyde pour l'optimisation de cette réaction.

Tableau 9: Conditions opératoires d'optimisation de la réaction de Hantzsch

Entrée	Bases	catalyseur	Solvant	Temps (h)	Conditions	Rdt (%)
1	AcONH ₄ (3éq)	-	EtOH	6	reflux	78
2	AcONH ₄ (3éq)	MgAl ₃ Cl	EtOH	6	reflux	Pdt de Knoevenagel
3	AcONH ₄ (3éq)	-	H ₂ O	24	reflux	-
4	AcONH ₄ (3éq)	-	EtOH	15 min	micro-onde	56
5	NH ₄ OH (1éq)	-	EtOH	12	reflux	36
6	AcONH ₄ (1éq)	-	EtOH	24	T.A.	traces
7	AcONH ₄ (1éq)	I ₂	EtOH	24	reflux	-
8	AcONH ₄ (1éq)	N(Et) ₃	THF	16	reflux	50
9	AcONH ₄ (1éq)	-	MeOH	24	reflux	47
10	AcONH ₄ (1éq)	-	MeCN	24	reflux	37

Suite aux résultats obtenus, l'utilisation de la réaction dans l'éthanol à reflux avec 3éq de l'AcONH₄ a conduit au produit désiré avec un bon rendement et à un temps de réaction convenable.

Après avoir optimisé les conditions de synthèse, nous avons appliqué la même stratégie pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines substituées par le noyau pyrazolique avec différents aldéhydes, en utilisant l'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux (Tableau 10; Schéma 60).

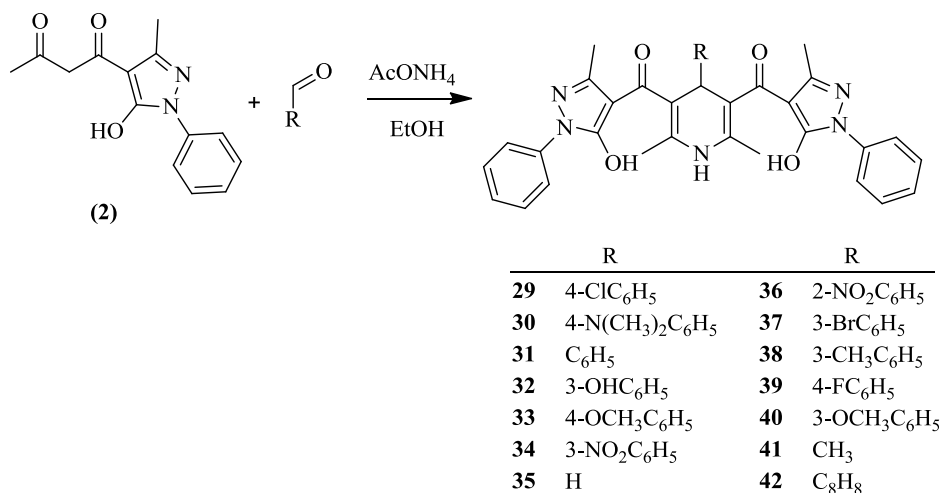
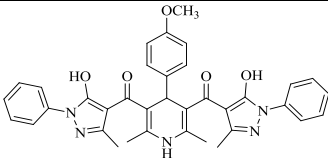
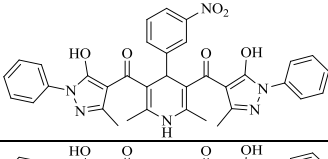
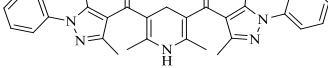
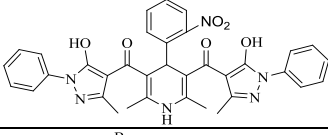
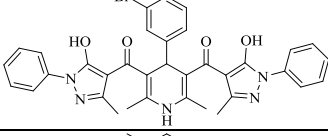
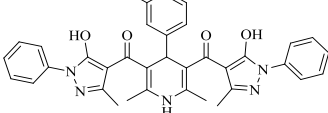
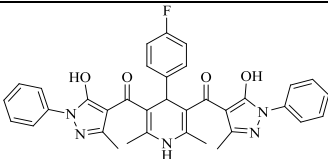
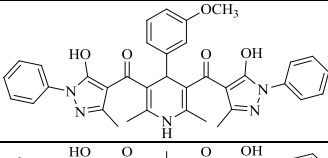
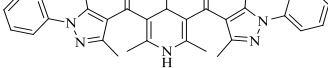
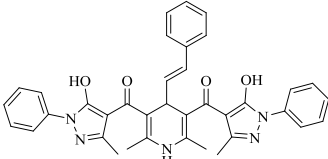


Schéma 60

Tableau 10 : Résultats de la synthèse de 1,4-dihydropyridine-1H-pyrazol

Entrée	Pdts	Structures	Temps/ Rdt(%)	P.F(°C)
1	29		20h(70)	208-210
2	30		22h(70)	180-182
3	31		22h(78)	213-215
4	32		12h(76)	167-168

5	33		16h(72)	162-164
6	34		20h(82)	178-180
7	35		24h(73)	172-174
8	36		24h(71)	179-181
9	37		24h(72)	164-166
10	38		18h(78)	181-182
11	39		24h(79)	176-178
12	40		24h(81)	162-164
13	41		24h(70)	184-186
14	42		24h(69)	187-189

I.2.3. Etude du mécanisme réactionnel

Pour expliquer le mécanisme général de la condensation de Hantzsch il faut noter que la forme cétonique de notre composé dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** est en équilibre avec sa forme énolique **A** (Schéma 61).

Le carbonyle de l'aldéhyde est attaqué par la double liaison de la forme énolique **A** de composé **2** (Schéma 62). La première étape de cette réaction peut être visualisée par la formation de produit de Knoevenagel **B**.

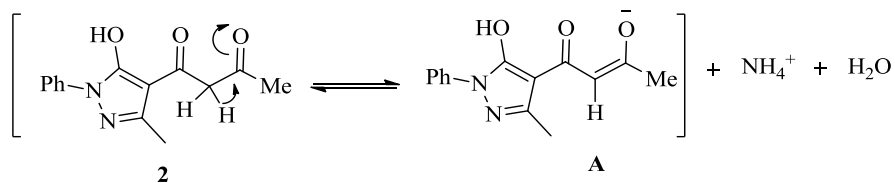


Schéma 61

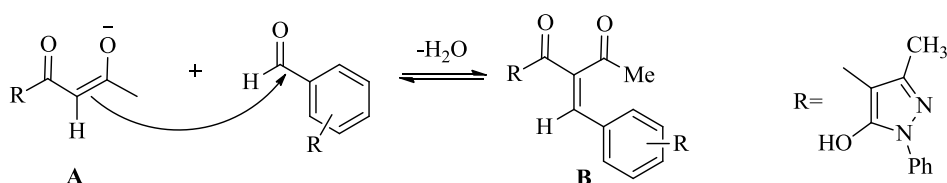


Schéma 62

D'un autre côté, la forme cétonique peut réagir avec l'ammoniac. Le groupement fonctionnel carbonyle est attaqué par la paire libre de l'azote pour former l'intermédiaire **C** (Schéma 63).

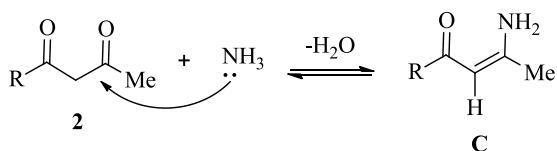


Schéma 63

Le composé 1,4-dihydropyridine se forme par une électrocyclisation entre l'intermédiaire **B** et l'intermédiaire **C**, suivie d'une élimination de la molécule d'eau (Schéma 64).

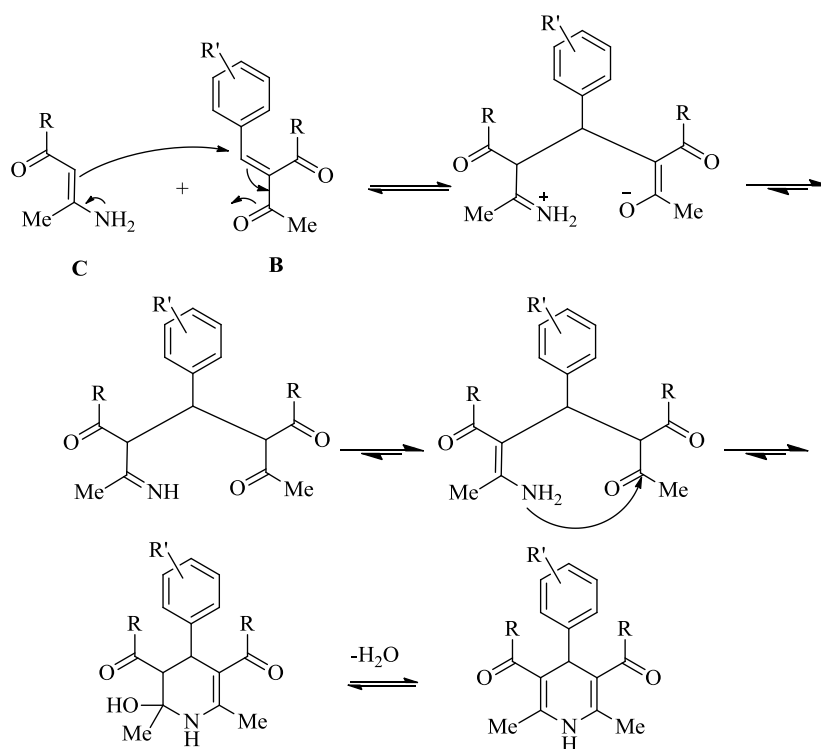


Schéma 64

I.3. Etude spectrale

Tous les produits que nous avons préparés en utilisant la réaction de Hantzsch ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C .

Le proton le plus déblindé du noyau 1,4-dihydropyridine est le proton NH qui apparaît sous forme de singulet à 8,6 ppm.

Le proton du carbone pyridinique résonne sous forme d'un singulet vers 5,4 ppm (Figure 16).

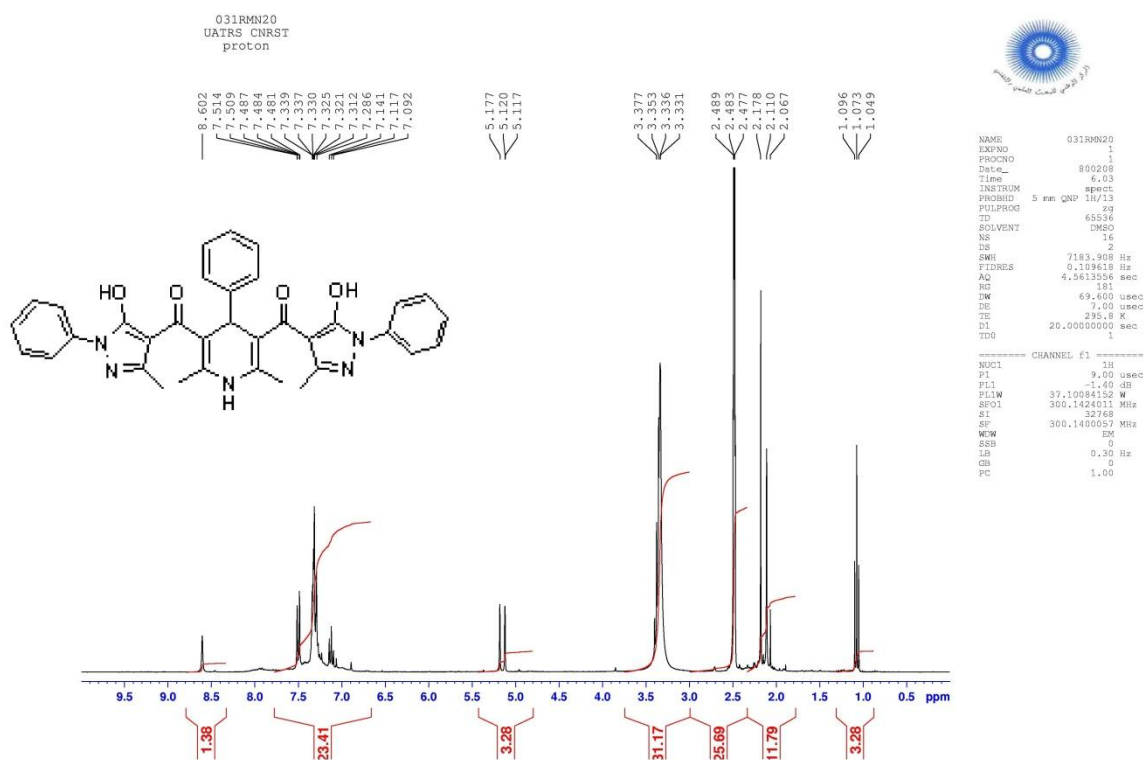


Figure 16 : Spectre RMN ^1H pris dans DMSO du produit 31

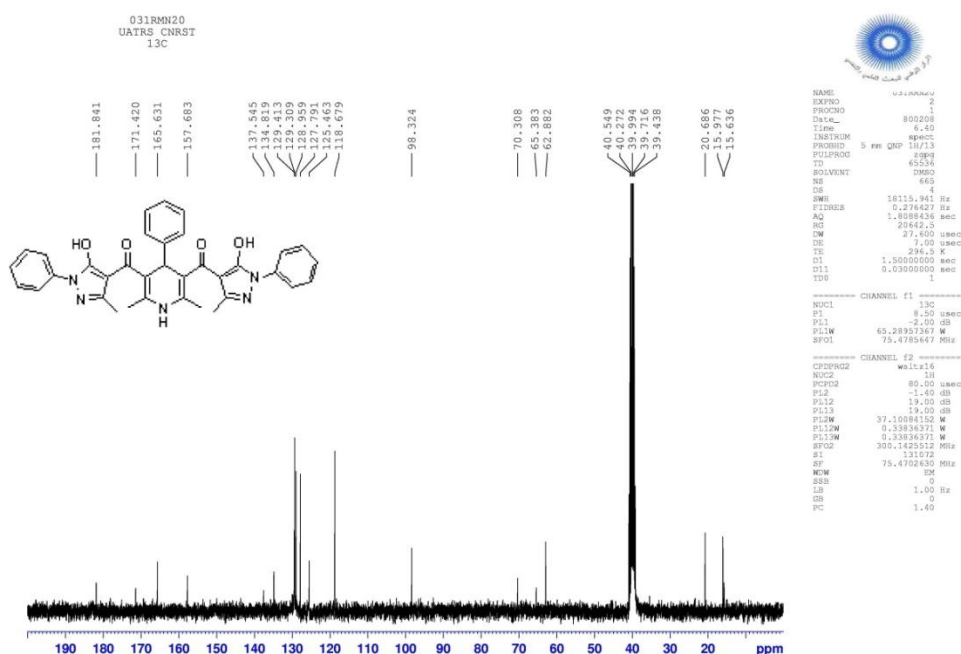


Figure 17 : Spectre RMN ^{13}C pris dans DMSO du produit 31

I.4. Conclusion

Dans la continuité des travaux réalisés au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse de 1,4-dihydropyridines en se basant sur le 4-acétoacétyl pyrazol **2** pour avoir des molécules finales constituées de deux squelettes, le pyrazole et le 1,4-dihydropyridine, biologiquement actives.

Pour accéder à ces composés, nous avons mis au point une méthode efficace faisant intervenir la réaction de Hantzsch. Nous avons montré qu'il était possible d'utiliser l'acétate d'ammonium (AcONH_4).

II- Synthèse des pyrazolo-tétracétones par la condensation de Knoevenagel

II.1. Introduction

Comme mentionné précédemment, l'utilisation de Mg/Al-HDL comme catalyseur dans la réaction de Hantzsch nous a donné un nouveau produit issu de la condensation d'un équivalent d'aldéhyde et deux équivalents de dicéto-*N*-phenylpyrazol **2**, nous avons constaté après que la réaction a pris le sens de celle de Knoevenagel au lieu de Hantzsch. Ce résultat nous a ramené à optimiser cette réaction en choisissant les meilleurs conditions ainsi le meilleur solvant pour avoir des bons rendements.

II.2. Synthèse des pyrazolo-tétracétones

Afin d'optimiser les conditions des deux réactions de Biginelli et de Hantzsch, et d'offrir des nouvelles méthodes simples, efficaces, douces et respectueuse de l'environnement, nous nous sommes penchés sur la condensation de Knoevenagel, qui consiste à faire réagir le dioxoalkylpyrazole **2** avec une série d'aldéhydes. Plusieurs tentatives ont été réalisées en changeant les conditions de la réaction :

II.2.1. Réaction catalysée par la triéthylamine

La condensation de Knoevenagel du dioxoalkylpyrazole **2** et le benzaldéhyde dans l'éthanol en présence de triéthylamine s'est malheureusement soldée par la récupération des produits de départ, aucun avancement n'est observé soit par agitation à température ambiante pendant 48 heures ou par chauffage à reflux (Schéma 65).

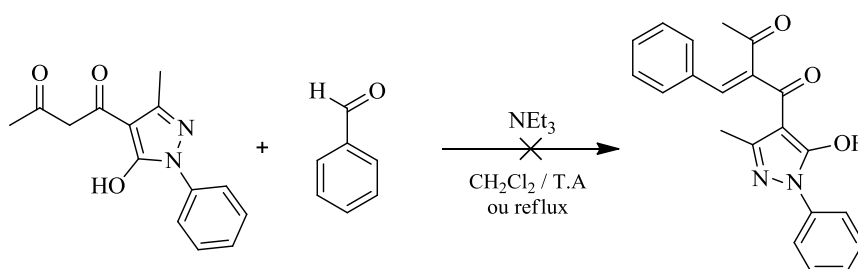


Schéma 65

Malgré l'utilisation d'autres solvants comme le méthanol, l'acétonitrile, le dichlorométhane et le THF, la réaction est soldée par un échec, seuls les produits de départ ont été obtenus.

II.2.2. Réaction catalysée par une base de Lewis (NH₃)

Nous avons refait la réaction à température ambiante avec des quantités catalytiques de l'ammoniac (NH₃) (10mol%, 20mol%, 30mol%). Seuls les produits de départ ont été récupérés à la fin quel que soit le solvant utilisé (EtOH, MeOH, THF, MeCN, CH₂Cl₂, DMF). Cependant, quand nous avons refait la réaction à reflux avec 1 éq de NH₃, et après 18h, il y a formation d'un nouveau produit, mais après l'identification, nous avons constaté que la réaction espérée n'a pas eu lieu, tandis qu'une réaction de type Hantzsch a eu lieu (Schéma 66).

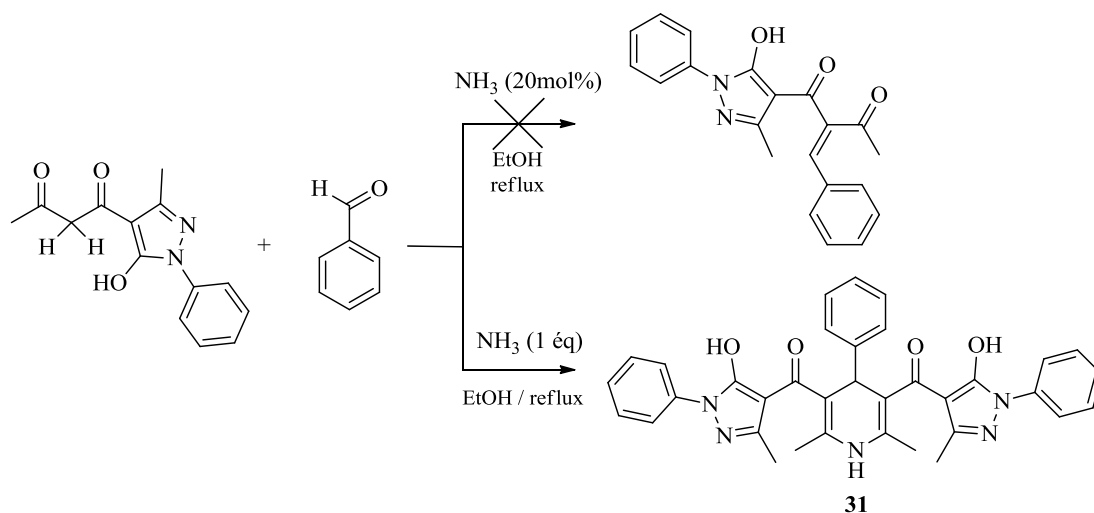


Schéma 66

II.2.3. Réaction catalysée par Mg /Al-HDL

a. Préparation de Mg/Al-HDL

Le Mg/Al-HDL est un Hydrotalcite, dont la formule chimique générale est $\text{Mg}_6\text{Al}_2\text{CO}_3(\text{OH})_{16}\cdot 4(\text{H}_2\text{O})$; facilement synthétisé par des voies chimiques douces. Ce catalyseur est préparé dans notre laboratoire par la méthode de co-précipitation à partir des précurseurs de $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{AlCl}_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

b. Réaction avec Mg /Al-HDL

Après plusieurs tentatives non réussies avec différents catalyseurs et différents solvants (Tableau 11), et selon les conditions décrites précédemment (synthèse des pyrazol-1,4-dihydropyridines), la condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** avec le benzaldéhyde, en présence de Mg/Al-HDL dans l'EtOH anhydre, conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice, à un nouveau composé, avec un rendement de 32% en plus des produits de départ (Schéma 67).

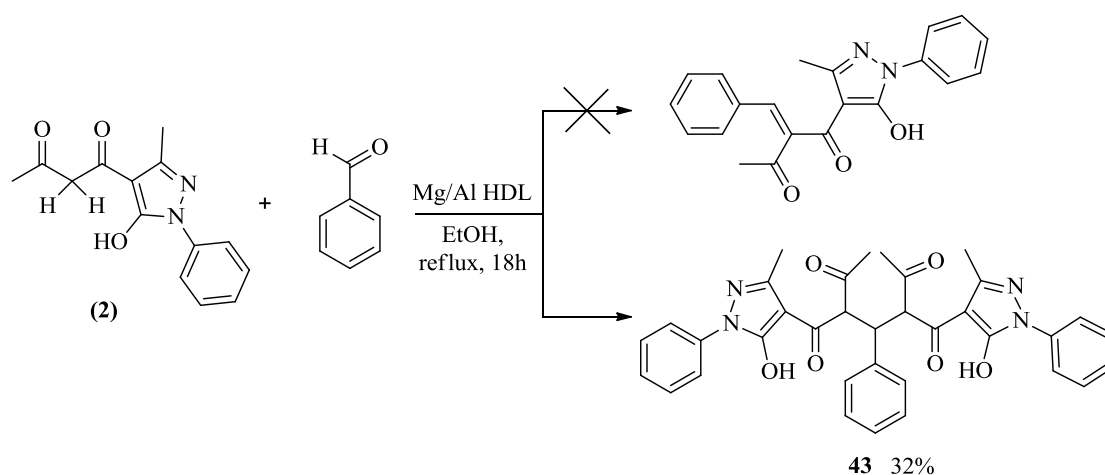


Schéma 67

Tableau 11 : Optimisation de la réaction de condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole (1éq) avec le benzaldéhyde (1éq) catalysée par différents catalyseurs

Entrées	Catalyseurs.	Solvants	Conditions		
			TA (h)/ Rdt(%)	Reflux (h)/Rdt(%)	Micro-ondes (min)/Rdt(%)
1	Et ₃ N (20mol%)	EtOH	48(-)	24(-)	15min(-)
2	Et ₃ N (20mol%)	MeOH	48(-)	24(-)	15min(-)
3	Et ₃ N (20mol%)	THF	48(-)	24(-)	15min(-)
4	C ₅ H ₅ N (20mol%)	EtOH	48(-)	24(-)	15min(-)
5	C ₅ H ₅ N (20mol%)	MeOH	48(-)	24(-)	15min(-)
6	C ₅ H ₅ N (20mol%)	THF	48(-)	24(-)	15 min
7	Bi(NO ₃) ₃ (20mol%)	EtOH	48(-)	24(-)	15 min
8	Bi(NO ₃) ₃ (20mol%)	MeOH	48(-)	24(-)	15 min
9	Mg /Al-HDL (30mol%)	THF	48(33)	16(41)	15min(38)
10	Mg /Al-HDL (30mol%)	MeOH	48(traces)	18(14)	15min(traces)
11	Mg /Al-HDL (30mol%)	EtOH	48(traces)	18(18)	15min(traces)

Au vu du résultat obtenu, nous nous sommes intéressés à réaliser plusieurs essais afin d'optimiser les conditions réactionnels et d'améliorer le rendement obtenu.

II.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles

Tout d'abord nous avons opté pour utiliser le catalyseur Mg /Al-HDL comme élément nécessaire et nous avons varié le solvant, la température (reflux, température ambiante, micro-onde) et le nombre des équivalents de notre produit de départ.

a. Choix de solvant

L'essai précédent avec Mg/Al-HDL, nous a donné un faible rendement dans l'éthanol, alors nous avons testé la réaction dans le THF, le MeOH, un mélange EtOH/H₂O (1:1), le DMF et le MeCN. Toutefois, lorsque la réaction est menée dans le THF pendant 16 heures, le composé désiré est isolé avec 41% de rendement (Tableau 13, entrée 4) avec disparition totale de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** du milieu réactionnel.

Ce résultat nous a amené à jouer sur le facteur du nombre des équivalents surtout de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2**. Les différents essais avec les autres solvants que nous avons utilisés sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Différents solvants utilisés dans la condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole (1éq) avec le benzaldéhyde (1éq) catalysée par Mg/Al-HDL

Entrée	Solvant	Temps (h)	Condition	Rdt(%)
1	EtOH	24	reflux	32
2	EtOH/H ₂ O	24	reflux	-
3	CH ₃ CN	24	reflux	24
4	THF	16	reflux	41
5	DMF	24	reflux	12
6	MeOH	24	reflux	27

b. Nombre des équivalents de dicéto-*N*-phénylpyrazole

Dans un premier temps, nous avons fait réagir le benzaldéhyde avec un équivalent de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** dans le THF, le produit résultant est isolé avec un rendement global faible (41%), avec disparition totale de 4-acétoacétyl pyrazol **2**. Ce résultat nous a amené à penser qu'une molécule du benzaldéhyde réagit avec deux molécules de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** (Condition A; Schéma 68).

Donc, nous avons réalisé la condensation en utilisant (1éq) du benzaldéhyde et (2éq) de dicéto-*N*-phénylpyrazole en présence de Mg /Al-HDL dans le THF, cette fois nous avons obtenu le produit souhaité avec un rendement de 81% (Condition B; schéma 68).

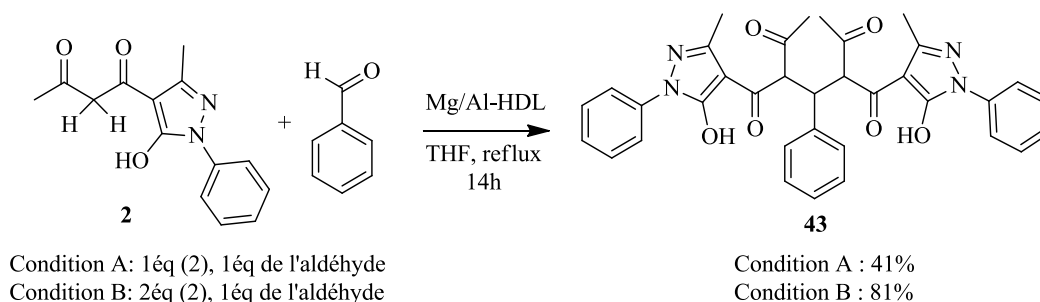


Schéma 68

c. Autres méthodes

Encouragés par ces résultats, nous avons alors étudié la possibilité d'essayer d'autres nouvelles méthodes ainsi que le chauffage à reflux dans le solvant (THF).

✓ Irradiations micro-ondes

Il nous a paru intéressant d'étudier cette séquence sous irradiation micro-ondes, pour ce faire, il a fallu tout d'abord varier le temps et la température de chauffage. Les essais que nous avons entrepris sont résumés dans le tableau 13. Après divers essais nous sommes arrivés à déterminer les conditions optimales pour accéder au produit souhaité avec un rendement maximal de (70%) (Schéma 69).

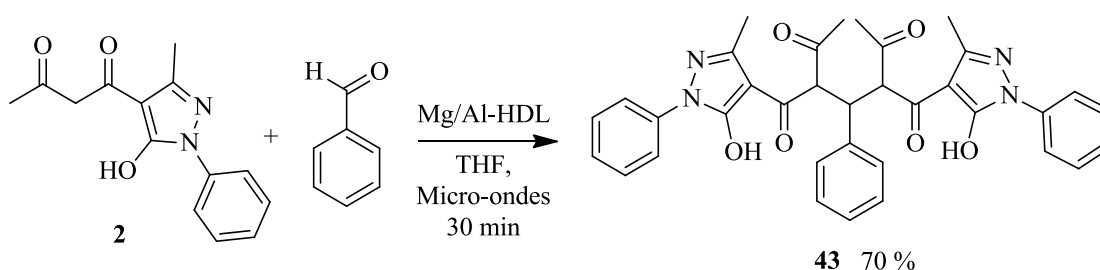


Schéma 69

Tableau 13 : Réaction de condensation de dicéto-N-phénylpyrazole (2 éq) avec le benzaldéhyde (1 éq) sous irradiations microondes.

Essais	T° (C)	Temps (min)	Rdt (%)
1	160	15	23
2	160	30	31
3	180	15	35
4	180	30	40
5	220	15	67
6	220	30	70

✓ Agitation à température ambiante

Dans le but d'optimiser cette approche et de chercher de nouvelles méthodes simples, respectueuses de l'environnement et efficaces, deux équivalents de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** sont mis en réaction, dans le THF à température ambiante, avec un équivalent de benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de Mg/Al-HDL. Après un temps prolongé de la réaction, nous avons isolé que des traces du produit souhaité.

Au vu de ces résultats décevants, il s'est révélé nécessaire de faire la réaction de condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** avec une série des aldéhydes dans du THF à reflux.

II.2.5. Généralisation de la réaction

- a. Synthèse des dérivés de 3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-phenylheptane-2,6-dione

Afin de connaître les meilleures conditions de la réaction dans le THF catalysée par Mg/Al-HDL, nous avons tenté de généraliser cette séquence pour d'autres aldéhydes. La réaction de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** (Schéma 70), avec divers aldéhydes, nous a permis d'accéder aux composés souhaités avec de bons rendements oscillant entre 45 et 85% (Tableau 14).

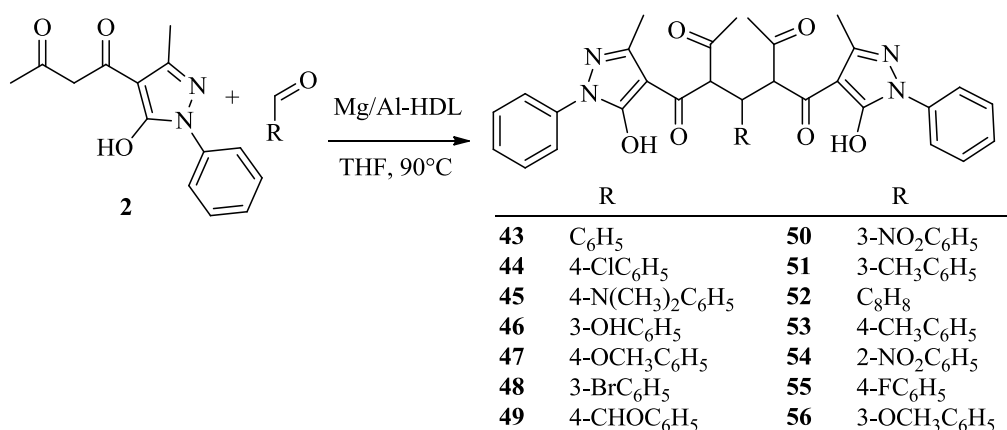
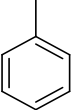
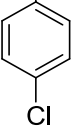
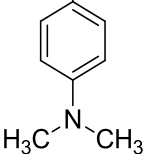
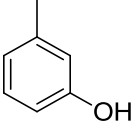
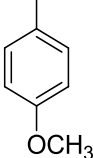
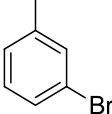
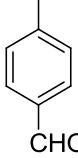
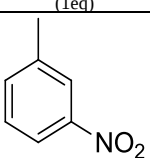
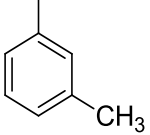
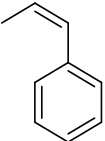
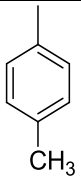
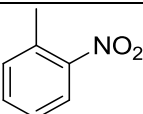
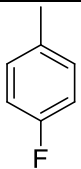
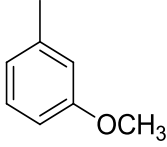


Schéma 70

Tableau 14 : Condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole 2 avec différents aldéhydes

Entrées	Produits	R	Rdt (%)	Temps	P.F(°C)
1	43		81	16h	196-198
2	44		76	14h	212-214
3	45		82	12h	206-208
4	46		71	15h	200-202
5	47		79	12h	190-192
6	48		72	12h	211-213
7	49	 (1ég)	80	12h	210-212
8	50		85	14h	214-216
9	51		84	14h	194-196
10	52		83	12h	200-202

11	53		76	12h	209-211
12	54		85	12h	196-198
13	55		75	12h	212-214
15	56		76	12h	198-200

b. Etude spectrale

Les dérivés obtenus sont caractérisés par un axe de symétrie et la présence de trois carbones asymétriques.

Les deux protons des carbones asymétriques résonnent sous forme de doublet dédoublé (**dd**) à environ 3,50-4,50 ppm, le troisième carbone asymétrique est identifié par un triplet (**t**) vers 4 ppm.

Les autres protons aromatiques résonnent dans l'intervalle de 6,50-8,50 ppm, sous forme d'un multiplet (**m**).

Il est à noter également l'apparition du signal correspondant aux groupements hydroxyle du pyrazole, sous forme d'un singulet un peu large entre 13 et 15 ppm.

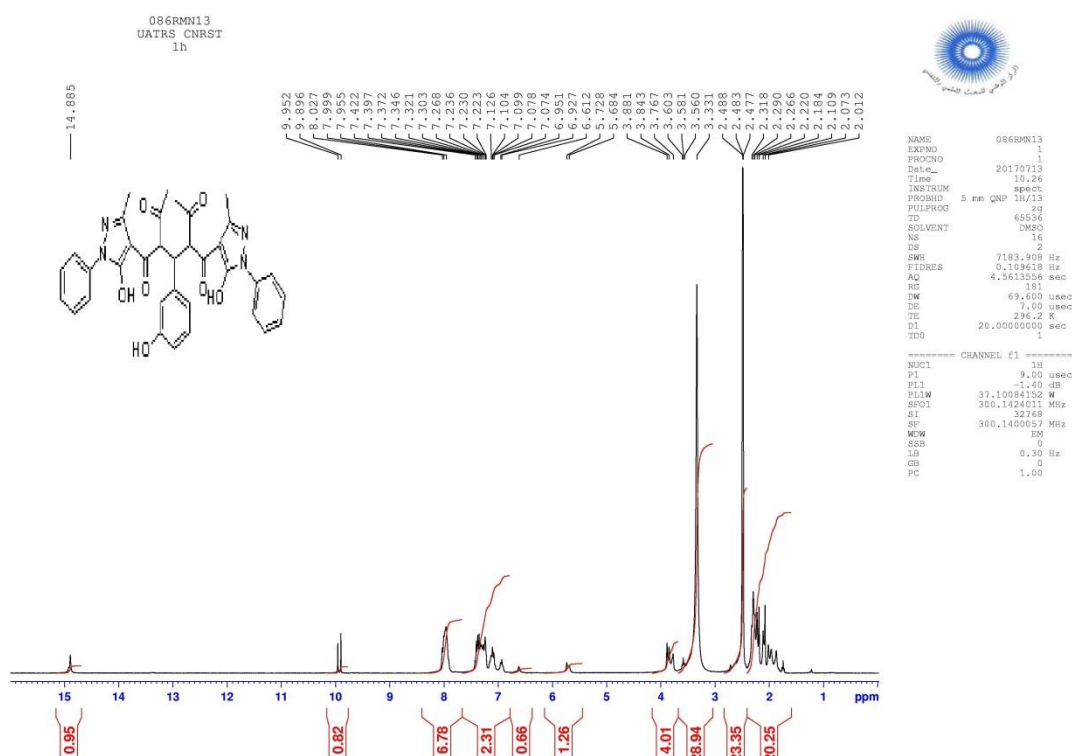


Figure 18 : Spectre RMN ^1H pris dans DMSO du produit 46

II.3. Conclusion

Nous avons fait réagir le 4-acétoacétyl pyrazol **2** avec de l'aldéhyde et l'urée ou thiourée (réaction de Biginelli) et avec de l'aldéhyde et l'acétate d'ammonium (réaction de Hantzsch) pour avoir des hétérocycles ayant des activités biologiques et pharmacologiques importantes. Dans cette partie, nous avons essayé de faire réagir notre 4-acétoacétyl pyrazol **2** avec seulement l'aldéhyde dans une réaction « one pot ».

Après plusieurs tentatives, nous avons réussi cette condensation par un catalyseur synthétisé au sein de notre laboratoire. Cette réaction nous a donné une structure non attendue par la condensation de deux équivalents de 4-acétoacétyl pyrazol (**2**) et un équivalent de l'aldéhyde pour avoir la formation de pyrazolo-tétracétone.

PARTIE III :

SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DES
ENAMINONES, BIPYRAZOLES ET BIPYRAZOLO-
PYRIDINE

Chapitre I :

Etude bibliographique sur les énaminones, les bipyrazoles et les bipyrazolopyridines.

I. Introduction

Les énaminones, les bipyrazoles et les bipyrazolopyridines prennent une grande importance dans le domaine de la chimie médicinale, en possédant diverses activités biologiques : anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antioxydantes, antitumorales et cytotoxiques. Ils ont été utilisés pour prévenir différentes maladies induites par l'oxygène actif et comme agents de piégeage des radicaux libres.

II. Rappels bibliographiques sur la synthèse et l'activité biologique des β -dicétones/ β -cétoesters avec les amines primaires

II.1. Synthèses des β -énaminones

II.1.1. Synthèses catalysées par des nanoparticules de Cuivre

Selon Kidwai et *al.*¹ les nanoparticules de Cuivre se sont révélées être un catalyseur extrêmement efficace pour la réaction entre diverses amines primaires avec un composé β -dicarbonylé pour donner des β -énaminones **L₉₁** avec de bons rendements. Cette méthodologie fournit une voie simple et pratique pour la synthèse organique des β -énaminones substituées, en raison de leur importance en tant que médicaments antiépileptiques (Schéma 71).

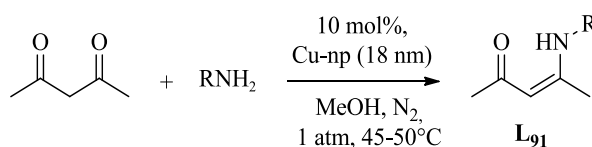


Schéma 71

II.1.2. Synthèses catalysées par l'iode

Dans la continuité du développement des méthodes efficaces et écologiques pour la synthèse de diverses molécules organiques dans différentes conditions de réaction, la synthèse d'une série de β -énaminones **L₉₂** à partir de dimédone en présence d'iode est rapportée par l'équipe de Datta.²

Initialement, ils ont réalisé une réaction non catalysée entre l'aniline et la dimédone dans l'acétonitrile, car cette condensation devrait donner les meilleurs résultats dans les solvants polaires à température ambiante, mais aucun rendement significatif n'a été obtenu.

Des réactions dans des solvants tels que le tétrahydrofurane (THF), le CH_2Cl_2 , le diméthylformamide (DMF) et EtOAc ainsi qu'une réaction sans solvant ont également été essayées mais n'ont donné que des rendements faibles en produit souhaité après des temps de réaction prolongés.

Ils ont effectué la même réaction dans l'acétonitrile en présence d'iode moléculaire pour obtenir la α,β -énaminone **L₉₂** avec un rendement de 98% (Schéma 72).

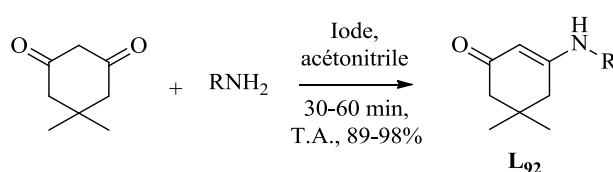


Schéma 72

II.1.3. Synthèses catalysées par la silice

En 2011, un groupe de chercheurs a utilisé $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ (30% w/w) en tant que catalyseur efficace, hétérogène et réutilisable pour la synthèse de β -énaminones **L₉₃**.³ Les réactions ont été rapidement achevées à 80 °C dans des conditions sans solvant et les produits ont été obtenus avec des bons rendements (Schéma 73).

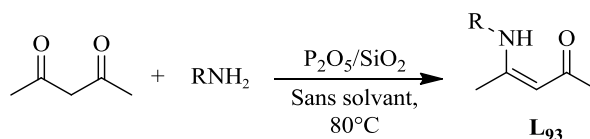


Schéma 73

Das et *al.*⁴ ont développé une nouvelle méthode très efficace pour la synthèse des β -énaminones et β -amino-esters par traitement de composés β -dicarbonylés avec des amines en présence de $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ comme catalyseur hétérogène. Les conditions sans solvant, la procédure expérimentale simple, les profils de réaction clairs, les rendements élevés, les

chimio- et stéréo-sélectivités, les temps de réaction courts et la réutilisation du catalyseur sont les avantages notables du protocole.

Cette procédure respectueuse de l'environnement peut être utilisée pour la préparation à grande échelle des β -énaminones et des β -amino-esters (Schéma 74).

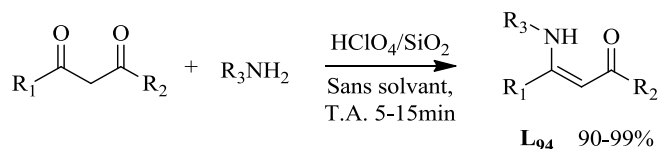


Schéma 74

II.2. Synthèse d'arylamino-pyrazoline et pyranopyrazole

En 1999, l'équipe de Bendaas a rapporté pour la première fois la condensation du composé **2** avec des amines aromatiques dans de l'éthanol pour conduire à la formation d'un énamino-**L**₈₇.⁵ La cyclisation de **2** en **L**₈₈ a été facilement réalisée par chauffage à reflux dans l'acide acétique en présence d'acide sulfurique. De même, le traitement de **L**₈₇, dans des conditions similaires, a donné le pyranopyrazole simple **L**₈₈ (Schéma 75).

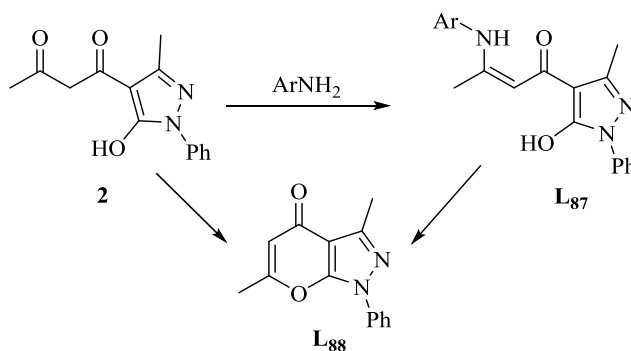
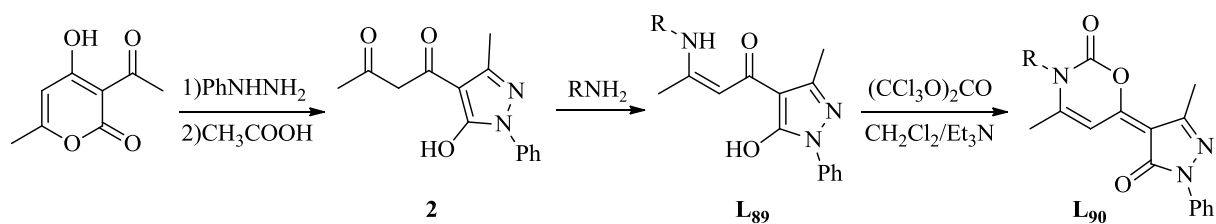


Schéma 75

II.3. Synthèse de nouvelles pyrazolo-oxazin-2-one N-substituées

Bennamane et ses Collaborateurs ont rapporté la synthèse d'oxazin-2-ones **L**₉₀ portant une chaîne latérale pyrazolique en position 6,⁶ en utilisant comme produit de départ l'acide déhydroacétique permettant l'accès à différentes pyranobenzodiazépines (Schéma 76).



III. Intérêt biologique

Les β -énamino-dicétone, étant des composés bioactifs, sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de divers alcaloïdes naturels hétérocycliques.⁷⁻¹⁰ Ce type de groupement a été trouvé utile pour la synthèse des composés qui possèdent des activités antiépileptiques, molluscicides et larvicides.¹¹⁻¹³

Ainsi, le squelette d'énamino-dicétone est une caractéristique structurale fondamentale présente dans un certain nombre de molécules pharmaceutiques et agrochimiques importantes, ayant des activités antimicrobiennes, antibactériennes, anti-inflammatoires, anti-agrégantes, anti-ischémiques, antileucémiques et autres.¹⁴ Les β -énamino-dicétone sont également connus en tant qu'herbicides efficaces et écologiquement pertinents et agents phytosanitaires (figure 19).¹⁵

En outre, certains composés ayant un squelette d'énamino-dicétone ont un grand potentiel de complexation avec différents métaux tels que Pd, Ni et Cu, et ces produits ont des activités biologiques différentes.¹⁶

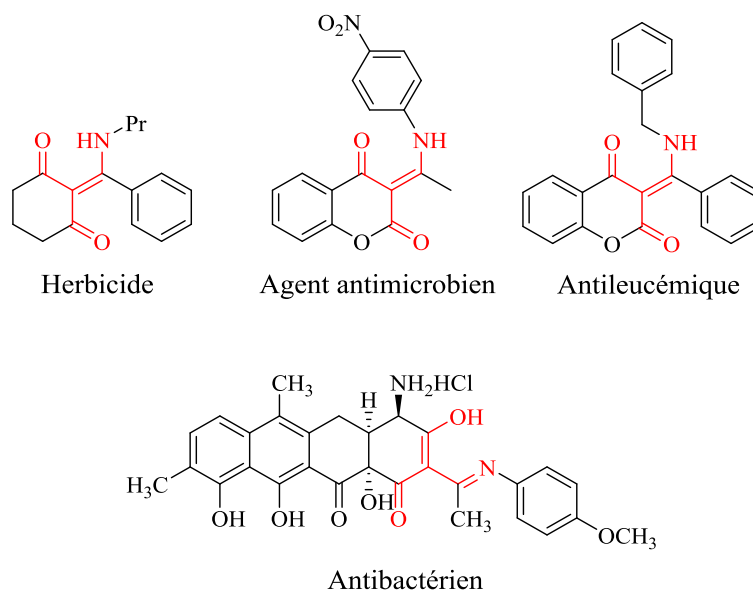


Figure 19

D'après une étude sur l'activité anticonvulsivante des énamines, ¹⁷⁻²⁰ l'équipe de Edafiogho a constaté qu'ils agissent comme des inhibiteurs des VGSC. ^{21,22}

Ce travail sur les analogues du pharmacophore classique **L₉₅** a noté que l'activité anti-convulsivante a été maintenue lorsque R = H, CH₃, C₂H₅ ou C(CH₃)₃ (Figure 20).

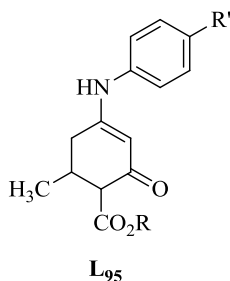


Figure 20

IV. La réactivité chimique des énamines

IV.1. Préparation et réactivité de 3-anilinoénones avec une variété de nucléophiles

Al-Saleh et *al.* ²³ ont rapporté que la réaction du composé 3-anilinoénones **L₉₆** avec le cyanoacétate d'éthyle ou le malononitrile en présence de pipéridine dépend des conditions appliquées. Ils pensent que dans l'acide acétique, le produit de condensation formé **L₉₇** est cyclisé en **L₉₈** et l'hydrolyse donne la formation de **L₉₉**. Finalement, le composé **L₉₉** réagit avec la pipéridine pour donner **L₁₀₀** (Schéma 77).

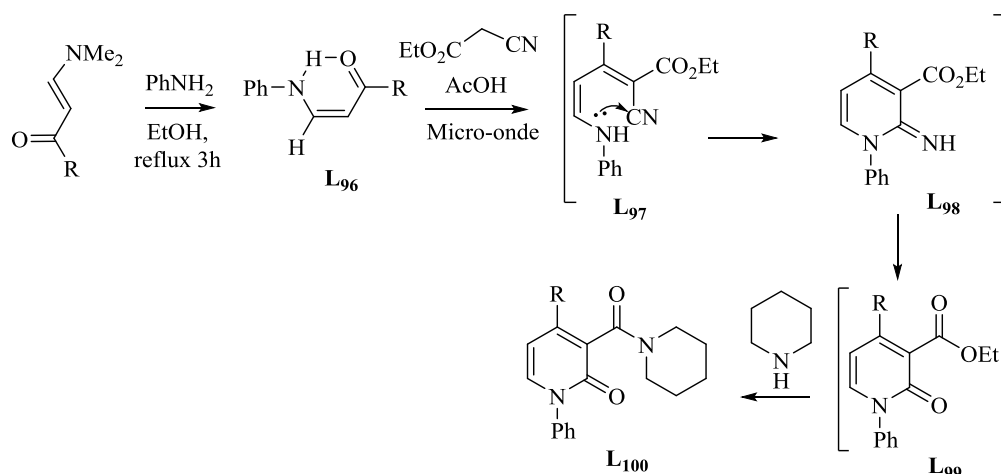


Schéma 77

IV.2. Réactivité des énamines avec des composés halogénés

Dawood et Sayed ont décrit les synthèses de *E*-3-mercapto-2-(4-méthyl-2-(tosylamino) thiazole-5-carbonyl)-3-phénylaminopropénal **L₁₀₁** et sa réactivité vis-à-vis des composés halogénés tels que le chloroacétonitrile, le 2-bromoacétate d'éthyle et les dérivés de 1-aryl-2-bromoéthanone pour donner les dérivés de thiophène **L₁₀₂**, **L₁₀₃** et (**L_{104-a,b}**), respectivement. La structure du 5-benzoyl-3-(4-méthyl-2-(tosylamino)-thiazole-5-carbonyl)-2-phénylamino-thiophène **L₁₇** a été confirmée par des données analytiques et spectrales.²⁴

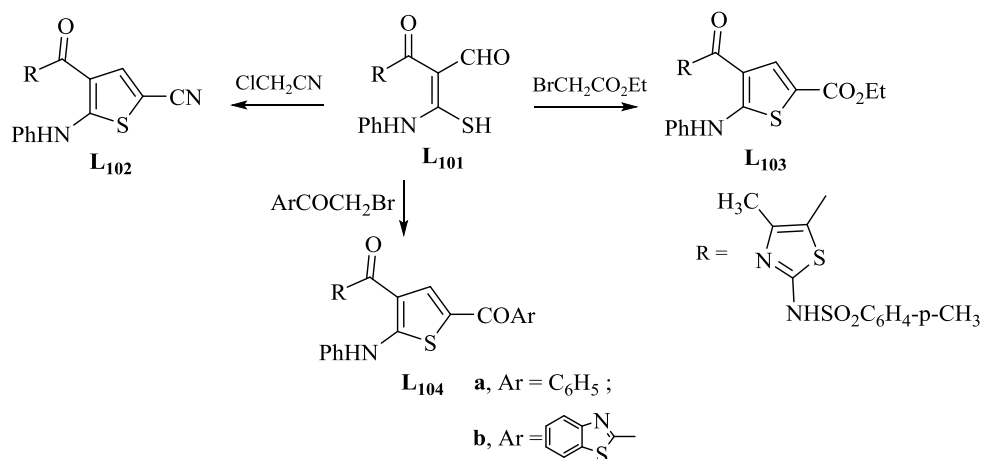


Schéma 78

V. Synthèse et évaluation biologique de quelques nouveaux pyrazoles et bipyrazoles polysubstitués

V.1. Synthèse de 5-méthyl-1H-pyrazol dans l'eau par une réaction « two-pot » à quatre composants

Une nouvelle synthèse simple et efficace de 4-alkyl-5-méthyl-1H-pyrazol-3-ols **L**₁₀₅ dans l'eau par une réaction « two-pot » à quatre composants d'acétoacétate d'éthyle, d'hydrazine hydratée, d'aldéhyde et de cétone en présence de K₂CO₃ comme catalyseur est décrite par Kalita et *al.*²⁵

L'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel, la simplicité opérationnelle, les conditions réactionnelles douces, l'application d'un catalyseur économique, non toxique et facilement disponible, un traitement facile et un processus de purification rendent le protocole très attractif (Schéma 79).

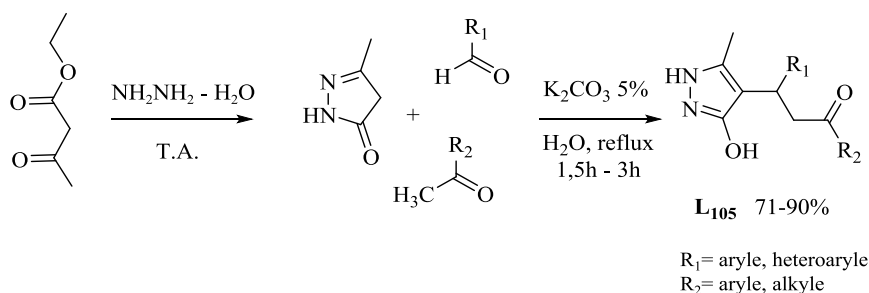


Schéma 79

V.2. Synthèse de pyrazolyl-2-pyrazolines et leur oxydation en bis (pyrazoles)

La synthèse de plusieurs 1-acétyl-3-aryl-5-[3-(2-hydroxyphényl)pyrazol-4-yl]-2-pyrazolines a été réalisée par traitement du 3-(3-aryl-3-oxopropényle)chromen-4-ones avec de l'hydrazine hydratée dans de l'acide acétique chaud. Les 1-acétyl-3-aryl-5-(3-chromonyl)-2-pyrazolines ont également été obtenues comme sous-produits. L'oxydation des 1-acétyl-4-pyrazolyl-2-pyrazolines **L**₁₀₆ avec DDQ a donné les 3(5)-aryl-5(3)-[3-(2-hydroxyphényl)pyrazol-4-yl]pyrazoles **L**₁₀₇.²⁶ L'oxydation des cycles 2-pyrazolines s'accompagne d'une N-désacylation (Schéma 80).

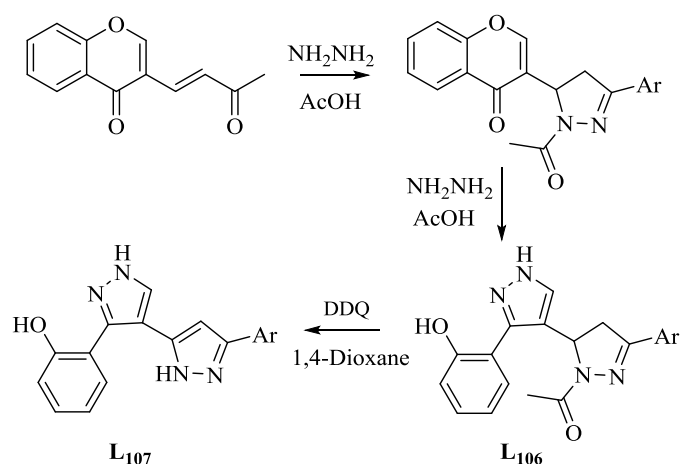


Schéma 80

V.3. Synthèse de nouveaux bipyrazoles par bromation

La bromation de 4-(1,3-diaryl-1*H*-pyrazol-4-yl)but-3-en-2-one **L₁₀₈**, déclenchée par une combinaison de bromure de potassium et de nitrate de cérium (IV) et d'ammonium dans un système biphasique constitué d'eau et de dichlorométhane fournit des composés monobromés directement, au lieu des composés dibromés attendus. Les composés α-bromo **L₁₀₉** ont été utilisés comme précurseurs efficaces pour la synthèse de plusieurs dérivés de bipyrazolyle **L₁₁₀** (Schéma 81).²⁷

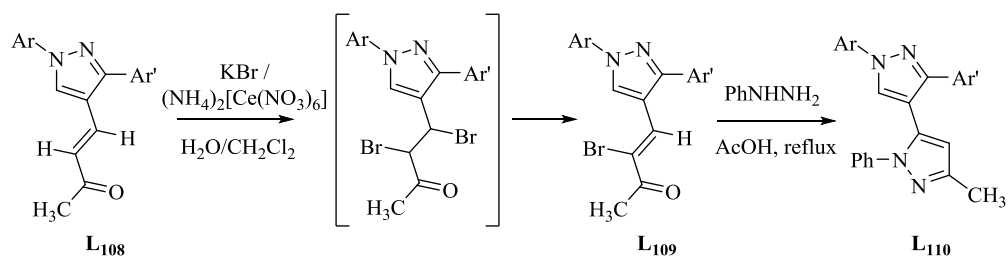


Schéma 81

VI. Synthèse de certains nouveaux dérivés de la pyrazolo-pyridine

VI.1. Synthèse catalysée par l'acide silicique des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines

La synthèse du composé hétérocyclique, 4-Aryl-3-méthyl-6-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles **L₁₁₁**, avec des rendements satisfaisants, dans des conditions de reflux en présence ou pas d'un catalyseur d'acide silicique, utilisant une

réaction « one-pot » de condensation de trois composants, a été décrite par Mahdavinia et Rahmati en 2015.²⁸

Ainsi, la synthèse de 1,4-diaryl-4,5-dihydro-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(7*H*)-ones, avec de l'acide silicique comme catalyseur acide solide dans l'acétonitrile, a été rapporté dans la littérature (schéma 82).

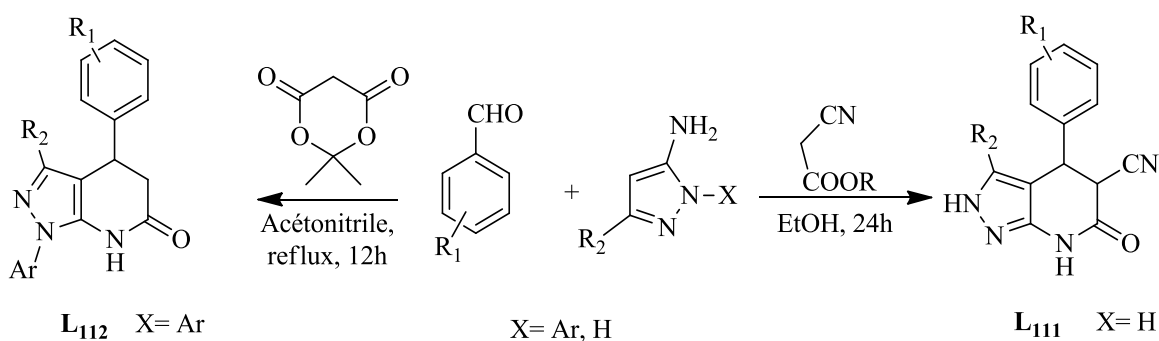


Schéma 82

La nature « one-pot » simple de la réaction, la diminution du temps de réaction, la simple séparation et la réutilisation du catalyseur, ainsi que l'absence de toute modification des conditions de traitement, en font une alternative intéressante aux approches précédentes. En outre, une nouvelle méthode à trois composants pour la synthèse de 1,4-diaryl-4,5-dihydro-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(7*H*)-one **L₁₁₂** a été présentée.

VI.2. Synthèse de dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridine par ultrasons et leur application comme inhibiteur de corrosion

Gupta et *al.*²⁹ ont décrit une méthode verte et pratique utilisant l'irradiation aux ultrasons pour la synthèse de dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **L₁₁₃**. Les performances d'inhibition des composés synthétisés sur de l'acier doux (MS) dans du HCl 1M ont été étudiées en utilisant la perte de poids, la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) et les techniques de polarisation potentiodynamique.

Les résultats des études électrochimiques révèlent que les dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridine sont des inhibiteurs de type mixte et qu'ils inhibent la corrosion par un mécanisme d'adsorption.

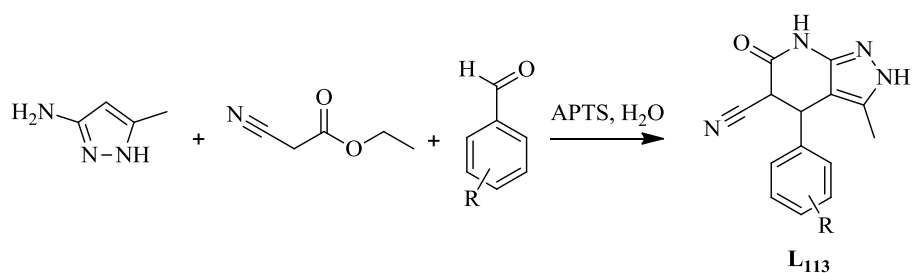


Schéma 83

VII. Conclusion

Cette sélection de différentes réactions montre clairement que les dérivés 1,3-dicarbonyle simples constituent toujours des substrats polyvalents en chimie organique et peuvent être utilisés dans de nombreuses voies de synthèse diverses. Le fort potentiel de synthèse de ces réactifs très facilement accessibles a trouvé de nombreuses applications, notamment pour la synthèse des énamminones, des bipyrazoles et bipyrazolopyridines.

Chapitre II :

Synthèse et évaluation biologique des pyrazolo-énaminones, des bipyrazoles et pyrazolopyridines

I. Introduction

L'objectif de cette partie est de développer une série de nouveaux pyrazoles poly-substitués non acides afin d'évaluer leur activité antioxydante et antibactérienne éventuelle. Nous avons élaboré différentes structures qui comprennent essentiellement le squelette 5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-4-substitué-1*H*-pyrazole directement lié à des amines, des phénylhydrazines et à l'aminophénylpyrazole. Ainsi que des pyrazolo-diazocine-diones.

II. Synthèse des pyrazolo-énaminones

Nous avons développé une stratégie générale pour obtenir les pyrazolo-énaminones. Cette procédure commence par la réaction du 3-acétyl-4,6-diméthyl-2*H*-pyran-2-one, l'acide déhydroacétique (DHA) commercialement disponible, avec la phénylhydrazine pour donner en deux étapes le composé 1,3-dicarbonyl **2** selon la procédure décrite dans la littérature par l'équipe de Bendaas.⁵

La condensation de la pyrazolo-dicétone obtenue **2** avec des amines primaires aromatiques conduit à des pyrazolo-énaminones suivant le schéma rétrosynthétique ci-dessous.

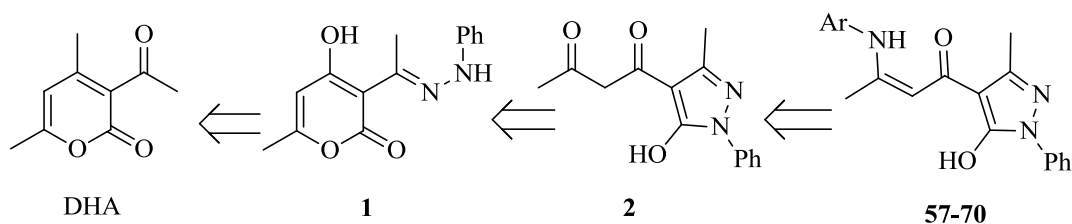


Schéma 84 : schéma rétrosynthétique

II.1. Synthèse de (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(aryl-amino)but-2-én-1-one **57-70**

Nous rapportons ici une méthode douce et efficace pour l'énamination régio- et chimio-sélective de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** dans l'éthanol. Après optimisation de la réaction d'obtention du dérivé (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-((3-bromophényl)amino)but-2-én-1-one **57** (Schéma 87a ; Tableau 16), réalisée à partir de

3-bromoaniline, nous avons généralisé cette synthèse aux différentes arylamines avec des rendements satisfaisants (Schéma 85b, Tableau 16).

La procédure expérimentale pour cette réaction est très simple, avec l'utilisation de quelques gouttes d'acide acétique (AcOH) comme catalyseur sans condition d'atmosphère inerte. Cette réaction effectuée par une addition de la 3-bromoaniline au dicéto-*N*-phénylpyrazole dissout dans l'éthanol à reflux donne le dérivé **57** avec un excellent rendement de l'ordre de 89% (Entrée 3; Tableau 15).

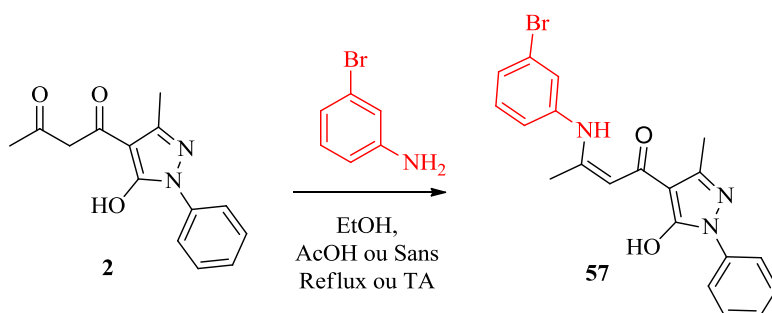


Schéma 85a

Tableau 15 : Optimisation de la réaction de condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole (1éq) avec 3-bromoaniline (1éq) (composé **57**)

Entrée	Catalyseurs	Solvants	Conditions	Temps(h)	Rdt (%)
1	AcONa	EtOH	Reflux	2	62
2	AcONa	EtOH	T.A.	20	44
3	AcOH	EtOH	Reflux	2	89
4	AcOH	EtOH	T.A.	18	63
5	-	EtOH	Reflux	4	81
6	AcOH	MeOH	Reflux	2	77
7	AcOH	MeOH	T.A.	20	58
8	-	Acétone	Reflux	2	68
9	AcOH	CH ₂ Cl ₂	Reflux	2	79
10	-	CHCl ₃	Reflux	2	71
11	-	Acétonitrile	Reflux	2	69

Cette méthode conduit dans différents solvants, après les traitements et les séparations chromatographiques du composé obtenu **57**, à des bons rendements dans le cas de l'acide acétique (AcOH). Par contre, des résultats moins satisfaisants ont été obtenus dans le cas de l'acétate de sodium (AcONa) comme catalyseur dans l'EtOH (Entrées 1 et 2 ; Tableau 15 ; Schéma 85a).

II.2. Étude spectrale du dérivé (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-((3-bromophényl)amino)but-2-én-1-one **57**

D'après les spectres de RMN ^1H enregistrés pour les produits obtenus, nous remarquons que les dérivés obtenus sont caractérisés par des déplacements chimiques presque identiques pour les deux méthyles.

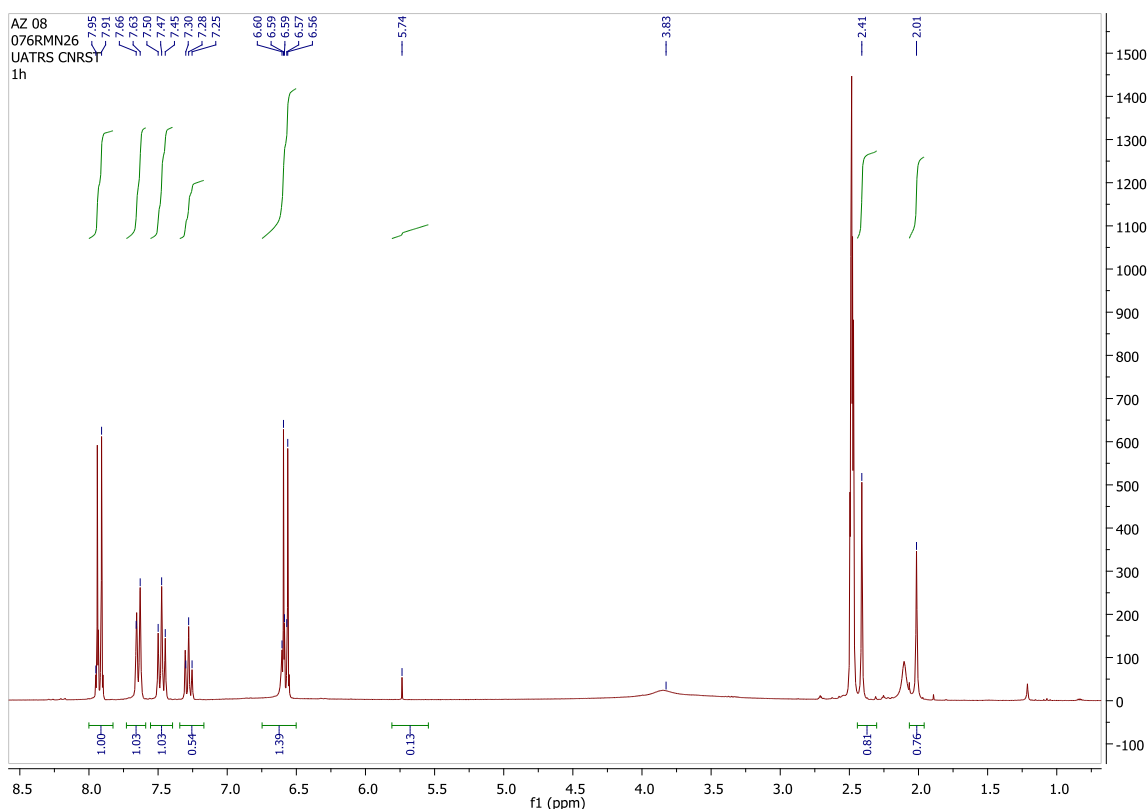


Figure 21 : RMN ^1H de (Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-((3-bromophényl)amino)but-2-én-1-one **57 enregistré dans le DMSO**

Le proton C=CH résonne sous forme de singulet (s) à 5,7 ppm. Le NH et les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle de 6,50-8,50 ppm. Il est à noter que le

signal correspondant aux groupements hydroxyle du pyrazole apparait, sous forme d'un singulet un peu large entre 10 et 12 ppm.

II.3. Généralisation de la réaction

Après l'optimisation des conditions de la réaction, nous avons préparé une série de pyrazolo-énaminones **57-70** par condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole **2** avec différentes amines (Tableau 16).

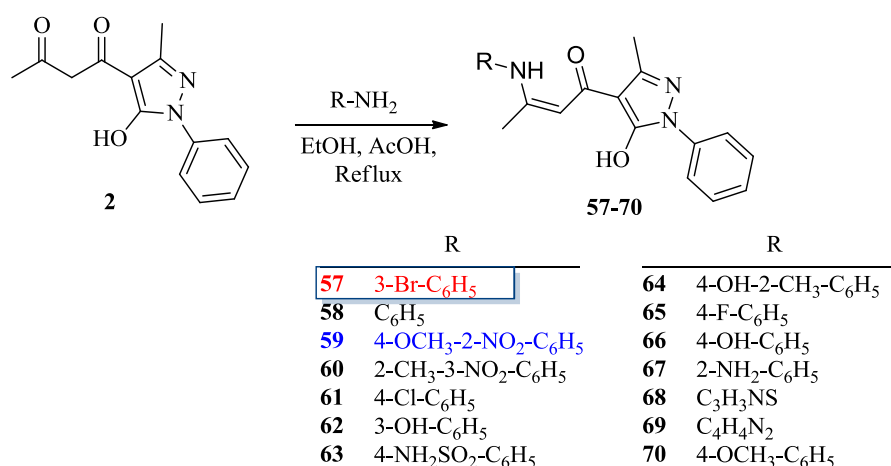
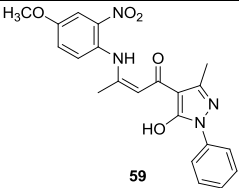
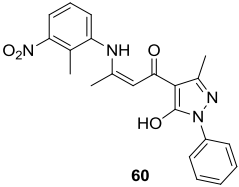
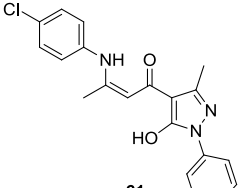
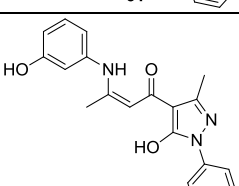
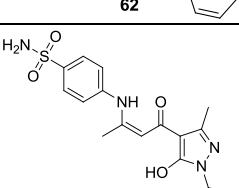
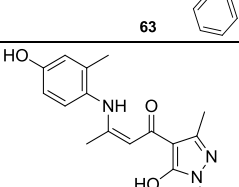
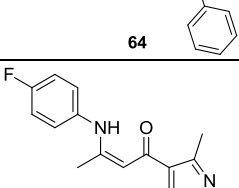
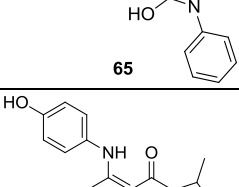
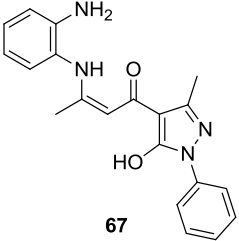
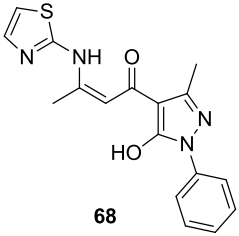
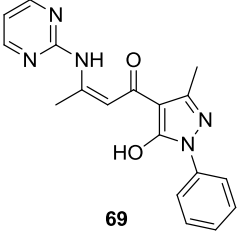
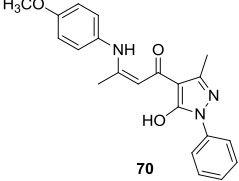


Schéma 85b

Tableau 16 : Produits de la réaction de condensation de dicéto-*N*-phénylpyrazole avec différentes amines

Entrée	Produits	Temps (h)	P.F. (°C)	Rdt %
1	 57	2	176-178	89
2	 58	2	170-172	82

3	 59	2	178-200	79
4	 60	2	182-184	89
5	 61	2	191-193	85
6	 62	2,5	228-230	78
7	 63	2,5	214-216	69
8	 64	2	235-237	68
9	 65	2	180-182	83
10	 66	2	226-228	81

11	 67	2	233-235	72
12	 68	2	173-175	84
13	 69	3	202-204	80
14	 70	2,5	222-224	78

II.4. Mécanisme réactionnel

Nous croyons que le milieu acide pourrait activer le 1,3-dicarbonyle. Le catalyseur active le groupe carbonyle de dicétone suivi de l'addition nucléophile de l'amine. Dans l'étape suivante, l'ion iminium est formé pour conduire par la suite à la formation de l'énaminone finale (Schéma 86).

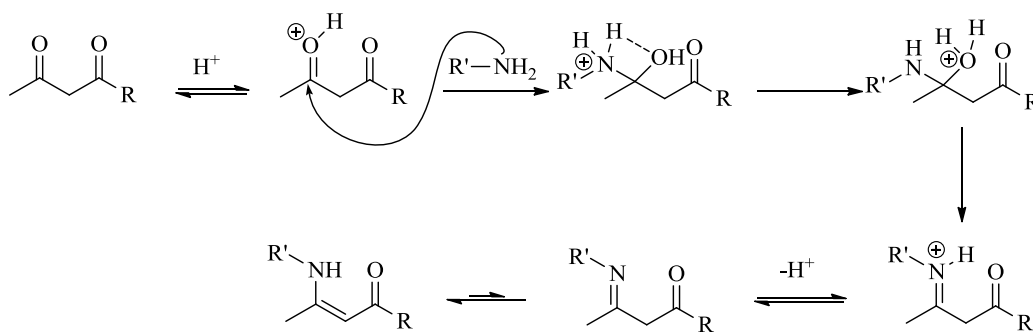


Schéma 86

III. Synthèse des 3,4'-bipyrazol-5'-ols

Il est à noter que la synthèse de 3,4'-bipyrazol-5'-ols a été rapportée, par l'équipe de Parshad en 2014,³⁰ à partir de la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (l'acide déhydroacétique, DHA) et la phénylhydrazine et d'autres hétéroaryl hydrazines.

La synthèse de 3,4'-bipyrazol-5'-ol implique initialement la réaction de DHA avec l'hydrazine pour générer de l'hydrazone **1** qui subit un réarrangement pour produire le dérivé pyrazolyl-1,3-butanedione **2** contenant le squelette pyrazolique stable.

Le traitement de **2** avec de l'hydrazine a donné les hétérocycles 3,4'-bipyrazol-5'-ol (Schéma 87). En fait, il peut y avoir formation de deux isomères **I** et **II** de 3,4'-bipyrazol-5'-ol, mais seulement l'isomère **I** a été obtenu dont la structure a été établie sur la base d'études de RMN proton et Carbone 13. L'autre isomère **II** de 3,4'-bipyrazol-5'-ol n'a pas pu être obtenu avec la méthodologie décrite ci-dessus.

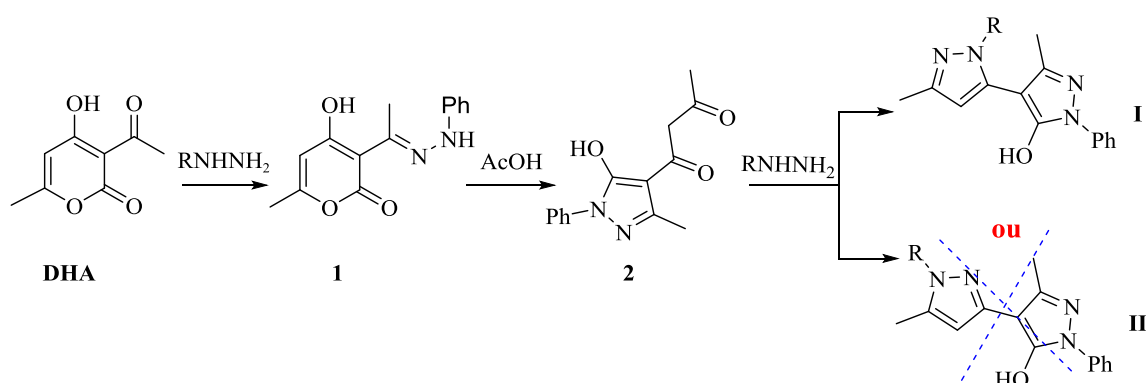


Schéma 87

III.1. Optimisation de la réaction

Nous avons étudié la réaction de condensation de pyrazolyl-1,3-butanedione **2** avec une variété de phénylhydrazines dans différents solvants et avec des quantités analytiques de quelques catalyseurs.

Dans une première étape, nous avons examiné la réaction dans divers solvants : CH₂Cl₂, acétone, CHCl₃ et MeOH. Les résultats montrent que le 3,4'-bipyrazol-5'-ol est obtenu avec des rendements variant entre 57 et 76%. Cependant, la réaction dans l'éthanol à reflux a donné un meilleur résultat avec un rendement de 92% (Entrée 4 ; Tableau 17).

Dans une seconde étape, nous avons effectué plusieurs essais dans le but de déterminer l'efficacité des catalyseurs. La condensation de pyrazolyl-1,3-butanedione (**2**) avec le 4-nitrophénylhydrazine en présence de l'acétate de sodium ou de l'APTS donne des rendements de 72 et 64% respectivement ; par contre une condensation sans catalyseur dans l'éthanol à reflux donne un rendement nettement supérieur (92%) (Entrée 4; Tableau 17).

Tableau 17 : Optimisation de la réaction de condensation de pyrazolyl-1,3-butanedione (1éq) avec 4-nitrophénylhydrazine (1éq)

Entrée	Catalyseurs	Solvants	Temps (h)	Conditions	Rdt (%)
1	-	CH ₂ Cl ₂	2	Reflux	68
2	-	MeOH	2	Reflux	76
3	-	EtOH	24	T.A.	57
4	-	EtOH	2	Reflux	92
5	AcONa	EtOH	2	Reflux	63
6	APTS	EtOH	2	Reflux	55
7	-	Acétone	2	Reflux	69
8	-	CHCl ₃	2	Reflux	71

III.2. Étude spectrale

D'après les spectres de RMN ¹H des produits que nous avons enregistré, le proton H du cycle pyrazolique résonne sous forme de singulet à environ 6,38 ppm. Les autres protons des noyaux aromatiques résonnent dans l'intervalle 7,00-8,50 ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées dans les produits de départ. À noter également l'apparition de deux singulets d'intégration 3H caractéristiques des groupements méthyles dans l'intervalle 2,10-2,48 ppm (figure 22).

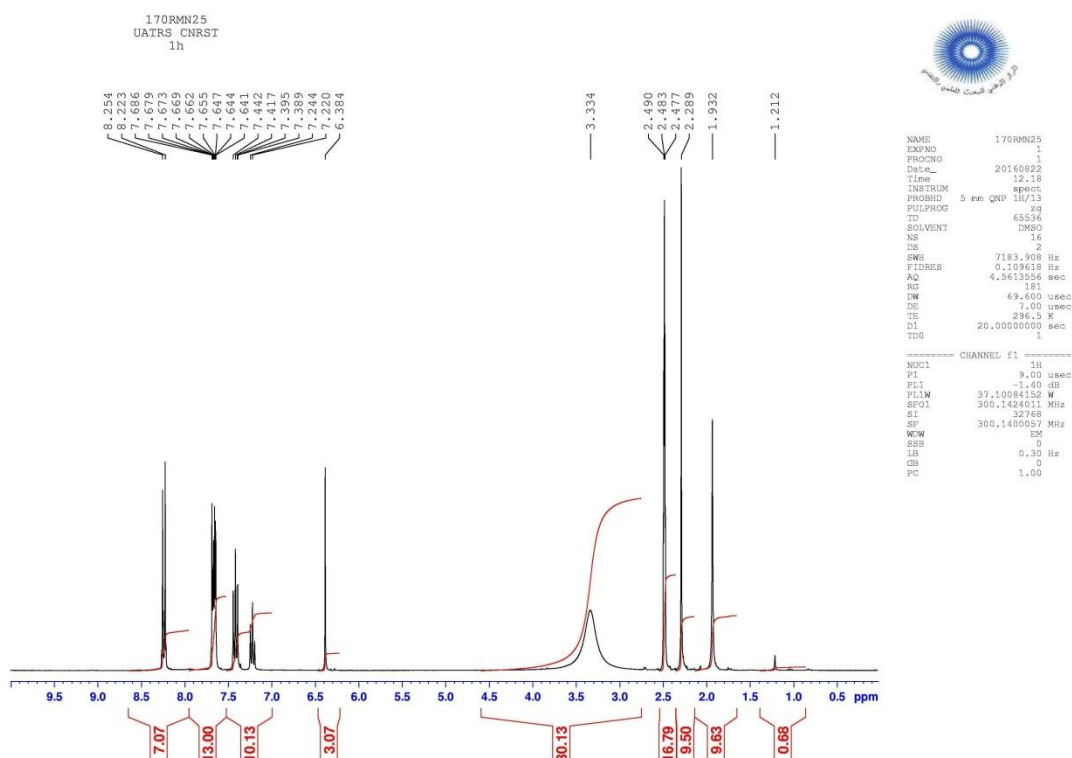
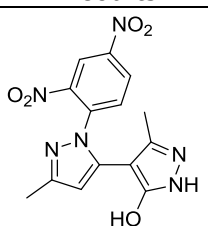
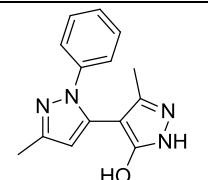
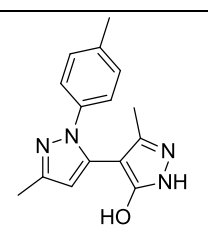
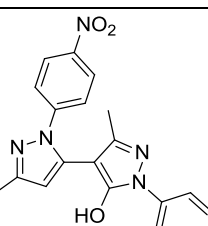
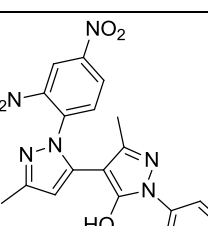
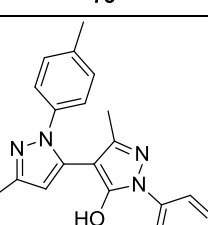


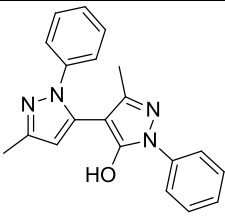
Figure 22 : Spectre RMN ^1H du composé **74** enregistré dans le DMSO

III.3. Généralisation de la réaction

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de condensation, nous avons procédé à leur application pour préparer des 3,4'-bipyrazol-5'-ol, en utilisant une variété de phénylhydrazines différemment substitués. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18 : Synthèse des 3,4'-bipyrazol-5'-ols dans l'éthanol sous les conditions optimisées

Entrée	Produits	Temps (h)	P.F. (°C)	Rdt (%)
1	 71	2	262-264	82
2	 72	2	253-255	87
3	 73	2,5	267-269	79
4	 74	2	239-241	92
5	 75	2	230-232	87
6	 76	2,5	235-237	83

7		2	228-230	84
	77			

IV. Nouvelles synthèses des pyrazolopyridines

IV.1. Synthèse de 4-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3,6(3*aH*,7*H*)-dione

Afin de synthétiser la 4-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3,6(3*aH*,7*H*)-dione avec un bon rendement, nous avons rapporté une méthode modifiée en jouant sur le nombre d'équivalents, les solvants et les catalyseurs pour fournir le dérivé pyrazolopyridindione **78** (Schéma 88).

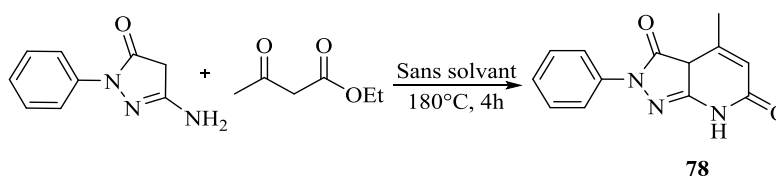


Schéma 88

Le traitement de 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one avec de l'acétoacétate d'éthyle sans solvant et sans catalyseur donne le 4-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3,6(3*aH*,7*H*)-dione **78** selon différentes méthodes, présentées dans le tableau 20.

D'un autre côté, l'ester éthylique de l'acide diméthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylique **79** est également isolé avec un rendement de l'ordre de 42%.

Par la suite, nous avons tenté d'améliorer ce rendement en modifiant les conditions de réaction. Plusieurs tentatives ont été faites pour améliorer le rendement de **79** sans catalyseur et en utilisant du toluène comme solvant à une température de 120 °C pendant 8 h, puis le mélange réactionnel a été laissé pendant une nuit à température ambiante (Schéma 89).

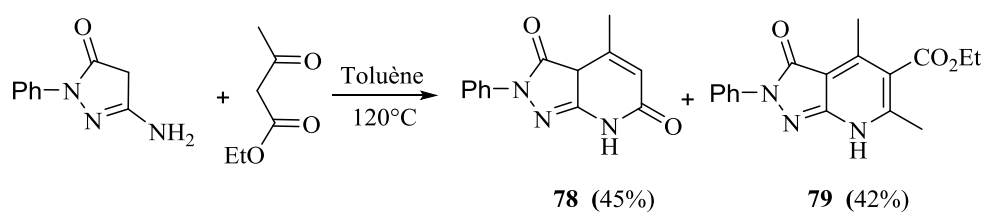


Schéma 89

IV.2. Optimisation de la réaction

Nous nous sommes ensuite focalisés sur la réaction de condensation de l'aminopyrazole avec l'acétoacétate d'éthyle en utilisant trois méthodes différentes : la méthode conventionnelle de reflux, l'irradiation micro-ondes et le tube scellé.

Nous avons effectué la réaction dans différents solvants, en utilisant différents catalyseurs et en changeant le nombre d'équivalents de l'acétoacétate d'éthyle comme décrit dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Optimisation de la réaction de synthèse du composé 78

Entrée	Solvant	Acéto- acétate d'éthyle (éq.)	Cat.	Chauffage à reflux		Irradiation micro-ondes		Tube scellé	
				Rdt (%)	Temps (h)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (h)
1	—	5	—	92	4	95	10	91	2
2	—	2	—	75	4	80	10	72	2
3	EtOH	1	—	63	6	66	15	60	3
4	EtOH	1.5	—	71	6	79	15	77	3
5	EtOH	1	APTS	72	6	80	15	66	3
7	EtOH	1.2	NaNO ₂ /I ₂	43	8	44	15	39	4
8	EtOH	1	HCl	77	6	83	15	73	3
9	MeOH	1	—	64	6	73	15	59	3
10	MeOH	2	—	74	6	81	15	79	3
11	MeOH	1.5	APTS	75	6	81	15	77	3
12	Toluene	1	—	45	8	44	20	37	4
13	Toluene	1	APTS	51	8	52	20	41	4

IV.3. Généralisation de la réaction

Nous avons réalisé la condensation de l'acétoacétate d'éthyle avec le 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one en utilisant une méthode « one-pot » à reflux, simple et efficace avec deux différentes méthodes (l'irradiation micro-ondes et chauffage dans un tube scellé) pour la synthèse de 4-méthyl-2-phényl-2*H*-pyrazolo [3,4-*b*]pyridine-3,6(3*aH*,7*H*)-dione **78**.

Les trois méthodes optimisées ont présenté : un temps court de la réaction, un rendement élevé, la simplicité opérationnelle et une procédure de traitement facile. La figure 23 montre le spectre RMN du proton obtenu pour le composé **78**.

Nous avons réussi à recristalliser l'ester éthylique de l'acide diméthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylique **79** dans l'acétoacétate d'éthyle (Figure 24).³¹

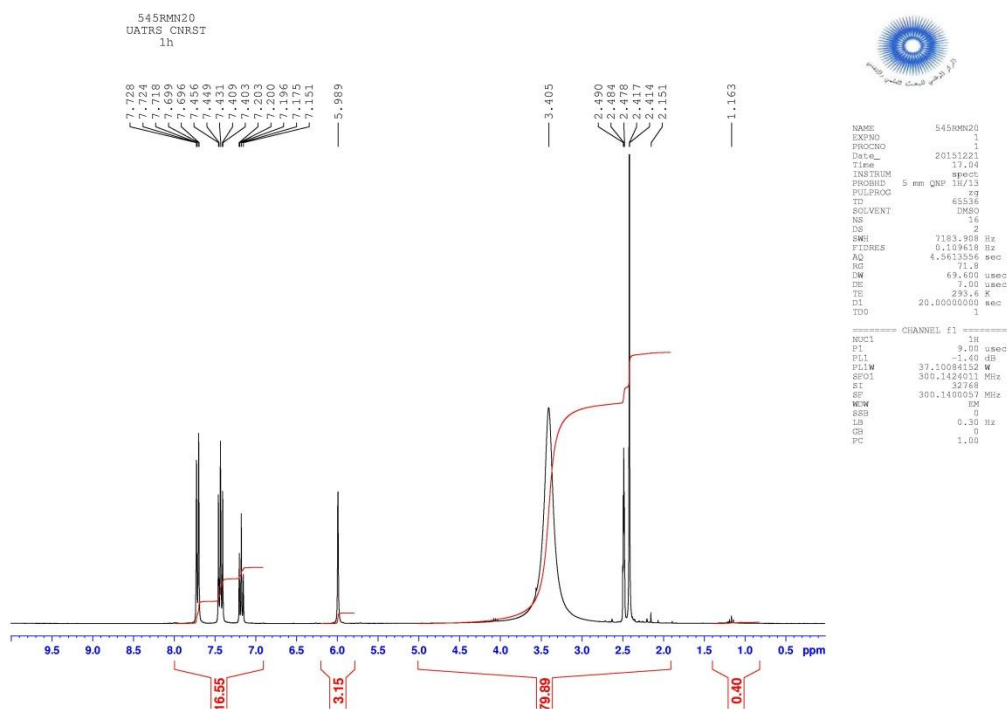


Figure 23 : Spectre RMN ^1H du composé 78

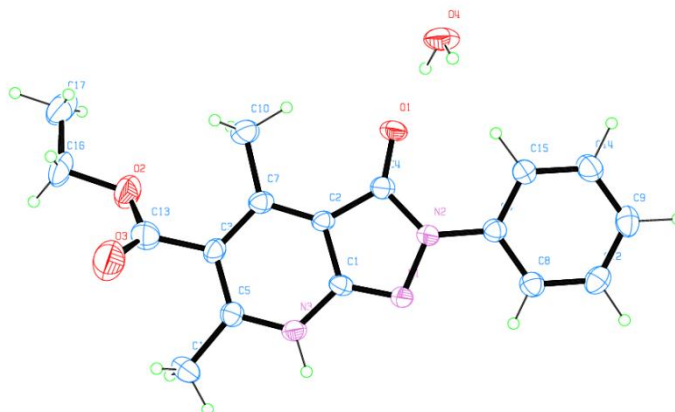


Figure 24: Diagramme ORTEP du composé **79** enregistré dans le DMSO

IV.4. Synthèse de 4-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-méthyl-2-phényl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3(3*aH*)-one

La réaction de pyrazolyl-1,3-butanedione **2b** avec une quantité équimolaire de 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one dans de l'éthanol à reflux conduit au composé ciblé, le 4-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-méthyl-2-phényl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3(3*aH*)-one **80** avec un meilleur rendement (92%).

La réaction entre le centre nucléophile de 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one et le centre électrophile de pyrazolyl-1,3-butanedione **2**, peut en principe donner deux régioisomères. Cependant, dans la présente étude et en raison des réactivités différentes des sites nucléophiles et électrophiles, un seul isomère a été isolé dans le cas de l'amine pyrazolone (Schéma 90).

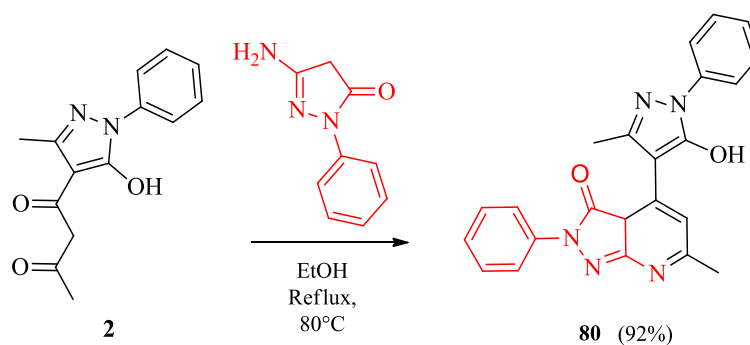


Schéma 90

Nous avons refait la réaction, par la suite, à température ambiante et sans catalyseur, par ailleurs ces conditions ont conduit à une diminution du rendement (54%) (Tableau 20, entrée 2).

Le composé **80** a été caractérisé par la spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C . Deux singulets d'intégration 3H caractéristiques des deux groupements méthyle résonnent à environ 2,06 et 2,36 ppm. Le proton pyridinique résonne sous forme d'un singulet à 6,10 ppm. Les protons aromatiques résonnent entre 7,00 et 8,15 ppm. Le proton vers 14,07ppm est attribué au groupement OH (figure 25).

Tableau 20 : Optimisation de la réaction de condensation de (2) avec 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one dans l'éthanol

Entrée	Produit	Condition	Temps (h)	P.F. (°C)	Rdt(%)
1	80	Reflux	4	182-184	92
2	80	T.A.	48	182-184	54

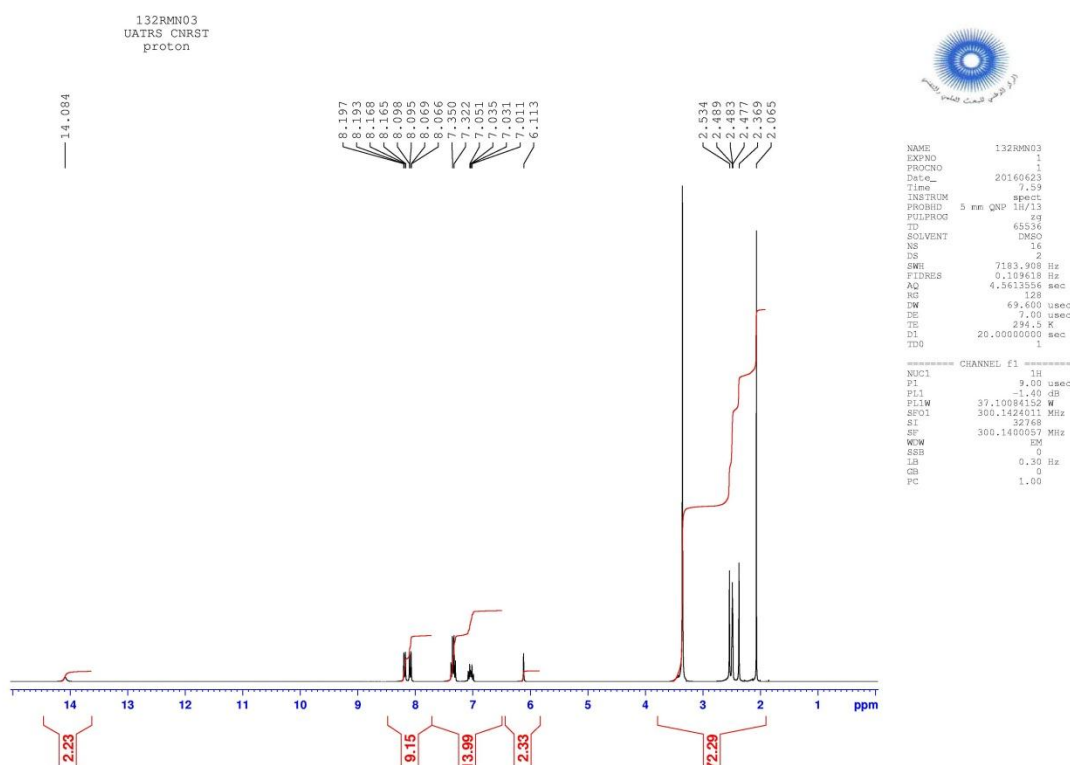


Figure 25 : Spectre RMN ^1H du composé **80 enregistré dans le DMSO**

V. Nouvelle synthèse des dérivés de pyrazolo-diazocine-diones

V.1. Différents essais pour la synthèse des dérivés de pyrazolo-diazocine-diones

Jusqu'à présent, nous avons réussi à synthétiser de nouveaux composés par des réactions simples de Biginelli, Hantzsch et Knoevenagel ainsi des réactions d'addition nucléophiles, en partant toujours d'un seul produit de départ **2**. Cette fois-ci, nous avons essayé une réaction multicomposants (RMC) « one-pot » de la pyrazolodiacétone **2**, de l'aldéhyde aromatique et le 3-amino-1-phényl-2-pyrazolin-5-one.³²

Malheureusement, nous n'avons pas pu réussir cette tentative de synthétiser des nouveaux dérivés de 1*H*-pyrazole-2*H*-indazol-3(3*aH*)-one **L₁₁₄**, comme s'est décrit dans la littérature.³² En plus nous n'avons pas obtenu le composé **81'**, qui est dû à une double attaque de l'aminopyrazole et l'aldéhyde sur la pyrazolo-diacétone. La réaction a pris une autre voie et conduit à l'obtention des bipyrazolo-pyridines **80** (Schéma 91).

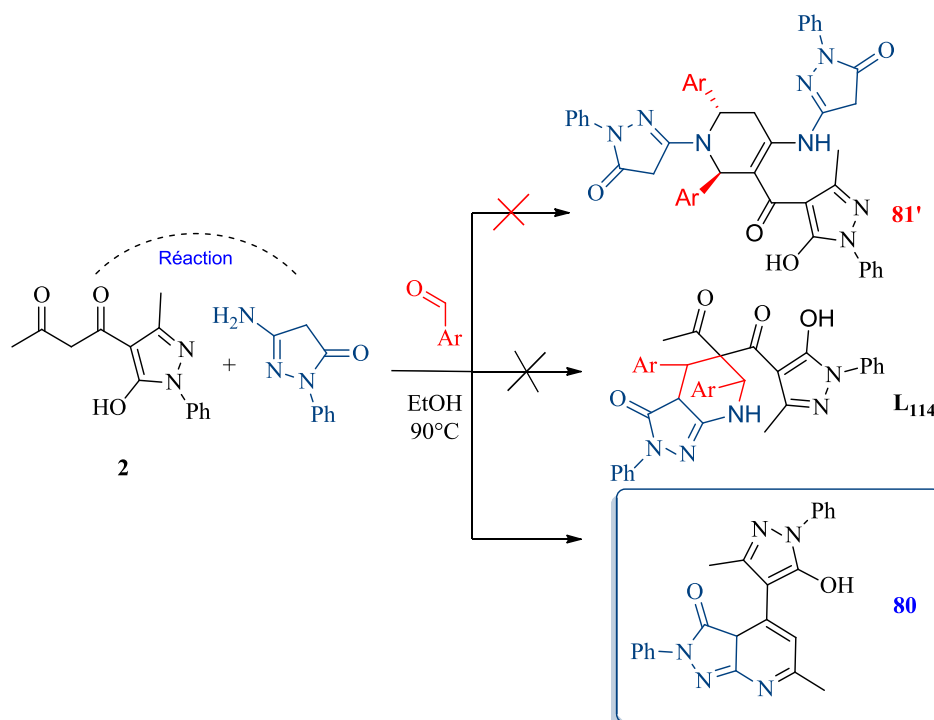


Schéma 91

Au vu des résultats obtenus, nous avons décidé de changer les conditions opératoires en cherchant d'autres voies de synthèse. L'équipe de Khan en 2010,³³ a développé une réaction multicomposants (RMC) simple et pratique « one-pot », pour la synthèse de pipéridines hautement fonctionnalisées et catalysée par l'iode. Cette stratégie a

mis en évidence des composés 1,3-dicarbonyles, des amines secondaires et des aldéhydes aromatiques.

De même, en suivant cette procédure décrite ci-dessus, nous avons fait réagir la dicétone, 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2**, le 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one et du 4-méthoxybenzaldéhyde. La réaction s'est déroulée dans le méthanol, en présence d'une quantité catalytique d'iode (I_2 ; 20 mol%) et à température ambiante (Schéma 92).

À notre grande surprise nous n'avons pas obtenu le composé recherché **81'** mais nous avons eu la formation d'un autre composé (un pyrazolo-diazocine-dione) **81** avec un rendement de l'ordre de 80%.

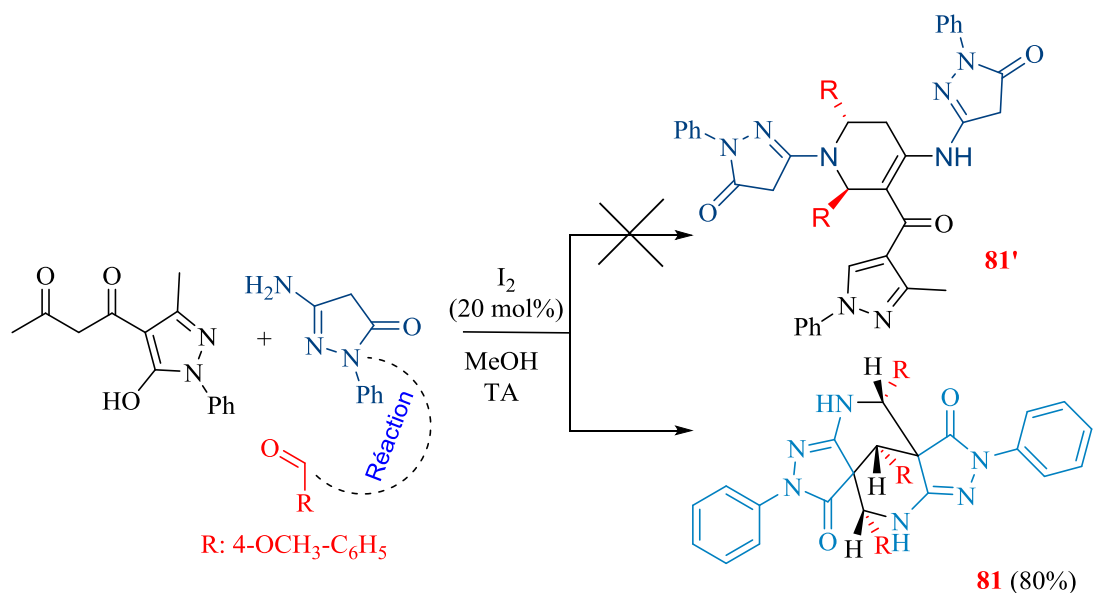


Schéma 92

Dans des travaux antérieurs de notre équipe, le composé **81** a été synthétisé au laboratoire en 2015.³⁴ Ce résultat inattendu confirme la grande régiosélectivité de la réaction, puisque nous obtenons un seul produit avec des conditions opératoires utilisant cette fois-ci l'iode (I_2 ; 20 mol%) comme catalyseur dans le méthanol à température ambiante. Par contre, et d'après les travaux réalisés précédemment au laboratoire, l'utilisation de la triéthylamine comme base, pour la réaction de l'amino-pyrazolone avec le benzaldéhyde, dans l'éthanol à reflux, comme condition de travail, nous a fourni deux

produits **I** et son dérivé **II**. Ce dernier est dû, tout simplement, à une deuxième attaque nucléophile sur l'aldéhyde suivi d'une cyclisation (Schéma 93).³⁴

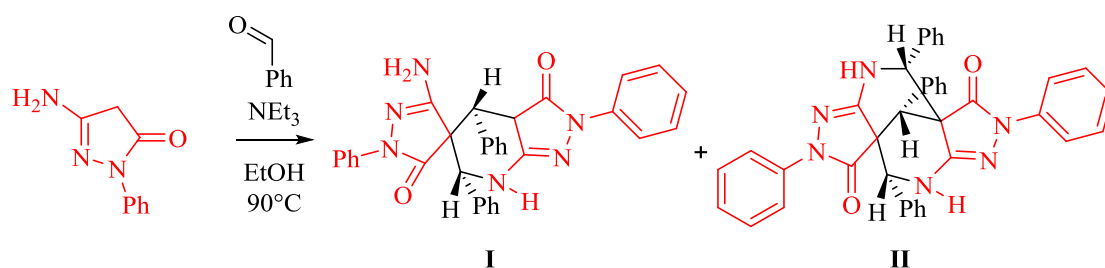


Schéma 93

Nous avons souhaité, par la suite, détendre ces conditions, utilisant l'iode I_2 comme catalyseur, à d'autres aldéhydes pour confirmer la reproductibilité de cette réaction tandem, tout en permettant d'obtenir les différents composés tétracycliques **81-85**. Cette séquence nous a permis de générer diverses hétérocycles azotés contenant le noyau pyrazolique, **81-85**, et ce avec de bons rendements oscillant entre 70 et 88% (Schéma 94, tableau 21).

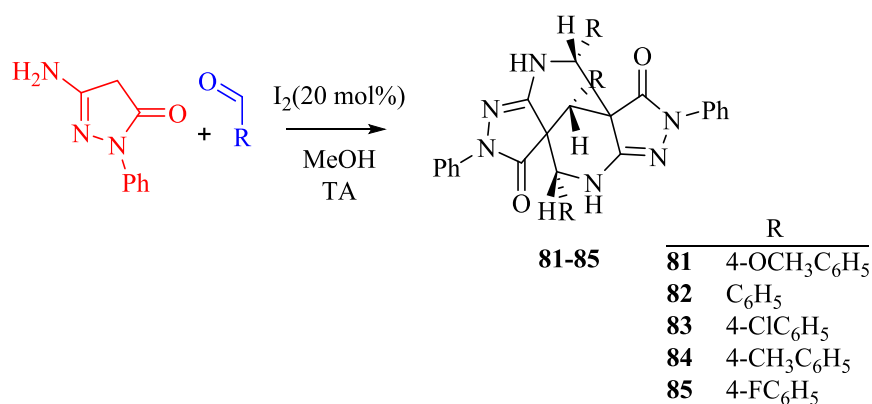
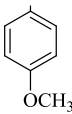
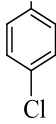
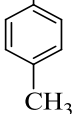
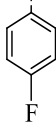


Schéma 96

Tableau 21 : Préparation des bipyrazolo-diazocine-diones				
Entrée	Composés	R	PF (°C)	Rdt (%)
1	81		246-248	80
2	82		225-227	79
3	83		229	70
4	84		218	71
5	85		223	71

Un monocristal du composé **81** est obtenu (Figure 26), nous a permis de confirmer la structure complexe et difficile à déterminer par les autres méthodes spectroscopiques usuelles, comme RMN du proton (Figure 27).

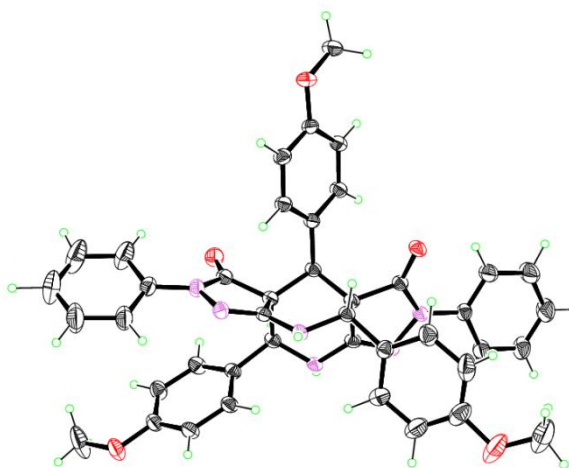


Figure 26 : Diagramme ORTEP du composé 81

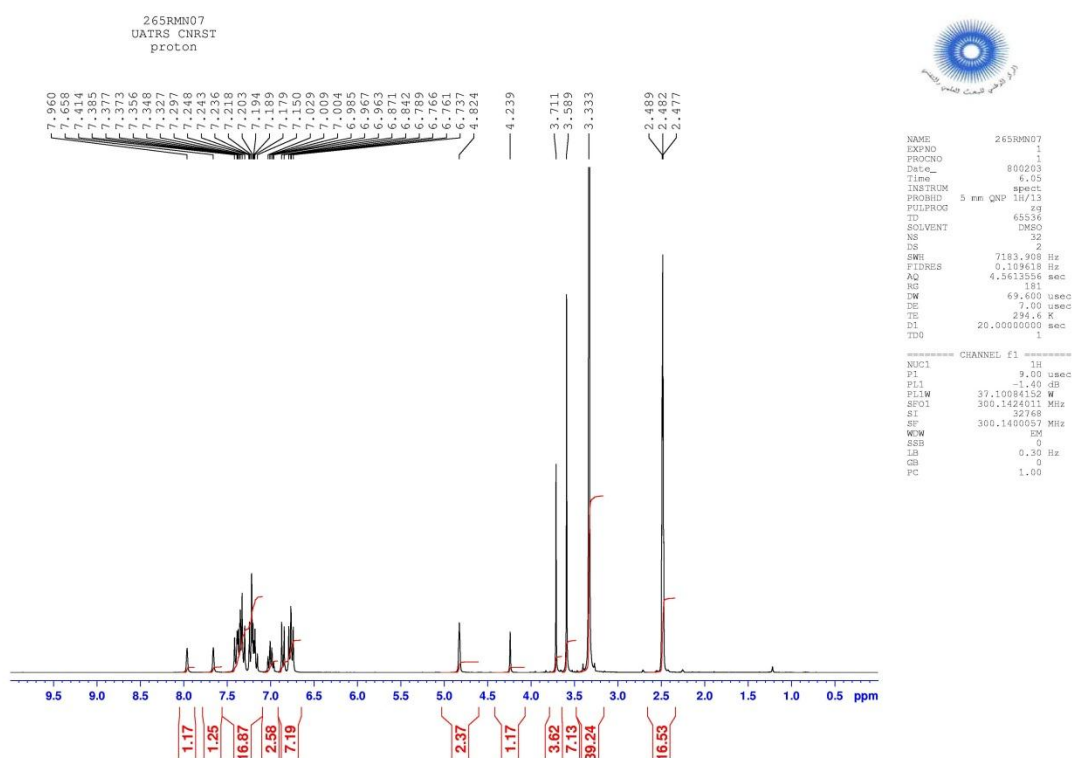


Figure 27 : Spectre RMN ^1H du composé **81** enregistré dans le DMSO

VI. Evaluation de l'activité antibactérienne et antioxydante des pyrazolo-énaminones, bipyrazoles et bipyrazolo-pyridines

VI.1. Test d'activité antibactérienne

Les souches utilisées sont des souches de référence obtenues du laboratoire de bioprocédés et biointerfaces à la FST de béli Mellal. Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont *Escherichia coli* ATCC25922, *Staphylococcus aureus* ATCC25923 qui sont des bactéries pathogènes.

Les milieux de culture utilisés :

- ✓ La gélose nutritive pour conserver les souches et pour obtenir une culture jeune des bactéries.
- ✓ Milieu MH (Mueller Hinton) pour mettre en évidence l'activité Antibactérienne de nos produits.

a. Préparation des suspensions bactériennes

Nous avons réactivé les bactéries par un repiquage dans une gélose nutritive sur tube que nous avons incubé à 37°C de 18 à 24 heures.

Les tests antibactériens sont réalisés à partir de cultures jeunes en phase de croissance exponentielle.

Nous avons prélevé une colonie en phase exponentielle, introduite par la suite dans 2,5 ml d'eau physiologique. Ensuite, la dilution a été réalisée pour avoir 10⁸ UFC/ml. La standardisation de la solution se fait soit par ajout de l'eau physiologique ou de la souche bactérienne.

b. Préparation des dilutions des produits

La gamme de concentration des composés a été préparée dans cinq tubes à essais numérotés de 1 à 5 par la méthode de la double dilution (d'ordre 1/2).

Les molécules ont été solubilisés dans le DMSO.

c. Méthode de diffusion sur disque

La méthode de diffusion des disques appliquée, repose sur le pouvoir migratoire des composés sur un milieu solide à l'intérieur d'une boîte de Pétri.

Elle nous permet de mettre en évidence l'effet antibactérien des molécules testées, ainsi que la détermination de la résistance ou la sensibilité de ces bactéries vis-à-vis des dilutions.

d. Préparation des disques

Les disques ont été obtenus à partir du papier Wattman, avec un diamètre de 6 mm par l'emporte-pièce. Ils ont été stérilisés à l'autoclave, puis conservés à une température ambiante.

e. Ensemencement

Un volume de 15 ml de l'agar de Muller Hinton est coulé dans des boîtes de Pétri. Après solidification du milieu de culture, 0.2ml de la suspension bactérienne à tester (10^8 CFU.ml⁻¹) sont étalés en surface, puis l'excès est éliminé.

f. Dépôt des disques

Dans des conditions aseptiques et à l'aide d'une pince stérile, les disques de papier Wattman sont déposés sur le milieu de culture, puis imbibés par 10µL de chaque composé à étudier. Précédemment inoculées avec le micro-organisme choisi, les boîtes sont maintenues à 4°C pendant 1h pour que l'extrait puisse diffuser et par la suite incubées à l'étuve à 37°C pendant 24 h.

g. Expression des résultats

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque à l'aide d'un pied à coulisse ou une règle graduée en millimètres (mm).

Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition qui signifie la sensibilité des souches vis-à-vis les molécules testées.

VI.2. Résultats

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité antibactérienne de 17 molécules sur deux souches bactériennes Gram (+) et Gram (-). L'étude a été réalisée par la technique des disques sur gélose pour la détermination du diamètre des zones d'inhibition.

L'activité antibactérienne des molécules testées se manifeste par l'apparition d'une zone d'inhibition autour des disques sur un milieu solide.

Tableau 22 : Résultats du test antibactérien des différents composés sur la Bactérie *Escherichia coli*-

Composé	Zones d'inhibition (mm)				
	2mg/ml	4mg/ml	5mg/ml	6mg/ml	8mg/ml
2b	12	13	15	15	16
57	6	7	7	7	7
58	15	14	14	17	17
59	13	9	7	7	6
60	9	18	15	12	10
61	16	14	15	17	19
62	10	27	23	16	9
66	6	9	8	8	10
68	10	8	8	6	7
74	10	11	11	13	14
75	12	8	9	9	1
76	10	5	6	8	7
77	9	10	10	12	17
78	10	11	11	10	12
80	15	16	17	14	16
81	19	18	9	11	12
82	7	7	8	7	8

Tableau 23 : Résultats du test antibactérien des différents composés sur la Bactérie *staphylococcus aureus*

Molécule	Zone d'inhibition (mm)				
	2mg/ml	4mg/ml	5mg/ml	6mg/ml	8mg/ml
2b	9	10	12	10	10
57	12	8	8	8	7
58	12	8	7	11	11
59	13	12	8	7	10
60	14	10	10	13	13
61	16	12	12	10	11
62	19	8	11	12	16
66	11	11	10	10	10
68	15	12	10	10	12
74	9	10	10	14	12
75	9	9	13	16	12
76	11	10	13	13	15
77	7	9	8	6	5
78	12	9	11	9	8
80	12	9	9	10	10
81	14	11	12	14	16
82	9	13	8	8	10

Tableau 24 : Résultats des zones d'inhibition(en mm) du test antibactérien des antibiotiques

Bactéries	Antibiotiques			
	C	CN	TE	AMC
<i>Escherichia coli</i>	22	26	15	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	15	21	22

D'après les résultats obtenus, nous avons conclu que les composés **58**, **61**, **62**, **74**, **80** et **81** étaient plus actifs que les autres composés contre l'*Escherichia coli*. D'autre part les mêmes composés se sont révélés être actifs contre la bactérie *Staphylococcus aureus* en plus du composé **68**.

La présence des groupes 4-chloro et 3-hydroxy ainsi que le thiazole joue un rôle dans l'activité antibactérienne des pyrazolo-énaminones, et que le 4-nitrophényle augmente l'activité des composés bipyrazoliques. D'autre part, les bipyrazolopyridines et les pyrazolo-diazocine-diones ont souvent présentés une bonne activité.

VI.3. Test de l'activité antioxydante

Nous avons suivi la même méthode utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante des composés de la première partie de notre travail. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Résultats du test antibactérien

Composés	IC ₅₀ µg/ml	Composés	IC ₅₀ µg/ml
2	80	74	180
57	20	75	40
58	34	76	80
59	90	77	40
60	39	78	21
61	40	80	20
62	20	81	100
66	5,7	82	48
68	20	Vitamine C	8

Le composé **66** s'est révélé être le composé le plus actif, il présente une activité antioxydante meilleure que la vitamine C (standard), cette activité est due au groupe 4-

hydroxy du pyrazolo-énaminone, de même pour les composés **62**, **68**, **80** et **57**, nous avons noté une bonne activité à cause de la présence du groupe hydroxy. Cette étude a révélé que les pyrazolo-pyridines ont une bonne activité anti-oxydante.

Références bibliographiques

1. Kidwai, M.; Bhardwaj, S.; Kumar Mishra, N.; Bansal, V.; Kumar, A.; Mozumdar, S. *Cat. Comm.* **2009**, *10*, 1514–1517.
2. Datta, B.; Madhusudana Reddy, M. B.; Pasha, M. A. *Synth. Comm.* **2011**, *41*, 2331–2336.
3. Mohammadizadeh, M. R.; Hasaninejad, A.; Bahramzadeh, M.; Khanjarlou, Z. S. *Synth. Comm.* **2009**, *39*, 1152–1165.
4. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Reddy, M.R.; Reddy, K.N.; Rao, Y.K.; Ravikumar, K.; Sridhar, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 276–281.
5. Bendaas, A.; Maamar, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1291.
6. (a) Bennamane, N.; Nedjar-Kolli, B.; Bentarzi, Y.; Hammal, L.; Geronikaki, A.; Eleftheriou, F.; Lagunin, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3059–3066; (b) Faidallah, H.M.; Rostom, S.A.F. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, *350*, e1700025.
7. Li, G.; Watson, K.; Buckheit, R.W.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2043–2046.
8. White, J.D.; Lhle, D.C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1081–1084.
9. Calle, M.; Calvo, L.A.; Ortega, A.G.; Gonzalez-Nogal, A.M. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 611–618.
10. Felice, E.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4413–4416.
11. Abass, M.; Mostafa, B.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6133–6144.
12. Ei-Shennawy, A.M.; Mohamed, A.H.; Abass, M. *Med. Gen. Med.* **2007**, *9*, 15–33.
13. Martínez, J.C.G.; Andrada, M.F.; Estrada, M.R.; Zamarbide, G.N.; Castro, E.A.; *J. Argent. Chem. Soc.* **2006**, *94*, 1–4.
14. (a) Mladenovic, M.; Vukovic, N.; Niciforovic, N.; Sukdolak S.; Solujic, S. *Molecules.* **2009**, *14*, 1495; (b) Vukovic, N.; Sukdolak, S.; Solujic S.; Niciforovic, N. *Food Chem.* **2010**, *120*, 1011; (c) Garmaise, D.L.; Chu, D.T.W.; Bernstein E.; Inaba, M. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 559; (d) Badzisz, E. Brzezinska, U. Krajewska and M. Rozalski, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 597–603.
15. (a) Belan, S.R.; Grapov A.F.; Melnikova, G.M. *Novye pestitsidy.* **2001**; (b) Lakhvich, F.A.; Rubinov D.B.; Rubinova, I.L. *Zemledeliei Zashchita Rastenii*, **2006**, *47*, 33–37.
16. (a) E. Badzisz, B. K. Keppler, G. Giester, M. Wozniczka, A. Kufelnicki and B. Nawrot, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4412; (b) E. Budzisz, M. Małecka, I.-P. Lorenz, P. Mayer, R. A. Kwiecien, P. Paneth, U. Krajewska and M. Rozalski, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9688;
17. Eddington, N.D.; Cox, D.S.; Roberts, R.R.; Stables, J.P.; Powell, C.B.; Scott, K.R. *Curr Med Chem.* **2000**, *7*, 417–436.
18. Foster, J.E.; Nicholson, J.M.; Butcher, R.; Stables, J.P.; Edafiogho, I.O.; Goodwin, A.M.; Henson, M.C.; Smith, C.A.; Scott, K.R. *Synthesis. Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2415–2425.
19. Anderson, A.J.; Nicholson, J.M.; Bakare, O.; Butcher, R.J.; Wilson, T.L.; Scott, K.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 997–1006.
20. Wilson, T.L.; Jackson, P.L.; Hanson, C.D.; Xue, Z.; Eddington, N.D.; Scott, K.R. *Med. Chem.* **2005**, *1*, 371–381.
21. Edafiogho, I. O.; Kombian, S. B.; Ananthalakshmi, K. V. V.; Salama, N. N.; Eddington, N. D.; Wilson, T. L.; Alexander, M. S.; Jackson, P. L.; Hanson, C. D.; Scott, K. R. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2509–2531.
22. Anger, T.; Madge, D.J.; Mullah, M.; Riddell, D. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 115–137.
23. Al-Saleh, B.; El-Asasery, M.A.; Abdel-Aziz, R.S.; Elnagdi, M.H. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 563–566.
24. Dawood, K. M.; Sayed, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, DOI.10.1002/jhet.2512.
25. Kalita, J.S.; Bayan, R.; Devi, J.; Brahma, S.; Mecadon, H.; Deka, C.D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.084>.
26. Lévai, A.; Silva, A.M.S.; Pinto, D.C.G.A.; Cavaleiro, J.A.S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekö, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4672–4679.

27. Pundeer, R. ; Sushma,; Kiran, V.; Sharma, C.; Aneja, K.R.; Prakash, O. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 4715–4726.
28. Mahdavinia, G.H.; Rahmati, A. *Rev. Roum. Chim.* **2015**, 60, 1025-1032.
29. Gupta, S.L. ; Dandia, A. ; Singh, P.; Quraishi, M.A. *J. Mater. Environ. Sci.* **2015**, 6, 168-177.
30. Parshad, M.; Kumar, D. *J. Chem. Biol. Interfaces.* **2014**, 4, 100-110.
31. Akhramez, S.; Hafid, A.; Khouili, M.; Mentre, O.; Ketatni, E. M. *IUCrData.* **2016**, 1, x161619.
32. Quiroga, J.; Trilleras, J.; Pantoja, D.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4717–4719.
33. Khan, A.T.; Khan, M.M.; Bannuru, K.K.R. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 7762-7772.
34. Zaiter, J.; Achibat, H.; Amiri, O.; Hafid, A.; Khouili, M.; Rakib, E.M.; Neves, C.M.B.; Neves, G.; Silva, A.; Cavaleiro, J.A.S.; Almeida Paz, F.A.; Faustino, M.A.F. *New J. Chem.* **2015**, DOI: 10.1039/C5NJ01306B.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans un contexte de recherche de nouvelles méthodologies de synthèse dont l'objectif réside dans l'élaboration de divers hétérocycles ayant une activité biologique et pharmacologique importante. La recherche de nouveaux composés présentant un effet antioxydant reste toujours un domaine important de recherche. Au cours de ce travail, nous avons entrepris, dans une première partie, la synthèse des dérivés de 1*H*-pyrazole-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one.

La stratégie de synthèse de ces composés, consistant à utiliser la réaction de Biginelli multicomposant « one pot » entre le dicéto-*N*-phényl-pyrazole, aldéhydes et l'urée ou thiourée, catalysée par l'acide paratoluènesulfonique, à température ambiante ou assistée par irradiation micro-ondes. Cette méthode a été appliquée pour la préparation d'une série de produits avec de bons rendements.

La totalité de ces composés a présenté une activité antioxydante importante, ces produits ont été testés par la suite contre différentes bactéries gram-positifs et gram-négatifs. Aussi, ces composés ont été testés sur des cellules cancéreuses, malheureusement, aucune des molécules synthétisées n'est avérée inhibitrice *in-vitro*. Ce travail sera poursuivi au laboratoire, afin d'étudier davantage la réaction de ces dérivés élaborés

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la réaction de Hantzsch, qui est considérée comme étant la méthode la plus efficace pour obtenir les dérivés de 1,4-dihydropyridine, dans l'objectif d'obtenir de nouvelles molécules possédant deux squelettes pyridinique et pyrazolique.

Les dérivés de 1,4-dihydropyridine-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one ont été synthétisés en suivant un mode opératoire simple et pratique de la réaction de Hantzsch entre la dicéto-*N*-phényl-pyrazole, des aldéhydes et l'acétate d'ammonium (AcONH₄) à reflux ou sous irradiation micro-ondes. Les produits synthétisés ont été évalués pour leur activité antioxydante. Grace à la réactivité des composés pyridiniques, nous projetons en perspectives qu'un travail d'alkylation du groupement NH par différents agents alkylants sera poursuivi au laboratoire.

Ensuite, nous avons orienté notre étude vers la synthèse de tétracétones par la réaction de condensation de Knoevenagel, en faisant réagir le dicéto-*N*-phényl-pyrazole

avec une gamme d'aldéhydes en présence d'un catalyseur synthétisé au sein de notre laboratoire (Mg/Al-LDH) dans le THF. Les dérivés de 3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)heptane-2,6-dione ont été obtenus finalement avec de bons rendements. Le pouvoir antioxydant de ces composés a été testé par la méthode de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), les résultats se sont révélés encourageants par comparaison avec un test positif (Vitamine C).

Enfin, une série des énaminones a été synthétisée avec de bons rendements dans des conditions simples, cette synthèse est basée sur une simple condensation de dicéto-*N*-phényl-pyrazole avec différentes amines en présence d'une quantité catalytique d'acétate de sodium (AcONa), à reflux dans l'éthanol.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à condenser le dicéto-*N*-phényl-pyrazole avec différentes phénylhydrazines afin d'obtenir des structures bipyrazoliques. De plus, nous avons mis en évidence, une nouvelle synthèse de bipyrazolo-pyridine par une réaction rapide et en une seule étape de dicéto-*N*-phényl-pyrazole avec le 3-amino-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one. Nous avons évalué l'activité antioxydante des composés issus des trois synthèses, ces derniers ont donné les meilleurs résultats par rapport à tous les composés cités dans les deux premières parties.

Dans la continuité de nos recherches focalisées sur la mise au point de réactions permettant l'obtention de nouvelles molécules potentiellement bioactives, nous avons développé d'autres nouvelles stratégies de synthèse multicomposant et « one pot », en faisant réagir le dicéto-*N*-phényl-pyrazole avec un aldéhyde et une amine dans une réaction multicomposant et « one pot » et les molécules obtenues sont envoyées à des évaluations biologiques.

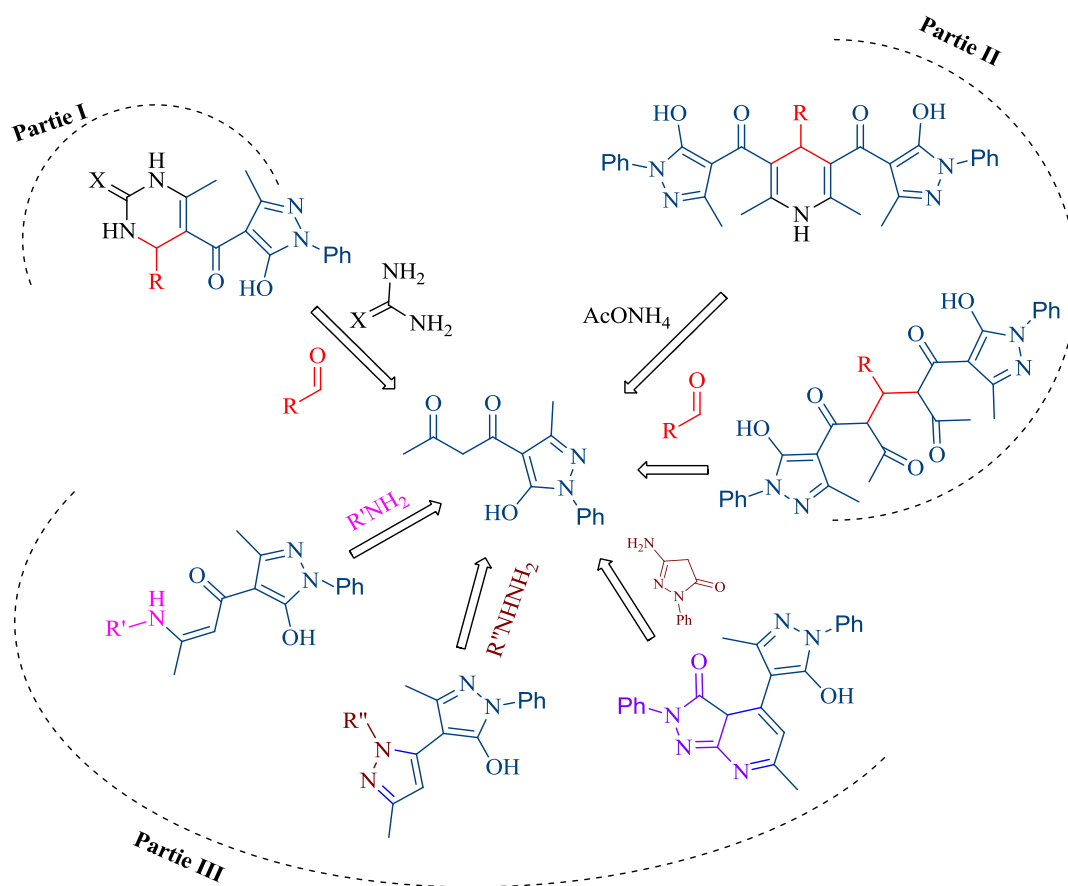


Figure 28

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sur un appareil de type « AVANCE 300MHz de BRUKER ». (CNRST RABAT)

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant:

✓ Pour le proton: Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (CDCl_3).

Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6 .

✓ Pour le carbone: CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).

DMSO- d_6 (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante: singulet (**s**), doublet (**d**), doublet dédoublé (**dd**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**), singulet large (**br**).

Les points de fusion non corrigés, sont pris au banc Kofler ou dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchi.

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques commerciales de silice (aluminium recouvert d'une couche de silice de 0,2 mm d'épaisseur et contenant un indicateur fluorescent sensible aux UV ayant une longueur d'onde de 254 nm).

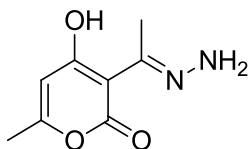
La révélation se réalise au moyen d'une lampe ultra-violet à 254 et 365 nm puis par le diiode.

La chromatographie sur colonne a été menée au moyen de silice Merck 60 en suspension dans l'hexane pour la purification à réaliser. Les conditions classiques pour une séparation normale requièrent environ 30 g de silice par 1 g de produit brut.

Les solvants des réactions utilisés sont de qualité analytique, sauf les solvants de la chromatographie sur colonne (hexane et acétate d'éthyle) sont distillés par une distillation simple.

Le chauffage des mélanges réactionnels s'effectue à l'aide d'un bain de sable.

(E)-3-(1-hydrazonoéthyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (1a)



Formule brute: C₈H₁₀N₂O₃

Masse moléculaire: 182,18 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

L'hydrazine (98%) (17,8 mmol, 0,57 g, 0,56 ml) est additionné à une solution d'acide déhydroacétique (17,9 mmol, 3,02 g) dans de l'éthanol chaud (20 ml). Après 5 minutes de chauffage à reflux, le solide jaune formé est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol pour donner **(1a)** sous forme de produit cristallin.

Aspect : solide cristallin jaune

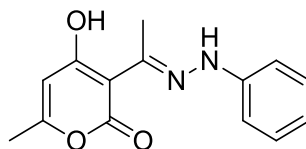
PF : 211-212 °C

Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 15,6 (s, 1H, OH), 5,78 (s, 1H), 4,43(s, 2H, NH₂), 2,71 (s, 3H, CH₃), 2,16 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 179,6 (COH) ; 166,5 (C); 162,7 (CO); 145,0 (CN); 104,7 (CH); 99,6 (C); 20,4 (CH₃); 15,7 (CH₃).

(E)-4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-(2-phénylhydrazono)ethyl)-2H-pyran-2-one (1b)



Formule brute: $C_{14}H_{14}N_2O_3$

Masse moléculaire: $258,27 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le phénylhydrazine (17,8 mmol, 1,92 g, 1,75 ml) est ajouté à une solution d'acide déhydroacétique (17,9 mmol, 3,02 g) dans de l'éthanol chaud (20 ml). Après 5 minutes de chauffage à reflux, le précipité jaune formé recueilli par filtration et le solide obtenu (4,55 g) est recristallisé dans l'éthanol pour donner **1b** sous forme de produit cristallin (4,41 g).

Aspect : solide cristallin jaune

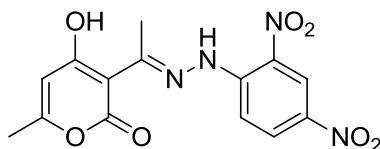
PF : 205-207°C

Rendement : 95%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 16,1 (s, 1H, OH), 7,77 (d, $J=7,5$, 2H), 7,19 (t, $J=8,1$, 2H), 7,03 (t, $J=8,4$, 1H), 6,43 (s, 1H, NH), 5,81 (s, 1H, H), 2,53 (s, 3H, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 181,0 (COH); 169,5 (C); 163,7 (CO); 163,6 (CN); 145,0 (C_{Ar}); 130,1 (2C_{Ar}); 122,5 (C_{Ar}); 113,8 (2C_{Ar}); 105,8 (CH); 96,6 (C); 20,3 (CH_3); 16,4 (CH_3).

(E)-3-(1-(2-(2,4-dinitrophényl)hydrazono)éthyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one
(1c)



Formule brute: C₁₄H₁₂N₄O₇

Masse moléculaire: 348,27 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

2,4-dinitrophénylhydrazine (17,8 mmol, 3,52 g) est ajouté à une solution d'acide dehydroacétique (17,9 mmol, 3,02 g) dans de l'éthanol chaud (20 ml). Après 5 minutes de chauffage à reflux, le précipité orange **1c** est recueilli par filtration.

Aspect : solide orange

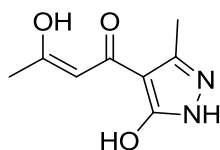
PF : 203-205 °C

Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 14,71 (br, 1H, OH), 11,33 (s, 1H, NH), 9,20 (s, 1H, H_{Ar}), 8,42 (d, 1H, J=9,3, H_{Ar}), 7,43 (d, 1H, J=9,3, H_{Ar}), 6,01 (s, 1H), 2,75 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 182,3 (COH); 167,3 (C); 164,2 (CO); 152,6 (CN); 143,4 (C_{Ar}); 139,2 (C_{Ar}); 130,9 (C_{Ar}); 129,1 (C_{Ar}); 123,8 (C_{Ar}); 114,4 (C_{Ar}); 107,9 (CH); 101,6 (C); 20,2 (CH₃); 15,7 (CH₃);

1-(5-hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione (2a)



Formule brute: C₈H₁₀N₂O₃

Masse moléculaire: 182,07 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Une solution de (E)-3-(1-hydrazonoethyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **1a** (5,5 mmol, 1 g) dans de l'acide acétique glacial (11 ml) est chauffé à reflux pendant 1h45min. Une extraction avec CH₂Cl₂/Eau est faite. Après l'évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour donner le produit **2a**.

Aspect : solide jaune-orange

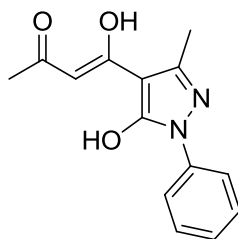
PF : 89-91°C

Rendement : 16 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 14,70 (br, 1H, OH), 11,33 (s, 1H, OH), 10,19 (s, 1H, NH), 5,98 (s, 1H), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,82 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) : 186,9 (CO); 180,1 (CO); 146,1 (COH); 141,0 (CN); 113,1 (C_{pyr}); 57,8 (CH₂); 23,0 (CH₃); 14,0 (CH₃).

(Z)-3-hydroxy-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)but-2-én-1-one (2b)



Formule brute: C₁₄H₁₄N₂O₃

Masse moléculaire: 258,27 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Une solution de N-2 phénylhydrazone **1b** (10,2 mmol, 2,64 g) dans de l'acide acétique glacial (20 ml) est chauffé à reflux pendant 1h30', une extraction avec CH₂Cl₂/Eau est faite. Après évaporation du solvant, le produit pur (7,34 mmol; 1,90 g) est recristallisé dans l'acétonitrile pour donner **2b** sous forme de solide.

Aspect : solide jaune-orange

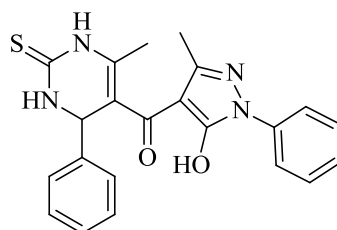
PF : 89-91°C

Rendement : 72%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 14,70 (br, 1H, OH), 11,33 (s, 1H, OH), 8,11 (d, J=7,5, 2H, Ar) 7,12 (t, J=8,1, 2H, Ar) 6,90 (t, J=8,1, 1H, Ar), 5,66 (s, 1H), 2,47 (s, 3H, CH₃), 1,79 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 188,6 (CO); 171,2 (COH); 163,5 (COH); 144,5 (CN); 139,9 (C_{Ar}); 128,4 (2C_{Ar}); 123,4; 117,6 (2C_{Ar}); 95,2 (C_{PyT}); 58,6 (CH₂); 23,0 (CH₃); 15,6 (CH₃).

(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (3)



Formule brute: $C_{22}H_{20}N_4O_2S$

Masse moléculaire: $404,13 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg), de thiourée (1,2 mmol, 91 mg), et de benzaldéhyde (1 mmol, 106 mg, 0,102 ml) avec une quantité catalytique de l'APTS (20 mol%) dans 4 ml d'éthanol, est agité à température ambiante pendant 20 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction jugée terminée, le mélange réactionnel est refroidi et filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'eau et séché. Le produit solide est purifié par Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **3**.

Aspect : Poudre blanche

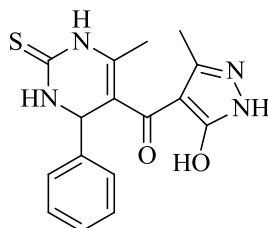
PF : 158-160 °C.

Rendement : 88 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 10,00 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 7,91 – 7,13 (m, 10H, Ar), 5,36 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH_3), 1,95 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 193,7 (CO); 174,4 (CS); 160,7 (C_{pyri}); 159,8 (COH); 149,5 (C_{pyra}); 143,8 (C_{Ar}); 138,1 (C_{Ar}); 129,9 (2C_{Ar}); 129,6 (2C_{Ar}); 128,9 (2C_{Ar}); 127,9 (C_{Ar}); 126,7 (C_{Ar}); 121,2 (2C_{Ar}); 106,6 (C_{pyri}); 94,9 (C_{pyr}); 55,9 (CH_{pyr}); 16,5 (CH_3 , pyri); 13,7 (CH_3 , pyr).

(5-hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (3a)



Formule brute: C₁₆H₁₆N₄O₂S

Masse moléculaire: 328,10 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2a** (1 mmol, 182 mg), de thiourée (1,2 mmol, 91 mg), et de benzaldéhyde (1 mmol, 106 mg, 0,102 ml) avec une quantité catalytique de l'APTS (20 mol%) dans 4 ml d'éthanol, est agité à température ambiante pendant 20 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction jugée terminée, le mélange réactionnel est refroidi et filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'eau et séché. Le produit solide est purifié par Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **3a**.

Aspect : Poudre blanche

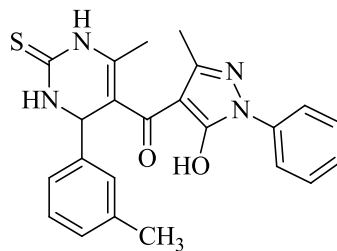
PF : 180-182 °C.

Rendement : 83 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,22 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, NH), 8,01 (s, 1H, NH), 7,76 (d, 2H, *J*=6,6, Ar); 7,50 (dd, 2H, *J*=7,2, Ar); 7,17 (t, 1H, *J*=6,6, Ar), 5,27 (s, 1H, CH), 2,62 (s, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 192,1 (CO); 176,2 (CS); 160,1 (C_{pyri}); 158,7 (COH); 147,2 (C_{Pyra}); 142,1 (C_{Ar}); 128,4 (2C_{Ar}); 126,8 (2C_{Ar}); 126,5 (C_{Ar}); 109,9 (C_{pyri}); 104,7 (C_{pyr}); 55,6 (CH_{pyr}); 17,1 (CH₃, pyri); 14,2 (CH₃, pyr).

**(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-2-thioxo-4-(*m*-tolyl)-
1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (4)**



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₃

Masse moléculaire: 402,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **4** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

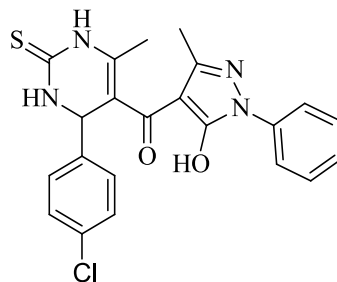
PF : 174-176 °C.

Rendement : 80 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 10,01 (s, 1H, NH), 9,29 (s, 1H, NH), 7,61 (d, *J*=6,9, 2H, Ar); 7,46 (t, *J*=6,6, 2H, Ar), 7,27 (m, 2H, Ar), 6,87 (m, 3H, Ar), 5,39 (s, 1H, CH), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,11 (s, 3H, CH₃), 1,97 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 186,7 (CO); 174,3 (CS); 160,1(C_{pyri}); 159,8 (COH); 146,2 (C_{Pyra}); 145,3 (C_{Ar}); 138,3 (C_{Ar}); 137,1 (C_{Ar}); 129,9 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 129,5 (2C_{Ar}); 126,4 (C_{Ar}); 121,4 (C_{Ar}), 121,2 (2C_{Ar}); 118,8(C_{Ar}), 112,7 (C_{pyri}); 106,5 (C_{pyr}); 55,7 (CH_{pyr}); 21,4 (CH₃); 16,5 (CH₃); 13,8 (CH₃).

(4-(4-chlorophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (5)



Formule brute: C₂₂H₁₉ClN₄O₂S

Masse moléculaire: 438,09 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **5** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

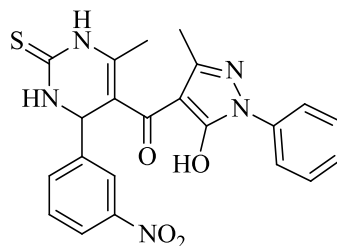
PF : 183-185 °C.

Rendement : 78 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 10,09 (s, 1H, NH), 9,46 (s, 1H, NH), 7,68 – 7,17 (m, 9H, Ar), 5,37 (s, 1H, CH), 2,16 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 191,4 (CO); 174,36 (CS); 159,6 (COH); 149,2 (C_{pyra}); 148,1 (C_{pyri}); 142,7 (C_{Ar}); 137,5 (C_{Ar}); 132,5 (C_{Ar}); 129,4 (2C_{Ar}); 128,7 (2C_{Ar}); 126,6 (2C_{Ar}); 126,2 (C_{Ar}); 121,6 (2C_{Ar}); 110,1 (C_{pyri}); 106,5 (C_{pyr}); 55,2 (CH_{pyr}); 16,5 (CH₃, pyri); 13,8 (CH₃, pyr).

(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (6)



Formule brute: C₂₂H₁₉N₅O₄S

Masse moléculaire: 449,12 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **6** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

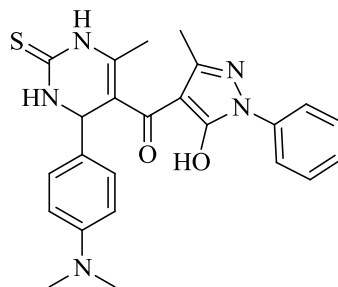
PF : 175-177 °C.

Rendement : 87 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 10,24 (s, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, NH), 8,15-7,28 (m, 9H, Ar), 5,51 (s, 1H, CH), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 186,7 (CO); 174,1 (CS); 160,1(C_{pyri}); 159,8 (COH); 147,8 (C_{pyra}); 145,3 (C_{Ar}); 139,0 (C_{Ar}); 133,0 (C_{Ar}); 130,2 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 129,0 (2C_{Ar}); 126,0 (C_{Ar}); 122,5 (C_{Ar}); 121,1 (2C_{Ar}); 120,8(C_{Ar}); 110,7 (C_{pyri}); 106,1 (C_{pyr}); 54,6 (CH_{pyr}); 16,0 (CH₃); 13,1 (CH₃).

(4-(4-(diméthylamino)phényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (7)



Formule brute: $C_{24}H_{25}N_5O_2S$

Masse moléculaire: 447,55 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **7** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

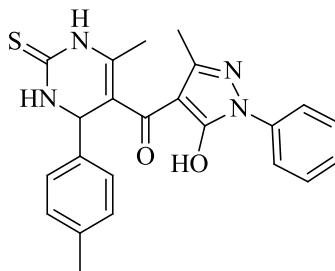
PF : 180-182 °C.

Rendement : 83%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,97 (s, 1H, NH), 9,35 (s, 1H, NH), 7,67 (d, 2H, J =7.8, ArH), 7,45 (t, 2H, J =7.5, ArH), 7,29(t, 1H, J =7.2, ArH), 7,08 (d, 2H, J =8.7, ArH), 6,72 (d, 2H, J =8.7, ArH), 5,25 (s, 1H,CH), 2,85 (s, 6H, 2CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 187,5 (CO); 173,8 (CS); 157,5(C); 151,8 (COH); 149,7 (C_{Ar}); 137,5 (C_{Pyra}); 137,1 (C_{Ar}); 132,6 (C_{Ar}); 129,8 (2C_{Ar}); 127,7 (2C_{Ar}); 126,4 (C_{Ar}); 121,2 (2C_{Ar}), 113,3 (2C_{Ar}); 112,5 (C_{pyri}); 106,5 (C_{pyr}); 55,4 (CH_{pyr}); 41,0 (2CH₃); 16,4 (CH₃, pyri); 13.8 (CH₃, pyr).

(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-2-thioxo-4-(*p*-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (8)



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₂S

Masse moléculaire: 418,15 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **8** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

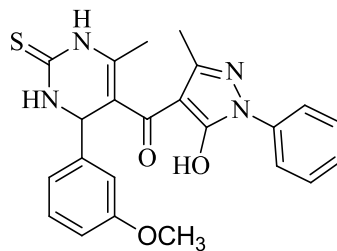
PF : 184-186 °C.

Rendement : 84 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,97 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, NH), 7,69 – 7,11 (m, 9H, Ar), 5,16 (s, 1H, CH), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃), 1,97 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 189,2 (CO); 174,9 (CS); 159,9 (C_{pyri}); 158,7 (COH); 148,6 (C_{pyra}); 140,5 (C_{Ar}); 137,2 (C_{Ar}); 136,9 (C_{Ar}); 129,8 (2C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 126,4 (2C_{Ar}); 126,0 (C_{Ar}); 121,5 (2C_{Ar}); 111,1 (C_{pyri}); 101,5 (C_{pyr}); 56,1 (CH_{pyr}); 21,5 (CH₃); 18,9 (CH₃, pyri); 15,2 (CH₃, pyr).

(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)(4-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)methanone (9)



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₃S

Masse moléculaire: 434,14 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **9** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

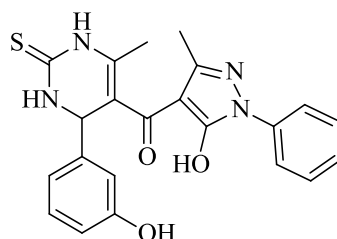
P.F. : 178-180 °C.

Rendement : 87 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 10,05 (s, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 6,70 – 7,67 (9H, Ar), 5,35 (s, 1H, CH), 3,67 (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 185,1 (CO); 177,9 (CS); 161,2 (C_{Ar}); 160,1 (C_{pyri}); 159,0 (COH); 149,1 (C_{Pyra}); 141,1 (C_{Ar}); 139,1 (C_{Ar}); 129,9 (C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 126,5 (C_{Ar}); 119,9 (C_{Ar}); 114,5 (C_{Ar}); 112,9 (C_{Ar}); 110,3 (C_{pyri}); 103,9 (C_{pyr}); 55,8 (OCH₃); 54,9 (CH_{pyr}); 17,2 (CH₃, pyri); 13,9 (CH₃, pyr).

(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)(4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (10)



Formule brute: C₂₂H₂₀N₄O₃S

Masse moléculaire: 420,13 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **10** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

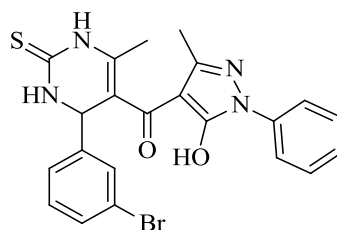
P.F. : 165-167 °C.

Rendement : 86 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,41 (s, 1H, OH), 9,34 (s, 1H, NH), 8,87 (s, 1H, NH), 6,55 – 7,71 (9H, Ar), 5,28 (s, 1H, CH), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 184,1 (CO); 175,9 (CS); 159,6 (C_{pyri}); 157,1 (COH); 152,4 (C_{Ar}); 147,2 (C_{pyra}); 140,4 (C_{Ar}); 137,0 (C_{Ar}); 129,3 (C_{Ar}); 128,6 (2C_{Ar}); 125,8 (C_{Ar}); 120,7 (2C_{Ar}); 119,3 (C_{Ar}); 114,0 (C_{Ar}); 112,8 (C_{Ar}); 110,9 (C_{pyri}); 98,0 (C_{pyr}); 55,3 (CH_{pyr}); 16,6 (CH₃, pyri); 13,4 (CH₃, pyr).

(4-(3-bromophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (11)



Formule brute: C₂₂H₁₉BrN₄O₂S

Masse moléculaire: 482,04 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **11** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

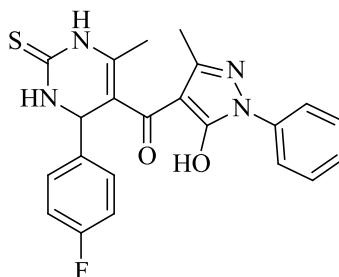
P.F. : 160-162 °C.

Rendement : 83 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,79 (s, 1H, NH), 8,96 (s, 1H, NH), 7,29 – 7,91 (9H, Ar), 5,48 (s, 1H, CH), 2,13 (s, 3H, CH₃), 1,96 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 190,1 (CO); 174,1 (CS); 159,4 (COH); 155,9 (C_{pyri}); 147,0 (C_{pyra}); 141,8 (C_{Ar}); 137,6 (C_{Ar}); 131,4 (C_{Ar}); 129,6 (C_{Ar}); 129,1 (C_{Ar}); 127,3 (2C_{Ar}); 125,9 (C_{Ar}); 125,0 (C_{Ar}); 121,8 (C_{Ar}); 121,2 (2C_{Ar}); 106,9 (C_{pyri}); 98,4 (C_{pyr}); 55,1 (CH_{pyr}); 16,8 (CH₃, pyri); 13,2 (CH₃, pyr).

(4-(4-fluorophényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone (12)



Formule brute: $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$

Masse moléculaire: $422,12 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **12** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre orange

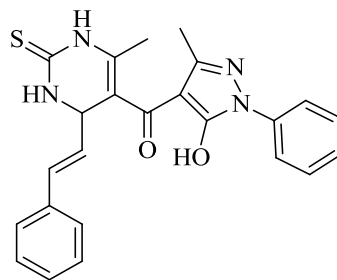
PF : 174-176 °C.

Rendement : 82 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH), 8,97 (s, 1H, NH), 7,18 – 7,81 (m, 9H, Ar), 5,46 (s, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH_3), 1,97 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 188,3 (CO); 174,2 (CS); 161,4 (COH); 160,5 (C_{Ar}); 157,2(C_{pyri}); 147,7 (C_{Pyr}); 138,2 (C_{Ar}); 136,4 (C_{Ar}); 129,1 (2 C_{Ar}); 128,6 (2 C_{Ar}); 126,5 (C_{Ar}); 121,6 (2 C_{Ar}); 116,4 (2 C_{Ar}); 110,8 (C_{pyri}); 104,8 (C_{pyr}); 55,9 (CH_{pyr}); 17,5 (CH_3 , pyri); 14,1 (CH_3 , pyr).

(E)-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)(6-méthyl-4-styryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)méthanone (13)



Formule brute: $C_{24}H_{22}N_4O_2S$

Masse moléculaire: $430,15 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **13** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**.

Aspect : Poudre blanche

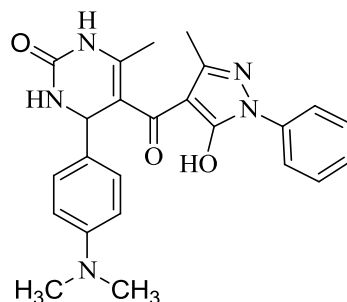
PF : 166-168 °C.

Rendement : 81 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 10,01 (s, 1H, NH), 9,27 (s, 1H, NH), 7,21 – 7,69 (m, 10H, Ar), 6,33 (d, $J=6,3$, 1H, CH); 6,18 (d, $J= 6,3$, 1H, CH); 4,87 (s, 1H,CH), 2,26 (s, 3H, CH_3), 1,92 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 190,9 (CO); 174,8 (CS); 160,7 (C_{pyri}); 160,1 (COH); 150,5 (C_{pyra}); 138,6 (C_{Ar}); 136,5 (C_{Ar}); 129,4 (2C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 128,2 (CH); 127,0 (2C_{Ar}); 126,8 (C_{Ar}); 126,3 (C_{Ar}); 121,4 (CH); 121,2 (2C_{Ar}); 106,6 (C_{pyri}); 94,9 (C_{pyr}); 54,2 (CH_{pyr}); 16,5 (CH_3 , pyri); 14,1 (CH_3 , pyr).

4-(4-(diméthylamino)phényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (14)



Formule brute: C₂₄H₂₅N₅O₃

Masse moléculaire: 431,49 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg), de l'urée (1,2 mmol, 72 mg), et de 4-diméthylaminobenzaldéhyde (1 mmol, 149 mg) avec une quantité catalytique de l'APTS (20 mol%) dans 4 ml d'éthanol, est agité à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est contrôlée par CCM en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (50% / 50%) comme éluant. Une fois la réaction jugée terminée, le mélange réactionnel est refroidi et filtré. Le précipité obtenu est soigneusement lavé avec de l'eau et séché. Le produit solide est purifié par Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (acétate d'éthyle / hexane) et recristallisé dans de l'éthanol pour donner le composé **14**.

Aspect : Poudre blanche

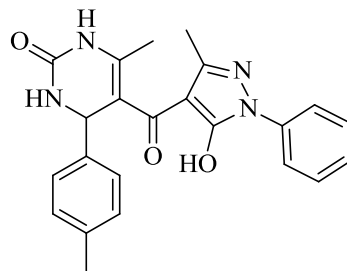
PF : 175-177 °C.

Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,78 (s, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, NH), 7,77 – 6,59 (9H, Ar), 5,24 (s, 1H, CH), 2,81 (s, 6H, 2CH₃), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,91 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 188,7 (CO); 159,4 (COH); 150,8 (CO); 149,7 (C_{Ar}); 149,1 (C_{pyra}); 145,3 (C_{pyri}); 137,8 (C_{Ar}); 132,4 (C_{Ar}); 129,7 (2C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 126,9 (C_{Ar}); 121,5 (2C_{Ar}), 112,9 (2C_{Ar}); 112,2 (C_{pyri}); 105,1 (C_{pyr}); 55,4 (CH_{pyr}); 41,0 (2CH₃); 17,1 (CH₃, pyri); 13,9 (CH₃, pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(*p*-tolyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (15)



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₃

Masse moléculaire: 402,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **15** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

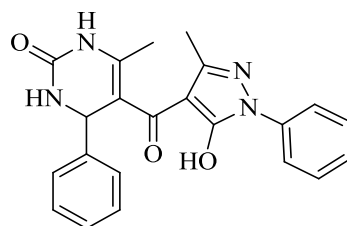
PF : 182-184 °C.

Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,86 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,07 (m, 9H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,94 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 186,5 (CO); 159,8 (COH); 152,4 (CO); 149,0 (C_{Pyra}); 147,1 (C_{pyri}); 140,5 (C_{Ar}); 137,0 (C_{Ar}); 136,1 (C_{Ar}); 128,8 (2C_{Ar}); 128,4 (2C_{Ar}); 126,8 (2C_{Ar}); 126,0 (C_{Ar}); 120,7 (2C_{Ar}); 110,1 (C_{pyri}); 98,1 (C_{pyr}); 55,0 (CH_{pyr}); 22,2 (CH₃); 20,5 (CH₃, pyri); 16,6 (CH₃, pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (16)



Formule brute: C₂₂H₂₀N₄O₃

Masse moléculaire: 388,15 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **16** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

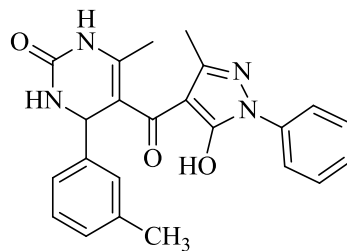
PF : 160-162 °C.

Rendement : 90 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,91 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,17 (m, 9H, Ar), 5,41 (s, 1H, CH), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 189,1 (CO); 159,5 (CO); 153,1 (COH); 152,3 (C_{Pyr}); 147,3 (C_{pyri}); 144,5 (C_{Ar}); 137,1 (C_{Ar}); 129,3 (2C_{Ar}); 128,9 (2C_{Ar}); 128,3 (2C_{Ar}); 127,1 (C_{Ar}); 126,2 (C_{Ar}); 120,7 (2C_{Ar}); 110,1 (C_{pyri}); 98,0 (C_{pyr}); 55,3 (CH_{pyr}); 16,6 (CH₃, pyri); 14,3 (CH₃, pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(*m*-tolyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (17)



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₃

Masse moléculaire: 402,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **17** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

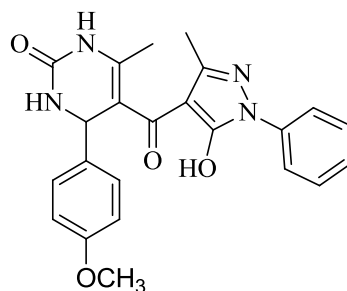
PF : 166-168 °C.

Rendement : 82 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,87 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 7,68 (d, *J*=6,6, 2H, Ar); 7,45 (t, *J*=6,6, 2H, Ar), 7,21 (m, 2H, Ar), 6,75 (m, 3H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,24 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 185,0 (CO); 159,7(C_{pyri}); 153,2 (CO); 152,8 (COH); 146,6 (C_{pyra}); 142,3 (C_{Ar}); 141,5 (C_{Ar}); 136,4 (C_{Ar}); 129,9 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 129,4 (2C_{Ar}); 127,3 (C_{Ar}); 126,4 (C_{Ar}), 121,1 (2C_{Ar}); 118,8(C_{Ar}), 112,7 (C_{pyri}); 98,9 (C_{pyr}); 55,7 (CH_{pyr}); 21,5 (CH₃); 17,1 (CH₃, pyri); 14,0 (CH₃, pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (18)



Formule brute: C₂₃H₂₂N₄O₄

Masse moléculaire: 418,16 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **18** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

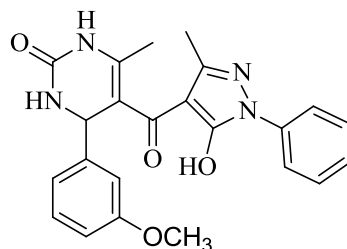
P.F. : 156-158 °C.

Rendement : 78 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,86 (s, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, NH), 6,80 – 7,78 (m, 9H, Ar), 5,30 (s, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, CH₃), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 184,8 (CO); 159,4 (COH); 158,9 (C_{Ar}); 153,4 (CO); 152,8 (C_{Pyra}); 147,7 (C_{pyri}); 141,7 (C_{Ar}); 137,2 (C_{Ar}); 131,9 (C_{Ar}); 129,4 (2C_{Ar}); 127,8 (2C_{Ar}); 121,1 (2C_{Ar}); 114,1 (2C_{Ar}); 110,8 (C_{pyri}); 101,0 (C_{pyr}); 55,9 (OCH₃); 54,6 (CH_{pyr}); 17,1 (CH₃, pyri); 14,0 (CH₃, pyr).

5-(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (19)



Formule brute: $C_{23}H_{22}N_4O_4$

Masse moléculaire: 418,16 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **19** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

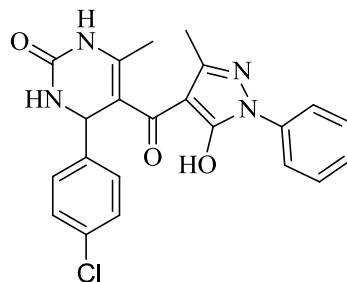
P.F. : 156-158 °C.

Rendement : 88 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,94 (s, 1H, NH), 8,42 (s, 1H, NH), 7,70 - 6,57 (9H, Ar); 5,29 (s, 1H, CH), 3,83 (s, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 189,9 (CO); 160,3 (COH); 157,4 (C_{Ar}); 150,2 (CO); 149,4 (C_{Pyra}); 147,1 (C_{pyri}); 138,1 (C_{Ar}); 137,2 (C_{Ar}); 135,4 (C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 126,7 (2C_{Ar}); 122,5 (2C_{Ar}); 114,4 (2C_{Ar}); 113,0 (C_{pyri}); 106,0 (C_{pyr}); 55,8 (OCH₃); 51,4 (CH_{pyr}); 15,9 (CH₃, pyri); 13,2 (CH₃, pyr).

4-(4-chlorophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (20)



Formule brute: $C_{22}H_{19}ClN_4O_3$

Masse moléculaire: $422,11 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **20** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

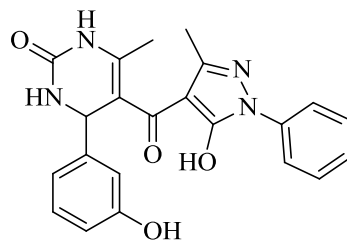
PF : 175-177 °C.

Rendement : 84 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 8,90 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,65 – 7,19 (m, 9H, Ar), 5,31 (s, 1H, CH), 2,12 (s, 3H, CH_3), 1,95 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 189,9 (CO); 160,2 (COH); 151,1 (CO); 149,0 (C_{PyrA}); 148,2 (C_{pyri}); 141,1 (C_{Ar}); 137,9 (C_{Ar}); 131,8 (C_{Ar}); 129,7 (2 C_{Ar}); 129,1 (2 C_{Ar}); 127,2 (2 C_{Ar}); 125,9 (C_{Ar}); 121,1 (2 C_{Ar}); 111,9 (C_{pyri}); 105,9 (C_{pyr}); 55,4 (CH_{pyr}); 16,8 (CH_3 , pyri); 13,9 (CH_3 , pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (21)



Formule brute: C₂₂H₂₀N₄O₄

Masse moléculaire: 404,15 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **21** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

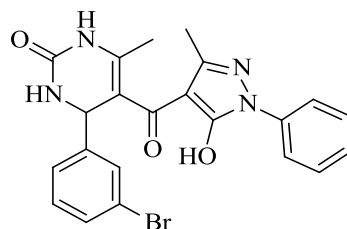
P.F. : 173-175 °C.

Rendement : 83 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,40 (s, 1H, OH), 9,12 (s, 1H, NH), 8,80 (s, 1H, NH), 6,71 – 7,73 (9H, Ar), 5,24 (s, 1H, CH), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,94 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 190,1 (CO); 158,5 (COH); 152,1 (C_{Ar}); 151,3 (C_{pyri}); 150,9 (CO); 148,2 (C_{pyra}); 143,7 (C_{Ar}); 136,7 (C_{Ar}); 129,8 (C_{Ar}); 128,9 (2C_{Ar}); 126,0 (C_{Ar}); 121,2 (2C_{Ar}); 119,9 (C_{Ar}); 114,2 (C_{Ar}); 112,3 (C_{Ar}); 111,1 (C_{pyri}); 98,9 (C_{pyr}); 55,4 (CH_{pyr}); 16,7 (CH₃, pyri); 13,8 (CH₃, pyr).

4-(3-bromophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (22)



Formule brute: $C_{22}H_{19}BrN_4O_3$

Masse moléculaire: $466,06 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire :

Le composé **22** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

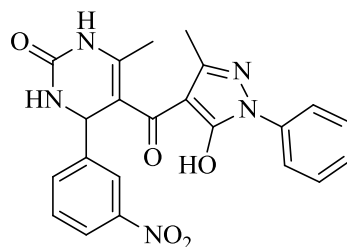
P.F. : 166-168 °C.

Rendement : 81 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 8,99 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, NH), 7,20 – 7,80 (9H, Ar), 5,38 (s, 1H, CH), 2,14 (s, 3H, CH_3), 1,98 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 184,9 (CO); 156,4 (COH); 153,0 (C_{pyri}); 152,1 (CO); 147,2 (C_{pyra}); 142,4 (C_{Ar}); 137,0 (C_{Ar}); 130,8 (C_{Ar}); 129,2 (C_{Ar}); 128,7 (C_{Ar}); 127,0 (2C_{Ar}); 125,9 (C_{Ar}); 125,3 (C_{Ar}); 121,6 (C_{Ar}); 121,3 (2C_{Ar}); 106,7 (C_{pyri}); 97,9 (C_{pyr}); 54,6 (CH_{pyr}); 16,7 (CH_3 , pyri); 13,1 (CH_3 , pyr).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (23)



Formule brute: C₂₂H₁₉N₅O₅

Masse moléculaire: 433,14 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **23** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

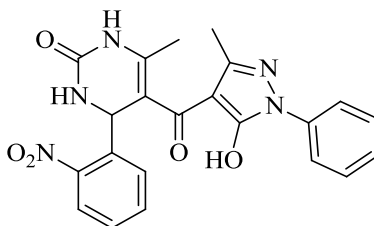
PF : 171-173 °C.

Rendement : 81 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,94 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, NH), 8,12-7,32 (m, 9H, Ar), 5,33 (s, 1H, CH), 2,18 (s, 3H, CH₃), 1,99 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 189,7 (CO); 160,3 (COH); 151,2 (CO); 148,4 (CAr); 147,4 (C_{Pyra}); 146,2 (CAr); 139,3 (CAr); 134,1 (CAr); 130,1 (CAr); 129,4 (CAr); 128,6 (2CAr); 126,3 (CAr); 122,0 (CAr), 121,2 (2CAr); 120,6(CAr), 110,2 (C_{pyri}); 105,8 (C_{pyr}); 54,2 (CH_{pyr}); 16,1 (CH₃); 13,3 (CH₃).

5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-(2-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (24)



Formule brute: C₂₂H₁₉N₅O₅

Masse moléculaire: 433,14 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **24** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

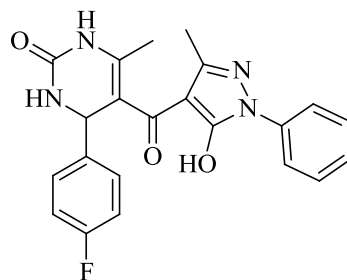
PF : 171-173 °C.

Rendement : 81 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,71 (s, 1H, NH), 8,45 (s, 1H, NH), 7,93-7,18 (m, 9H, Ar), 5,41 (s, 1H, CH), 2,17 (s, 3H, CH₃), 1,92 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 189,9 (CO); 160,1 (COH); 151,1 (CO); 149,4 (CAr); 147,5 (C_{Pyra}); 146,9 (CAr); 139,8 (CAr); 136,1 (CAr); 130,3 (CAr); 129,4 (2CAr); 127,4 (CAr); 126,9 (CAr); 125,9 (CAr), 124,2 (CAr); 121,7(2CAr), 111,5 (C_{pyri}); 105,3 (C_{pyr}); 54,8 (CH_{pyr}); 16,3 (CH₃); 13,4 (CH₃).

4-(4-fluorophényl)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (25)



Formule brute: $C_{22}H_{19}FN_4O_3$

Masse moléculaire: 406,14 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **25** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

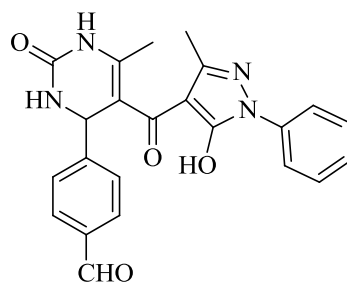
PF : 160-162 °C.

Rendement : 88 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,92 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, NH), 7,08 – 7,80 (m, 9H, Ar), 5,38 (s, 1H, CH), 2,09 (s, 3H, CH₃), 1,96 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 190,9 (CO); 161,1 (COH); 159,4 (C_{Ar}); 152,1 (CO); 148,0 (C_{pyra}); 147,2 (C_{pyri}); 137,6 (C_{Ar}); 135,8 (C_{Ar}); 129,3 (2C_{Ar}); 128,9 (2C_{Ar}); 126,2 (C_{Ar}); 120,7 (2C_{Ar}); 114,8 (2C_{Ar}); 112,0 (C_{pyri}); 104,9 (C_{pyr}); 54,6 (CH_{pyr}); 16,6 (CH₃, pyri); 13,8 (CH₃, pyr).

4-(5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)bénzaldehyde (26)



Formule brute: $C_{23}H_{20}N_4O_4$

Masse moléculaire: 416,15 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **26** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

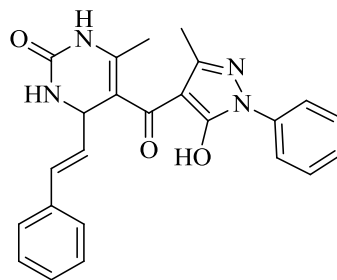
PF : 161-163 °C.

Rendement : 84 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,92 (s, 1H, CHO), 8,81 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, NH), 7,72 – 7,19 (m, 9H, Ar), 5,45 (s, 1H, CH), 2,13 (s, 3H, CH₃), 1,97 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 190,1 (CO); 160,7 (COH); 151,6 (CO); 149,4 (C_{Ar}); 148,3 (C_{Pyra}); 147,0 (C_{pyri}); 137,9 (C_{Ar}); 134,8 (C_{Ar}); 129,8 (2C_{Ar}); 129,1 (2C_{Ar}); 127,7 (2C_{Ar}); 126,3 (C_{Ar}); 122,1 (2C_{Ar}); 112,2 (C_{pyri}); 105,3 (C_{pyr}); 55,1 (CH_{pyr}); 16,9 (CH₃, pyri); 13,5 (CH₃, pyr).

(E)-5-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-6-méthyl-4-styryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (27)



Formule brute: C₂₄H₂₂N₄O₃

Masse moléculaire: 414,17 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le composé **27** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **14**.

Aspect : Poudre blanche

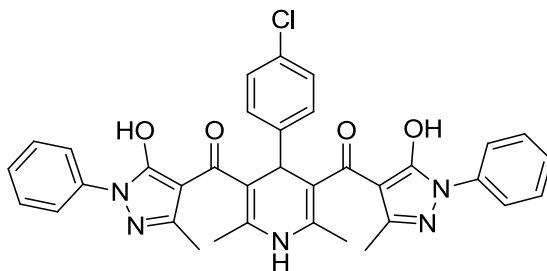
PF : 166-168 °C.

Rendement : 81 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,91 (s, 1H, NH), 8,47 (s, 1H, NH), 7,71 – 7,24 (m, 10H, Ar), 6,45 (d, *J*=6,7 , 1H, CH); 6,23 (d, *J*= 6,7 , 1H, CH); 4,92 (s, 1H,CH), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,03 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 191,2 (CO); 159,1 (COH); 151,2 (CO); 150,7 (C_{pyri}); 150,1 (C_{pyra}); 138,9 (C_{Ar}); 136,8 (C_{Ar}); 130,3 (2C_{Ar}); 129,3 (2C_{Ar}); 128,4 (CH); 127,7 (2C_{Ar}); 127,1 (C_{Ar}); 126,2 (C_{Ar}); 122,5 (CH); 121,7 (2C_{Ar}); 107,6 (C_{pyri}); 96,9 (C_{pyr}); 55,2 (CH_{pyr}); 16,2 (CH₃, pyri); 13,8 (CH₃, pyr).

(4-(4-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (29)



Formule chimique : $C_{35}H_{30}ClN_5O_4$

Masse Moléculaire : 619,20 g/mol

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (2 mmol, 516 mg), du 4-chlorobenzaldéhyde (1 mmol, 144,5 mg) et d'acétate d'ammonium (3 mmol, 231 mg) dans de l'éthanol (4 ml) est porté à reflux, dans un bain de sable pendant 20 heures tout en suivant la réaction par CCM. Une fois la réaction est jugée terminée, le solvant est éliminé par évaporation et le résidu est refroidi. Le produit est lavé avec de l'éther diéthylique froid et séché. Une purification supplémentaire est effectuée par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange d'hexane-acétate d'éthyle (3:2) comme éluant.

Aspect: solide marron

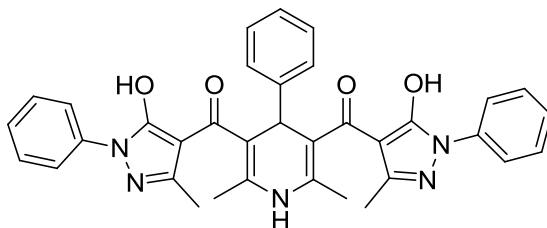
PF: 208-210 °C

Rdt: 70 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,03 (s, 1H); 7,61-7,14 (m, 14H, Ar); 5,34 (s, CH); 2,20 (s, 6H, CH_3); 2,09 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 188,2 (2CO); 160,9 (2COH); 150,5 (2C_{Pyri}); 148,4 (2CCH₃(Pyra)) ; 147,6 - 120,1 (18C_{Ar}); 106,0 (2C_{Pyri}), 102,8 (2C_{Pyri}); 38,9 (CH_{Pyri}); 21,4 (2CH₃); 16,2 (2CH₃).

4,4'-(2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonyl)bis(3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H)-one) (31)



Formule chimique : $C_{35}H_{31}N_5O_4$

Masse Moléculaire : 585,24 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **31** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide orange

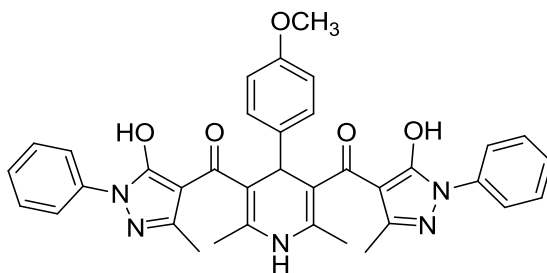
PF: 213-215 °C

Rdt: 78 %.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,60 (s, 1H); 7,51-7,09 (m, 15H, Ar); 5,12 (s, CH); 2,17 (s, 6H, CH_3); 2,11 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 187,1 (2CO); 160,3 (2COH); 151,5 (2C_{Pyri}); 148,4 (2CCH₃(Pyra)) ; 144,6 - 121,0 (18C_{Ar}); 105,3 (2C_{Pyri}), 102,7 (2C_{Pyri}); 38,6 (CH_{Pyri}); 20,6 (2CH₃); 15,9 (2CH₃).

(4-(4-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (33)



Formule chimique : $C_{36}H_{33}N_5O_5$

Masse Moléculaire : 615,25 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **33** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide marron

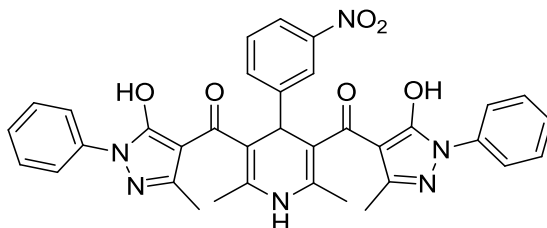
PF: 162-164 °C

Rdt: 72 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,08 (s, 1H); 7,71-6,89 (m, 14H, Ar); 5,70 (s, CH); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 2,39 (s, 6H, CH_3); 2,10 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 187,8 (2CO); 160,8 (2COH); 150,5 (2C_{Pyri}); 147,1 (2CCH_{3(Pyra)}) ; 149,7 - 121,9 (18C_{Ar}); 104,6 (2C_{Pyri}), 101,8 (2C_{Pyri}); 55,7 (OCH_3); 37,1 (CH_{Pyri}); 21,9 (2CH₃); 16,5 (2CH₃).

(2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (34)



Formule chimique : $C_{36}H_{33}N_5O_5$

Masse Moléculaire : 615,25 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **34** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide orange

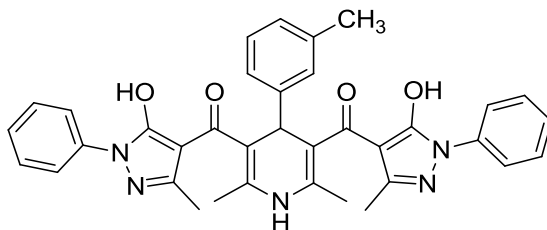
PF: 178-180 °C

Rdt: 82 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,40 (s, 1H); 7,95-7,01 (m, 14H, Ar); 5,82 (s, CH); 2,37 (s, 6H, CH_3); 2,09 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 186,5 (2CO); 159,8 (2COH); 150,5 (2C_{Pyri}); 148,4 (2CCH₃(Pyra)) ; 149,7-120,8 (18C_{Ar}); 105,8 (2C_{Pyri}), 102,7 (2C_{Pyri}); 38,6 (CH_{Pyri}); 21,4 (2CH₃); 16,2 (2CH₃).

(2,6-diméthyl-4-(m-tolyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (38)



Formule chimique : $C_{36}H_{33}N_5O_5$

Masse Moléculaire : 615,25 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **38** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide rouge-orange

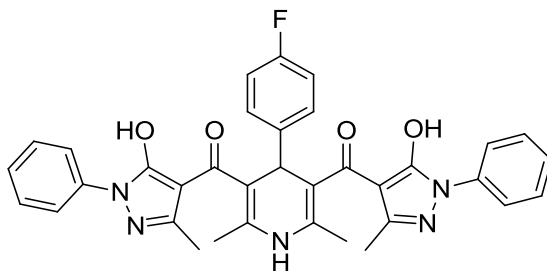
PF: 181-183 °C

Rdt: 78 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,40 (s, 1H); 7,60-7,04 (m, 14H, Ar); 5,55 (s, CH); 2,35 (s, 3H, CH_3); 2,31 (s, 6H, CH_3); 2,16 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 186,9 (2CO); 160,4 (2COH); 150,3 (2C_{Pyri}); 148,2 (2CCH_{3(Pyra)}) ; 144,9 - 121,2 (18C_{Ar}); 105,1 (2C_{Pyri}), 102,4 (2C_{Pyri}); 38,9 (CH_{Pyri}); 22,1 (CH_3); 21,4 (2CH₃); 16,2 (2CH₃).

(4-(4-fluorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthanone) (39)



Formule chimique : $C_{35}H_{30}FN_5O_4$

Masse Moléculaire : 603,23 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **39** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide marron

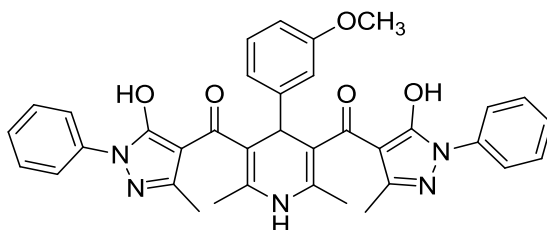
PF: 176-178 °C

Rdt: 79 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,53 (s, 1H); 7,81-7,11 (m, 14H, Ar); 5,74 (s, CH=C=C); 2,60 (s, 6H, CH_3); 2,14 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 189,2 (2CO); 160,9 (2COH); 149,5 (2C_{Pyri}); 147,9 (2CCH_{3(Pyra)}) ; 148,6 - 120,2 (18C_{Ar}); 106,4 (2C_{Pyri}), 102,8 (2C_{Pyri}); 38,4 (CH_{Pyri}); 21,3 (2CH₃); 16,0 (2CH₃).

(4-(3-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (40)



Formule chimique : $C_{36}H_{33}N_5O_5$

Masse Moléculaire : 615,25 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **40** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide marron

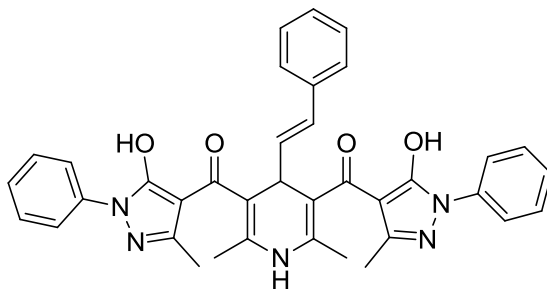
PF: 162-164 °C

Rdt: 81 %

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,45 (s, 1H); 7,61-6,79 (m, 14H, Ar); 5,70 (s, CH-C=C); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 2,41 (s, 6H, CH_3); 2,12 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 189,1 (2CO); 160,7 (2COH); 150,2 (2C_{Pyri}); 148,3 (2CCH₃(Pyra)) ; 146,0 - 121,2 (18C_{Ar}); 106,7 (2C_{Pyri}), 104,2 (2C_{Pyri}); 56,1 (OCH_3); 36,9 (CH_{Pyri}); 22,5 (2CH₃); 15,9 (2CH₃).

(E)-(2,6-diméthyl-4-styryl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthanone) (42)



Formule chimique : $C_{37}H_{33}N_5O_4$

Masse Moléculaire : 611,25 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **42** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **29**.

Aspect: solide orange

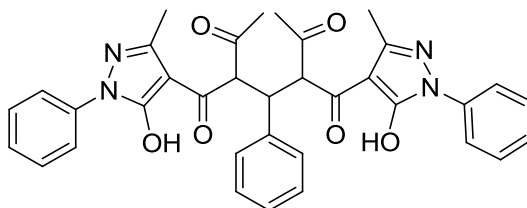
PF: 187-189 °C

Rdt: 69 %.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,70 (s, 1H); 7,65-7,28 (m, 15H, Ar); 6,40 (d, $J=7,4$, 1H, CH); 6,03 (d, $J=7,4$, 1H, CH); 5,74 (s, CH-C=C); 2,41 (s, 6H, CH_3); 2,15 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 189,1 (2CO); 159,4 (2COH); 151,7 (2C_{Pyri}); 146,5 (2CCH₃(Pyra)) ; 145,1 - 120,7 (18C_{Ar}); 138,7 (CH); 121,9 (CH); 104,6 (2C_{Pyri}), 101,4 (2C_{Pyri}); 38,2 (CH_{Pyri}); 21,8 (2CH₃); 16,1 (2CH₃).

3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-4-phénylheptane-2,6-dione (43)



Formule chimique : C₃₅H₃₂N₄O₆

Masse Moléculaire : 604,23 g/mol

Mode opératoire :

A une solution du 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (2 mmol, 516 mg) dans du THF (4 ml), est additionné du benzaldéhyde (1 mmol, 106 mg, 0,112 ml) et le Mg/Al-HDL (0,2 mmol). Le mélange réactionnel est porté alors à reflux. Une fois la réaction est jugée terminée, l'élimination du solvant par évaporation conduit au produit brut. Le produit solide brut est lavé avec du THF et purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice avec un gradient à base (Hexane 6/4 éthanol).

Aspect: solide blanc

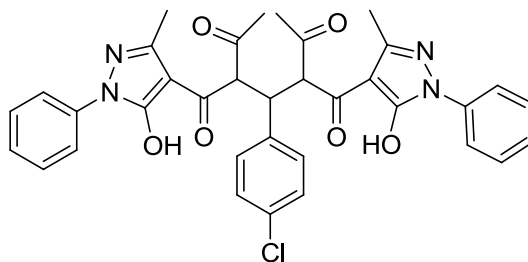
PF: 196-198 °C

Rdt: 82 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,94 (s, 2H, OH); 7,62-7,19 (m, 15H, Ar); 3,89 (t, *J* = 7,3, 1H, CH); 3,76 (d, *J* = 7,4, 2H, CH); 2,21 (s, 6H, CH₃); 2,07 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 204,2 (2CO); 193,3 (2CO); 160,5 (2COH); 149,5 (2C_{pyr}); 148,1 (C_{Ar}); 139,5 (2C_{Ar}); 134,3 (C_{Ar}); 128,9 (4C_{Ar}); 128,5 (2C_{Ar}); 124,2 (2C_{Ar}); 121,8 (2C_{Ar}); 119,4 (4C_{Ar}); 103,7 (2C_{pyr}); 65,7 (2CH); 28,5 (2CH₃); 17,4 (CH); 14,6 (2CH₃).

4-(4-chlorophenyl)-3,5-bis(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)heptane-2,6-dione (44)



Formule chimique : $C_{35}H_{31}ClN_4O_6$

Masse Moléculaire : 638,19 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **44** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide orange

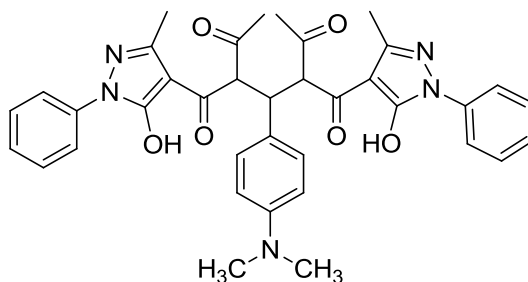
PF: 212-214 °C

Rdt: 76%.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,88 (s, 2H, OH); 8,05-6,91 (m, 14H, Ar); 3,86 (t, $J = 7,3$, 1H, CH); 3,76 (d, $J = 7,4$, 2H, CH); 2,24 (s, 6H, CH_3); 2,11 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 204,2 (2CO); 193,3 (2CO); 160,5 (2COH); 149,5 ($2C_{pyr}$) ; 148,1 (C_{Ar}); 139,5 ($2C_{Ar}$); 134,3 (C_{Ar}); 128,9 ($4C_{Ar}$); 128,5 ($2C_{Ar}$); 124,2 ($2C_{Ar}$); 121,8 ($2C_{Ar}$); 119,4 ($4C_{Ar}$), 96,7 ($2C_{pyr}$); 55,7 (2CH); 30,5 ($2CH_3$); 22,4 (CH), 17,6 ($2CH_3$).

4-(4-(diméthylamino)phényl)-3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)heptane-2,6-dione (45)



Formule chimique : $C_{37}H_{37}N_5O_6$

Masse Moléculaire : 647,27 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **45** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide blanc

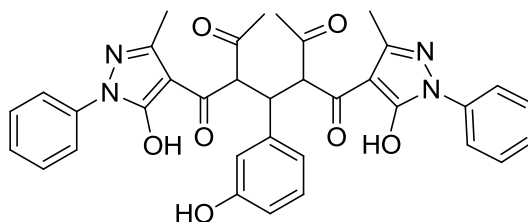
PF: 196-198 °C

Rdt: 82 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,94 (s, 2H, OH); 7,62-6,68 (m, 15H, Ar); 3,93 (t, $J = 6,8$, 1H, CH); 3,79 (d, $J = 6,9$, 2H, CH); 3,12 (s, 6H, CH_3); 2,19 (s, 6H, CH_3); 2,07 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 201,2 (2CO); 194,6 (2CO); 159,4 (2COH); 150,1 (2C_{pyr}) ; 148,6 (C_{Ar}); 140,0 (2C_{Ar}); 133,4 (C_{Ar}); 129,1 (4C_{Ar}); 128,4 (2C_{Ar}); 123,9 (2C_{Ar}); 121,4 (2C_{Ar}); 119,9 (4C_{Ar}), 104,2 (C_{pyr}); 65,5 (2CH); 42,5 (2CH₃); 28,5 (2CH₃); 17,4 (CH), 14,6 (2CH₃).

3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-hydroxyphényl)heptane-2,6-dione (46)



Formule chimique : $C_{35}H_{32}N_4O_7$

Masse Moléculaire : 620,23 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **46** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide blanc

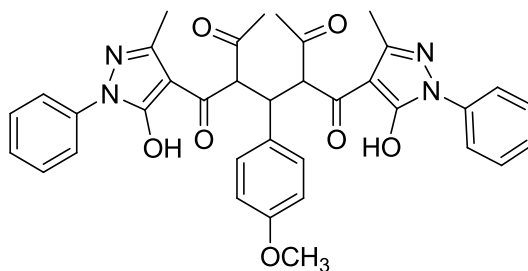
PF: 200-202 °C

Rdt: 71 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,94 (s, 2H, OH); 10,23 (s, H, OH); 7,62-6,77 (m, 15H, Ar); 3,89 (t, $J = 7,3$, 1H, CH); 3,76 (d, $J = 7,4$, 2H, CH); 2,21 (s, 6H, CH_3); 2,07 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 204,1 (2CO); 193,2 (2CO); 161,0 (2COH); 149,3 (2C_{pyr}) ; 148,9 (C_{Ar}); 139,8 (2C_{Ar}); 135,0 (C_{Ar}); 129,1 (4C_{Ar}); 128,6 (2C_{Ar}); 124,1 (2C_{Ar}); 121,6 (2C_{Ar}); 119,3 (4C_{Ar}), 103,7 (C_{pyr}); 65,7 (2CH); 28,6 (2CH₃); 18,0 (CH), 14,8 (CH₃).

3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)heptane-2,6-dione (47)



Formule chimique : $C_{36}H_{34}N_4O_7$

Masse Moléculaire : 634,24 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **47** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide blanc

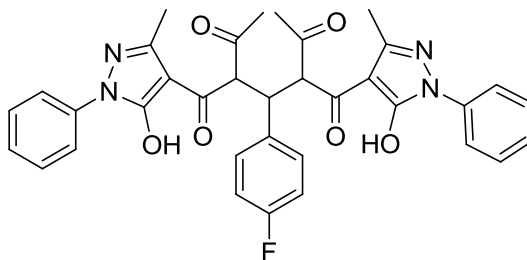
PF: 190-192 °C

Rdt: 79 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,86 (s, 2H, OH); 7,69-6,90 (m, 14H, Ar); 3,86 (t, $J = 7,3$, 1H, CH); 3,76 (d, $J = 7,4$, 2H, CH); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 2,21 (s, 6H, CH_3); 2,07 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 202,9 (2CO); 194,3 (2CO); 160,2 (2COH); 158,1 (C_{Ar}); 149,5 ($2C_{pyr}$); 139,3 (C_{Ar}); 137,5 ($2C_{Ar}$); 128,9 ($4C_{Ar}$); 128,1 ($2C_{Ar}$); 126,2 ($2C_{Ar}$); 121,4 ($4C_{Ar}$); 114,8 ($2C_{Ar}$); 96,7 (C_{pyr}); 64,7 (2CH); 55,9 (OCH_3); 30,5 ($2CH_3$); 22,4 (CH), 17,6 (CH_3).

4-(4-fluorophényl)-3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)heptane-2,6-dione (55)



Formule chimique : $C_{35}H_{31}FN_4O_6$

Masse Moléculaire : 622,22 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **55** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide blanc

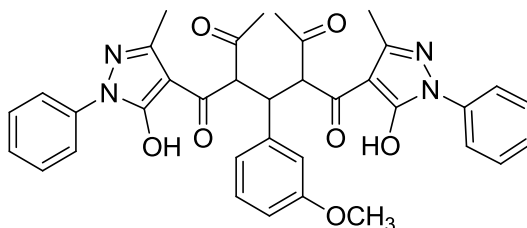
PF: 212-214 °C

Rdt: 75 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,70 (s, 2H, OH); 7,91-7,02 (m, 14H, Ar); 3,80 (t, $J = 7,1$, 1H, CH); 3,76 (dd, $J = 7,5$, 2H, CH); 2,23 (s, 6H, CH_3); 2,05 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 203,2 (2CO); 194,1 (2CO); 192,4 (CHO); 160,5 (2COH); 160,1 (C_{Ar}); 149,3 ($2C_{pyr}$) ; 139,3 (C_{Ar}); 137,5 ($2C_{Ar}$); 128,9 ($4C_{Ar}$); 128,5 ($2C_{Ar}$); 126,2 ($2C_{Ar}$); 119,4 ($4C_{Ar}$); 115,8 ($2C_{Ar}$); 96,7 (C_{pyr}); 56,7 (2CH); 30,5 ($2CH_3$); 22,4 (CH), 17,6 (CH_3).

3,5-bis(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl)-4-(3-méthoxyphényl)heptane-2,6-dione (56)



Formule chimique : $C_{36}H_{34}N_4O_7$

Masse Moléculaire : 634,24 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **56** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **43**.

Aspect: solide blanc

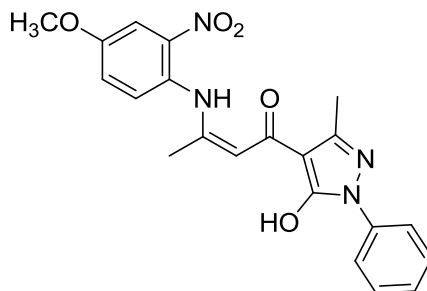
PF: 198-200 °C

Rdt: 76 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,88 (s, 2H, OH); 7,65-6,90 (m, 14H, Ar); 3,74 (t, $J = 6,9$, 1H, CH); 3,76 (dd, $J = 7,1$, 2H, CH); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 2,21 (s, 6H, CH_3); 2,07 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 199,8 (2CO); 195,3 (2CO); 160,1 (2COH); 159,5 (C_{Ar}); 149,2 ($2C_{pyr}$); 140,5 ($2C_{Ar}$); 133,3 (C_{Ar}); 129,4 ($4C_{Ar}$); 128,5 ($2C_{Ar}$); 121,8 ($2C_{Ar}$); 119,4 ($4C_{Ar}$); 118,2 (C_{Ar}); 111,4 (C_{Ar}); 96,7 ($2C_{pyr}$); 56,4 (OCH_3); 55,7 (2CH); 32,2 ($2CH_3$); 22,8 (CH); 16,5 ($2CH_3$).

(Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-((4-méthoxy-2-nitrophényl)amino)but-2-en-1-one (57)



Formule chimique : $C_{21}H_{20}N_4O_5$

Masse Moléculaire : 408,14 g/mol

Mode opératoire :

A une solution du 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg) dans l'éthanol absolu (5 ml), du 4-méthoxy-2-nitroaniline (1 mmol, 168 mg) est ajouté avec quelques gouttes d'acide acétique. Le milieu réactionnel est agité à reflux. Une fois la réaction est jugée terminée, le produit attendu est isolé par chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle, 7/3).

Aspect: solide rose

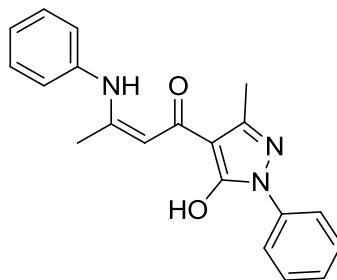
PF: 178-180 °C

Rdt: 79 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,65-7,42 (m, 5H, Ar); 7,35 (s, 1H, C_{Ar}); 7,24 (s, 1H, NH); 7,13 (d, $J = 9,3$, 1H, C_{Ar}); 6,96 (d, $J = 9,3$, 1H, C_{Ar}); 5,79 (s, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 2,65 (s, 3H, CH_3); 2,29 (s, H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 191,3 (CO); 160,2 (COH); 155,6 (C_{Ar}); 149,5 (C_{Pyr}); 138,5 (C_{Ar}); 137,2 (C_{Ar}); 132,5 (C_{Ar}); 130,3 (C); 128,4 (2 C_{Ar}); 126,5 (C_{Ar}); 122,8 (2 C_{Ar}); 121,4 (C_{Ar}); 118,9 (C_{Ar}); 105,4 (C_{Ar}); 101,3 (C_{Pyr}); 99,7 (CH); 55,9 (OCH_3); 23,8 (CH_3); 14,5 (CH_3).

(Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(phénylamino)but-2-én-1-one
(58)



Formule chimique : $C_{20}H_{19}N_3O_2$

Masse Moléculaire : 333,15 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **58** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune

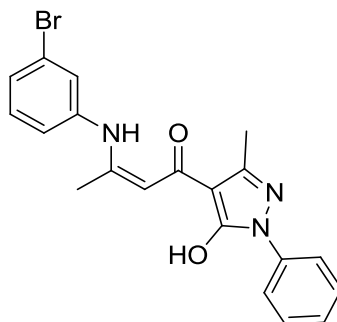
PF: 170-172 °C

Rdt: 82 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,68-7,40 (m, 5H, Ar); 7,39 (s, 1H, NH); 7,23 (d, J = 7,5, 2H, C_{Ar}); 6,94 (t, J = 7,8, 1H, C_{Ar}); 6,74 (d, J = 7,3, 2H, C_{Ar}); 5,66 (s, 1H, CH); 2,70 (s, 3H, CH_3); 2,25 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 192,8 (CO); 159,7 (COH); 149,1 (C_{Pyr}); 138,1 (C_{Ar}); 134,5 (C_{Ar}); 130,6 (C); 129,7 ($2C_{Ar}$); 128,9 ($2C_{Ar}$); 128,4 ($2C_{Ar}$); 126,1 (C_{Ar}); 122,8 ($2C_{Ar}$); 122,4 (C_{Ar}), 102,4 (C_{Pyr}); 98,9 (CH); 22,7 (CH_3); 14,0 (CH_3).

(Z)-3-((3-bromophényl)amino)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)but-2-én-1-one (59)



Formule chimique : $C_{20}H_{18}BrN_3O_2$

Masse Moléculaire : 411,06 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **59** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune

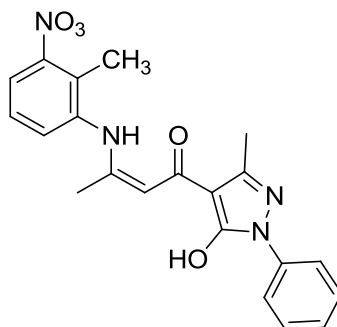
PF: 176-178 °C

Rdt: 83 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,94 (s, 1H, NH); 7,91 (s, 1H, Ar); 7,64 (d, $J=6,7$, 2H, Ar); 7,47 (t, $J=8,0$, 2H, Ar); 7,25 (t, $J=8,6$, 1H, Ar); 7,23 (m, 3H, Ar); 5,74 (s, 1H, CH); 2,41 (s, 3H, CH_3); 2,01 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 191,5 (CO); 160,7 (COH); 149,3 (C_{Pyr}); 145,8 (C_{Ar}); 136,4 (C_{Ar}); 131,7 (C); 129,9 (C_{Ar}); 129,1 ($2C_{Ar}$); 126,9 (C_{Ar}); 126,1 (C_{Ar}); 122,0 ($2C_{Ar}$); 121,1 (C_{Ar}); 112,8 ($2C_{Ar}$), 103,5 (C_{Pyr}); 97,4 (CH); 24,2 (CH_3); 14,1 (CH_3).

(Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-((2-méthyl-3-nitrophényl)amino)but-2-én-1-one (60)



Formule chimique : $C_{21}H_{20}N_4O_4$

Masse Moléculaire : 392,15 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **60** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune-doré

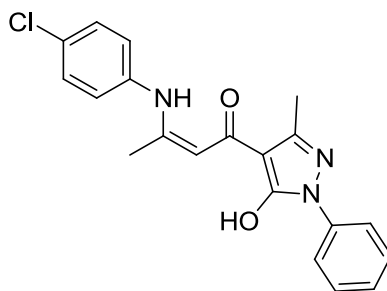
PF: 182-184 °C

Rdt: 89 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,75-7,30 (m, 5H, Ar); 7,23 (s, 1H, NH); 7,14 (dd, 2H, Ar); 6,82 (t, $J = 8,4$, 1H, Ar); 5,95 (s, 1H, CH); 2,48 (s, 3H, CH_3); 2,12 (s, 3H, CH_3); 2,29 (s, H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 187,3 (CO); 163,8 (COH); 147,7 (C_{Ar}); 146,8 (C_{Pyr}); 142,7 (C_{Ar}); 140,8 (C_{Ar}); 132,1 (C); 128,6 ($2C_{Ar}$); 127,6 (C_{Ar}); 125,6 (C_{Ar}); 123,5 ($2C_{Ar}$); 120,8 (C_{Ar}); 117,4 (C_{Ar}); 116,9 (C_{Ar}); 107,9 (C_{Ar}); 101,3 (C_{Pyr}); 87,7 (CH); 55,9 (OCH_3); 23,9 (CH_3); 14,7 (CH_3); 14,0 (CH_3).

(Z)-3-((4-chlorophényl)amino)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)but-2-én-1-one (61)



Formule chimique : $C_{20}H_{18}ClN_3O_2$

Masse Moléculaire : 367,11 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **61** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune

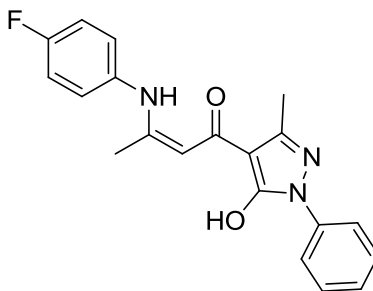
PF: 182-184 °C

Rdt: 85 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,66-7,37 (m, 5H, Ar); 7,49 (s, 1H, NH); 7,24 (d, J = 8,3, 2H, Ar); 7,19 (d, J = 8,1, 2H, Ar); 5,78 (s, 1H, CH); 2,67 (s, 3H, CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 190,7 (CO); 160,7 (COH); 150,2 (C_{Pyr}); 137,8 (C_{Ar}); 136,1 (C_{Ar}); 130,1 (C); 129,8 ($2C_{Ar}$); 128,9 ($2C_{Ar}$); 127,4 (C_{Ar}); 126,8 (C_{Ar}); 126,1 ($2C_{Ar}$); 122,2 ($2C_{Ar}$), 103,5 (C_{Pyr}); 97,7 (CH); 24,6 (CH_3); 14,9 (CH_3).

(Z)-3-((4-fluorophényl)amino)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)but-2-én-1-one (65)



Formule chimique : $C_{20}H_{18}FN_3O_2$

Masse Moléculaire : 351,14 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **65** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune

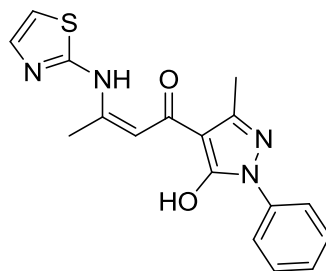
PF: 180-182 °C

Rdt: 83 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,71-7,30 (m, 5H, Ar); 7,41 (s, 1H, NH); 7,22 (d, J = 7,4, 2H, Ar); 7,12 (d, J = 7,6, 2H, Ar); 5,81 (s, 1H, CH); 2,70 (s, 3H, CH_3); 2,26 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 190,4 (CO); 161,2 (COH); 158,0 (C_{Ar}) ; 151,3 (C_{Pyr}); 136,5 (C_{Ar}); 133,9 (C_{Ar}); 130,1 (C); 129,1 ($2C_{Ar}$); 126,4 ($2C_{Ar}$); 125,9 (C_{Ar}); 121,3 ($2C_{Ar}$), 116,4 ($2C_{Ar}$); 104,6 (C_{Pyr}); 96,9 (CH); 23,2 (CH_3); 14,3 (CH_3).

(Z)-1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(thiazol-2-ylamino)but-2-én-1-one (68)



Formule chimique : C₁₇H₁₆N₄O₂S

Masse Moléculaire : 340,10 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **68** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **57**.

Aspect: solide jaune

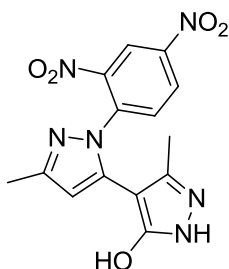
PF: 173-175 °C

Rdt: 84 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,55 (d, *J*= 5,1, 1H, Ar); 7,96 (d, *J*= 4,8, 1H, Ar); 7,64-7,21 (m, 5H, Ar); 7,42 (s, 1H, NH); 5,89 (s, 1H, CH); 2,58 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 190,4 (CO); 164,0 (C); 163,8 (COH); 162,6 (C); 149,7 (C_{Pyr}); 136,5 (C_{Ar}); 129,8 (C); 128,8 (2C_{Ar}); 123,9 (C); 118,3 (2C_{Ar}), 116,0 (C); 112,7 (C_{Pyr}); 94,2 (CH); 24,4 (CH₃); 16,0 (CH₃).

2-(2,4-dinitrophényl)-3',5-diméthyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-5'-ol (71)



Formule chimique : C₁₄H₁₂N₆O₅

Masse Moléculaire : 344,09 g/mol

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2a** (1 mmol, 182 mg) et du 2,4-dinitrophénylhydrazine (1 mmol, 198 mg) dans l'éthanol absolu (5 ml), est porté à reflux pendant 2h. Le précipité obtenu à partir de la solution chaude, est recueilli par filtration et lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol.

Aspect: solide jaune

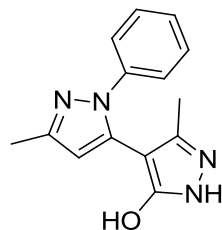
PF: 262-264 °C

Rdt: 82 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,66 (s, 1H, Ar); 8,21 (d, *J*= 7,4, 1H, Ar); 8,16 (s, 1H, NH); 7,84 (d, *J*= 7,3, 1H, Ar); 6,14 (s, 1H, CH); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,81 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 161,2 (COH); 150,1 (C_{PyT}); 147,8 (C_{Ar}); 144,7 (C_{Ar}); 142,3 (C_{PyT}); 140,1 (C_{PyT}); 137,8 (C_{Ar}); 128,3 (C_{Ar}); 124,9 (C_{Ar}); 119,6 (C_{Ar}), 111,2 (C_{PyT}); 106,3 (C_{PyT}); 13,6 (CH₃); 12,1 (CH₃).

3',5-diméthyl-2-phényl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-5'-ol (72)



Formule chimique : C₁₄H₁₄N₄O

Masse Moléculaire : 254,12 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **72** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **71**.

Aspect: solide orange

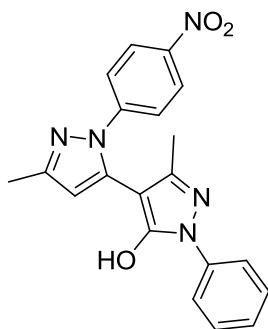
PF: 253-255 °C

Rdt: 87 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,10 (s, 1H, NH); 7,69 (d, J= 8,2, 2H, Ar); 7,41 (t, J= 8,4, 2H, Ar); 7,25 (t, J= 8,4, 1H, Ar); 6,09 (s, 1H, CH); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,84 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159,8 (COH); 152,8 (C_{Pyr}); 142,7 (C_{Pyr}); 140,0 (C_{Ar}); 138,8 (C_{Pyr}); 129,7 (2C_{Ar}); 127,2 (C_{Ar}); 123,8 (2C_{Ar}); 106,7 (C_{Pyr}); 104,1 (C_{Pyr}); 13,1 (CH₃); 12,7 (CH₃).

3',5-diméthyl-2-(4-nitrophényl)-1'-phényl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-5'-ol (74)



Formule chimique : C₂₀H₁₇N₅O₃

Masse Moléculaire : 375,13 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **74** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **71**.

Aspect: solide orange

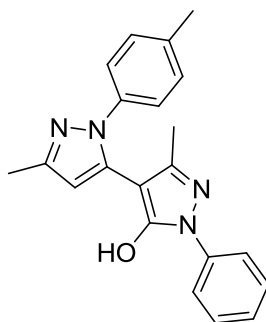
PF: 239-241 °C

Rdt: 92 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,24 (d, *J*= 9,3, 2H, Ar); 7,65 (m, 3H, Ar); 7,41 (t, *J*= 7,5, 2H, Ar); 7,24 (t, *J*= 7,2, 1H, Ar); 6,38 (s, 1H, CH); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,93 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 150,5 (COH); 149,2 (C_{PyT}); 147,3 (C_{PyT}); 145,9 (C_{Ar}); 145,2 (C_{Ar}); 138,3 (C_{PyT}); 135,5 (C_{Ar}); 129,3 (2C_{Ar}); 125,9 (C_{Ar}); 125,0 (2C_{Ar}); 123,2 (2C_{Ar}); 120,9 (2C_{Ar}), 111,4 (C_{PyT}); 99,1 (C_{PyT}); 13,9 (CH₃); 12,9 (CH₃).

3',5-diméthyl-1'-phényl-2-(p-tolyl)-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-ol (76)



Formule chimique : C₂₁H₂₀N₄O

Masse Moléculaire : 344,16 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **76** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **71**.

Aspect: solide orange

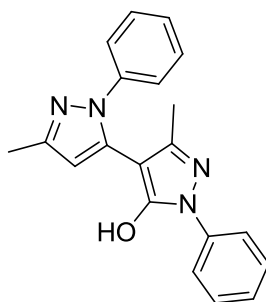
PF: 235-237 °C

Rdt: 83 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,68 (d, *J*= 8,7, 2H, Ar); 7,49 (t, *J*= 8,4, 2H, Ar); 7,44 (d, *J*= 8,2, 2H, Ar); 7,35 (d, *J*= 8,1, 2H, Ar); 7,24 (t, *J*= 7,2, 1H, Ar); 6,24 (s, 1H, CH); 2,31 (s, 3H, CH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃); 1,74 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152,3 (COH); 149,7 (C_{PyT}); 148,4 (C_{PyT}); 138,4 (C_{PyT}); 136,3 (C_{Ar}); 134,5 (C_{PyT}); 130,4 (C_{Ar}); 129,7 (2C_{Ar}); 129,2 (2C_{Ar}); 126,3 (C_{Ar}); 125,7 (2C_{Ar}); 122,6 (2C_{Ar}), 109,6 (C_{PyT}); 95,4 (C_{PyT}); 20,9 (CH₃); 13,9 (CH₃); 12,9 (CH₃).

3',5-diméthyl-1',2-diphényl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-5'-ol (77)



Formule chimique : C₂₀H₁₈N₄O

Masse Moléculaire : 330,15 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **77** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **71**.

Aspect: solide blanc

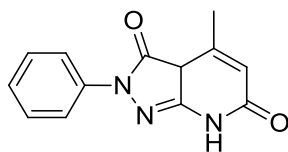
PF: 228-230 °C

Rdt: 84 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,11 (d, *J* = 7,8, 2H, Ar); 7,58 (d, *J* = 6,3, 2H, Ar); 7,27 (t, *J* = 6,6, 2H, Ar); 7,18 (m, 2H, Ar); 6,84 (t, *J* = 7,2, 1H, Ar); 5,96 (s, 1H, CH); 2,18 (s, 3H, CH₃); 1,77 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 150,8 (COH); 149,0 (C_{PyT}); 147,6 (C_{PyT}); 139,2 (C_{Ar}); 138,1 (C_{PyT}); 136,4 (C_{Ar}); 129,5 (2C_{Ar}); 129,3 (2C_{Ar}); 125,2 (C_{Ar}); 125,0 (C_{Ar}); 123,4 (2C_{Ar}); 120,6 (2C_{Ar}), 111,2 (C_{PyT}); 97,4 (C_{PyT}); 13,8 (CH₃); 12,9 (CH₃).

4-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,6(3aH,7H)-dione (78)



Formule chimique : $C_{13}H_{11}N_3O_2$

Masse Moléculaire : 241,09 g/mol

Mode opératoire :

Le 3-amino-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H)-one (5 mmol, 0,875 g) est dissous dans un volume approprié d'acétoacétate d'éthyle (25 mmol, 3,19 ml), le mélange réactionnel est porté à reflux (180°C) pendant 4 heures, après avoir jugé que la réaction est terminée, le précipité obtenu est filtré immédiatement et lavé avec de l'éther diéthylique froid puis séché pour obtenir le composé **78**.

Aspect: solide gris

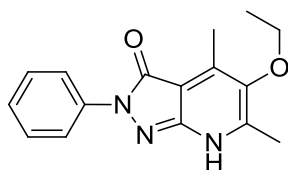
PF: 276-278 °C

Rdt: 92 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 11,57 (s, 1H, NH); 7,74 (d, $J = 7,7$, 2H, Ar); 7,45 (t, $J = 8,0$, 2H, Ar); 7,20 (t, $J = 7,4$, 1H, Ar), 6,02 (s, 1H, H); 2,41 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166,6 (CO); 159,8 (CO); 155,0 (C); 149,9 (C); 138,2 (C_{Ar}), 129,3 ($2C_{Ar}$); 124,9 (C_{Ar}); 119,6 ($2C_{Ar}$); 108,9 (C); 17,6 (CH_3).

5-éthoxy-4,6-diméthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3(7H)-one (79)



Formule chimique : C₁₆H₁₇N₃O₂

Masse Moléculaire : 283,13 g/mol

Mode opératoire :

Une solution de 3-amino-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H)-one (875 mg, 5 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle (3,19 ml, 25 mmol) a été chauffée au reflux dans un bain de sable (180-185 ° C) pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est abandonné pendant une nuit à température ambiante. Les cristaux oranges formés (**79**) ont été recueillis par filtration et lavés avec de l'éther diéthylique.

Aspect: solide orange

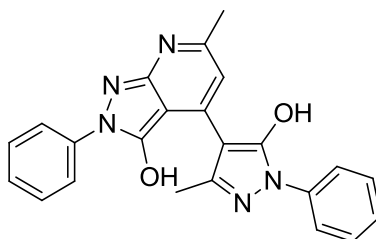
PF: 262-264 °C

Rdt: 42 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,85 (d, *J*=7,6, 2H, Ar); 7,40 (t, *J*=7.5, 2H, Ar); 7.21 (t, *J*=7,4, 1H, Ar); 4,40 (q, *J*=5,9, 2H, CH₂); 2,77 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,39 (t, *J*=5,9, 3H),.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167,3 (CO); 159,2 (CO); 157,3 (C); 153,7 (C); 150,9 (C); 137,4 (C_{Ar}); 129,1 (C_{Ar}); 125,7 (2C_{Ar}); 122,3 (C_{Ar}); 109,0 (2C); 61,7 (CH₂); 22,2 (2CH₃); 14,6 (CH₃).

4-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)-6-méthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3(3aH)-one (80)



Formule chimique : $C_{23}H_{19}N_5O_2$

Masse Moléculaire : 397,15 g/mol

Mode opératoire :

Un mélange de 1-(3-méthyl-5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **2b** (1 mmol, 258 mg) et de 3-amino-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one (1 mmol, 178 mg) dans l'éthanol (4 ml) a été chauffée à reflux pendant 4 heures. Le précipité, obtenu **80** à partir de la solution chaude, a été recueilli et lavé plusieurs fois avec de l'éthanol.

Aspect: solide orange

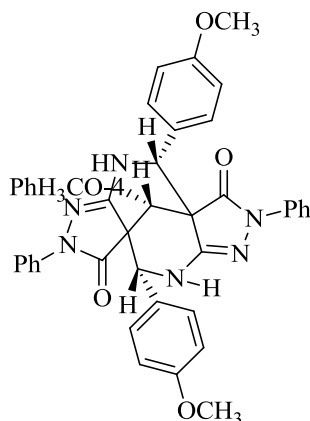
PF: 182-184 °C

Rdt: 92 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 14,08 (s, 2H, OH); 8,19 (d, $J=7,5$, 2H, Ar); 8,07 (d, $J=7,8$, 2H, Ar); 7,32 (q, 4H, Ar); 7,03 (m, 2H, Ar); 6,11 (s, 1H, CH); 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,06 (s, 3H, CH_3),.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 165,3 (COH); 160,2 (COH); 152,7 (C_{Pyri}); 150,0 (C_{Pyr}); 146,3 (C_{Pyri}); 146,0 (C_{Pyr}); 141,5 (C_{Ar}); 140,6 (C_{Ar}); 128,9 ($2C_{Ar}$); 128,7 ($2C_{Ar}$); 123,3 (C_{Ar}); 122,8 (C_{Ar}); 118,3 ($4C_{Ar}$); 102,6 (C_{Pyr}); 91,8 (C_{Pyri}); 31,1 (C_{Pyr}); 17,9 (CH_3); 17,5 (CH_3).

(4R,9R)-4,9,11-tris(4-méthoxyphényl)-2,7-diphényl-4,5,9,10-tetrahydro-3a,8a-méthanodipyrzolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocine-3,8(2H,7H)-dione (81)



Formule chimique : $C_{42}H_{36}N_6O_5$

Masse Moléculaire : 704,27 g/mol

Mode opératoire :

A une solution de 3-amino-1-phényl-2-pyrazolin-5-one (2 mmol, 356 mg) dans de le méthanol (8 ml), du 4-méthoxybenzaldéhyde (3 mmol, 408 mg, 0,364 ml) est ajouté avec 0,4 équivalent de diode. Ensuite, le mélange est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, après la consommation totale des produits de départ, le solvant est évaporé et le brut obtenu est purifié par colonne chromatographique de gel de silice (éluant : 8 hexane / 2 acétate d'éthyle). Le produit isolé est recristallisé dans l'éthanol.

Aspect: cristal orange

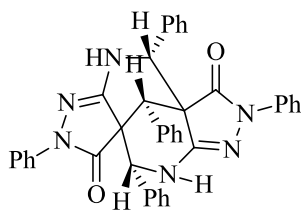
PF: 246-248 °C

Rdt: 80 %.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,96 (s, 1H, NH); 7,65 (s, 1H, NH); 7,41-6,73 (m, 22H, Ar); 4,82 (s, 2H, CH); 4,23 (s, 1H, CH); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,58 (s, 6H, OCH_3),.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167,7 (CO); 167,1 (CO); 159,8 (C_{Pyr}); 159,7 (C_{Pyr}); 159,2 (C_{Ar}); 159,0 (C_{Ar}); 158,8 (C_{Ar}); 138,1 (C_{Ar}); 137,8 (C_{Ar}); 130,7 (C_{Ar}); 130,1 (C_{Ar}); 129,5 (2 C_{Ar}); 129,3 (C_{Ar}); 128,7 (4 C_{Ar}); 128,3 (C_{Ar}); 128,2 (C_{Ar}); 124,5 (C_{Ar}); 124,3 (C_{Ar}); 118,6 (4 C_{Ar}); 114,1 (2 C_{Ar}); 113,6 (2 C_{Ar}); 113,5 (2 C_{Ar}); 66,7 (C); 60,5 (C); 57,1 (CH); 55,5 (3 CH_3); 54,4 (CH); 44,4 (CH).

(4R,9R)-2,4,7,9,11-pentaphényl-4,5,9,10-tetrahydro-3a,8a-méthanodipyrzolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocine-3,8(2H,7H)-dione (82)



Formule chimique : $C_{39}H_{30}N_6O_2$

Masse Moléculaire : 614,24 g/mol

Mode opératoire :

Le composé **82** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **81**.

Aspect: solide marron

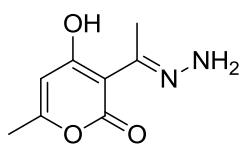
PF: 225-227 °C

Rdt: 79 %.

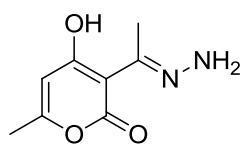
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,53 (s, 1H, NH); 8,24 (s, 1H, NH); 7,89-7,17 (m, 25H, Ar); 4,72 (s, 2H, CH); 4,20 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169,3 (CO); 169,2 (CO); 160,2 (C_{Pyr}); 159,9 (C_{Pyr}); 140,3 ($2C_{Ar}$); 138,1 ($2C_{Ar}$); 137,8 (C_{Ar}); 129,1 ($4C_{Ar}$); 128,7 ($4C_{Ar}$); 128,3 ($2C_{Ar}$); 128,1 ($2C_{Ar}$); 127,8 (C_{Ar}); 128,2 ($6C_{Ar}$); 125,5 ($2C_{Ar}$); 124,1 ($4C_{Ar}$); 66,2 (C); 60,3 (C); 57,1 (CH); 54,6 (CH); 38,5 (CH).

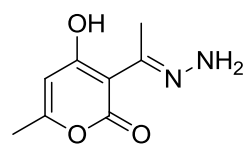
Tableaux récapitulatifs des produits synthétisés



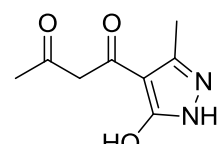
1a



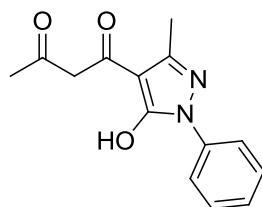
1b



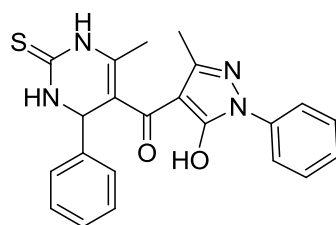
1c



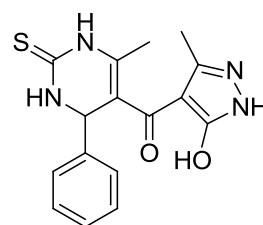
2a



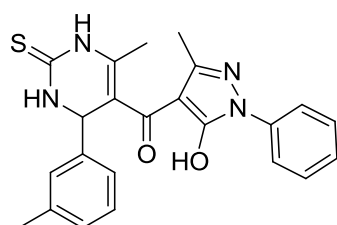
2a



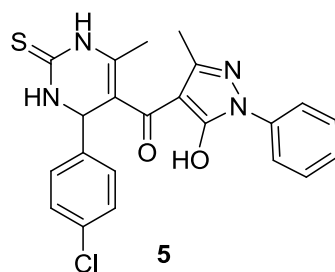
3



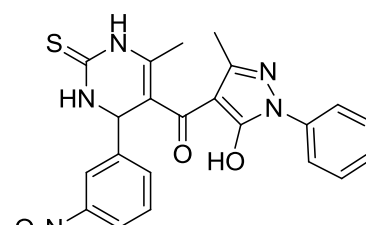
3a



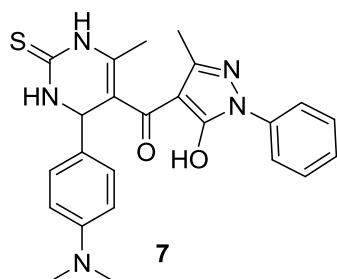
4



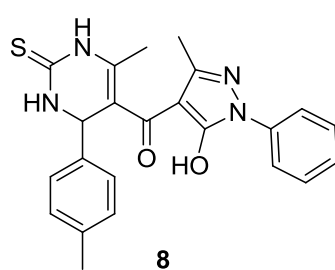
5



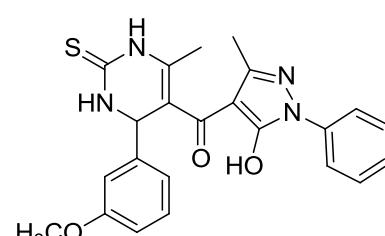
6



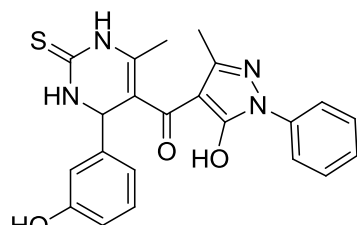
7



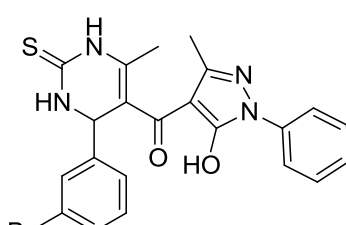
8



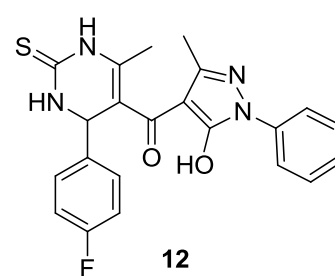
9



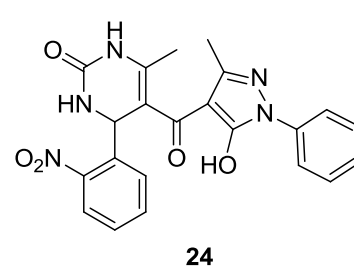
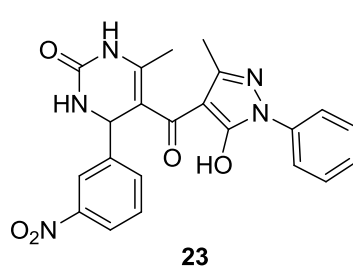
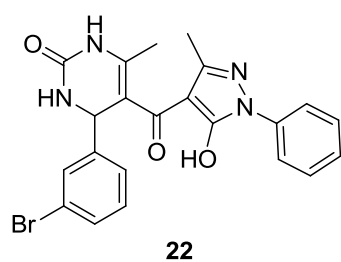
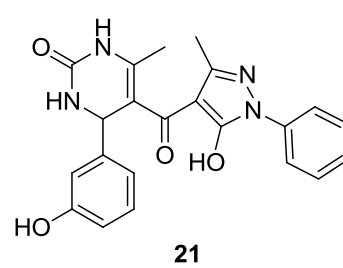
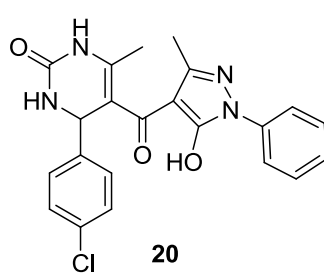
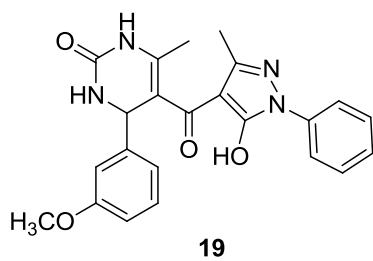
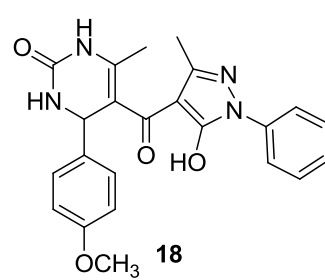
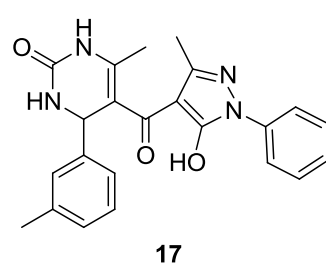
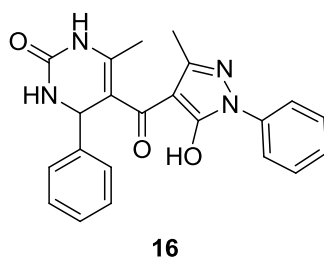
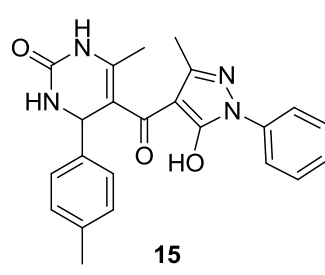
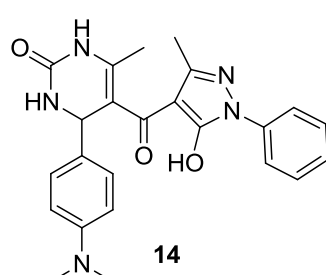
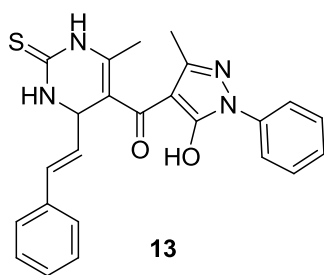
10

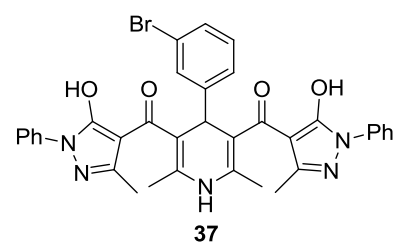
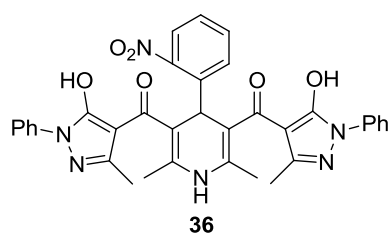
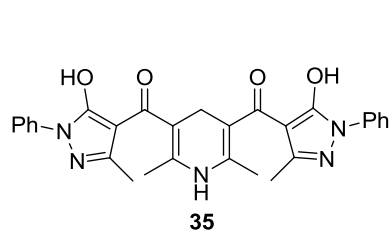
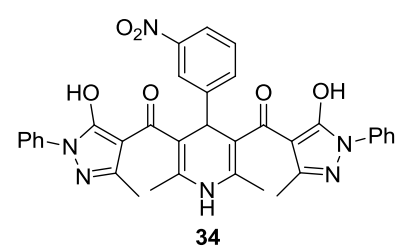
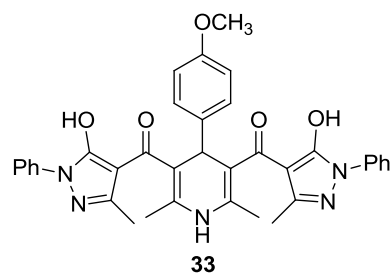
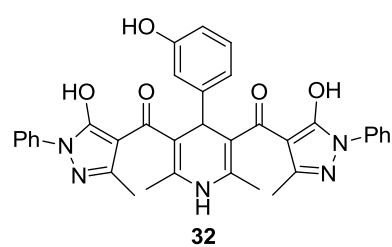
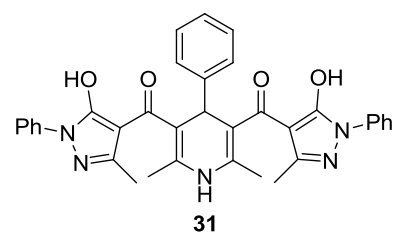
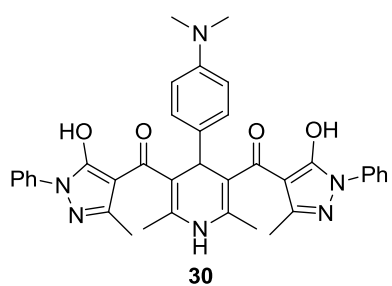
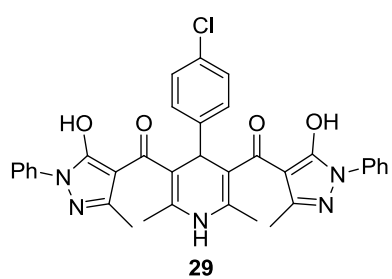
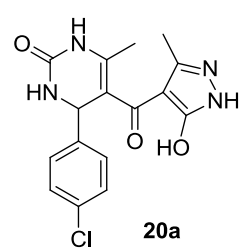
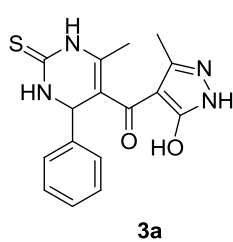
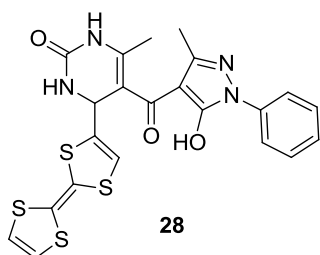
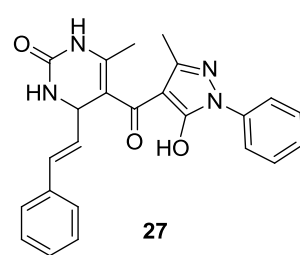
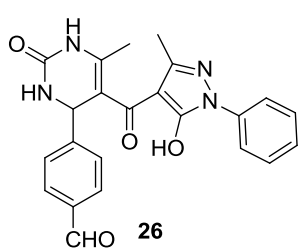
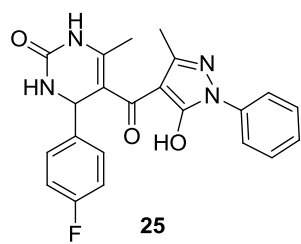


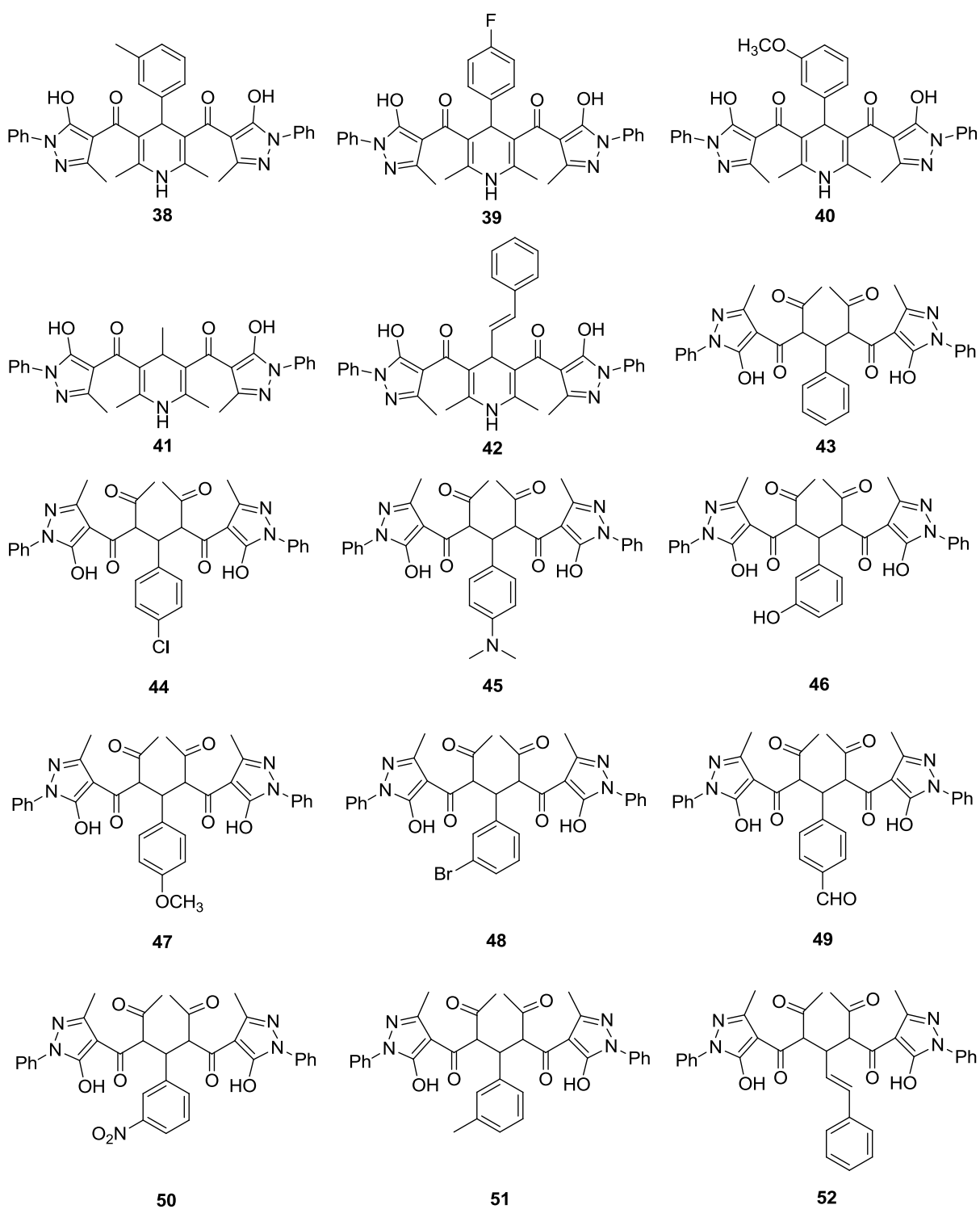
11

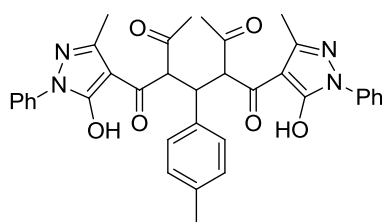


12

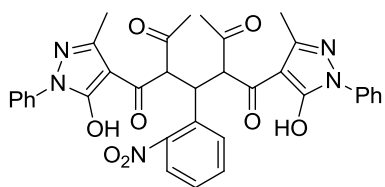




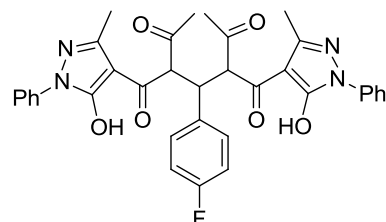




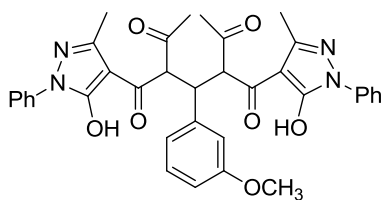
53



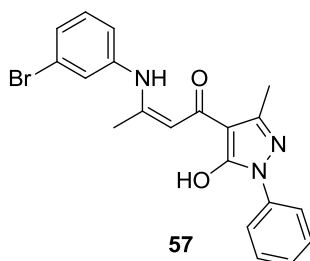
54



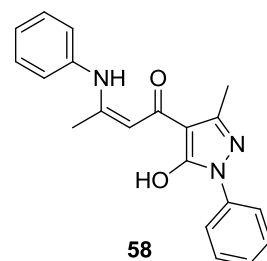
55



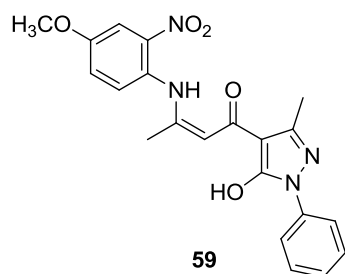
56



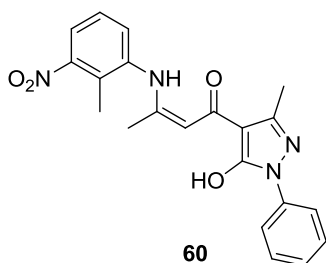
57



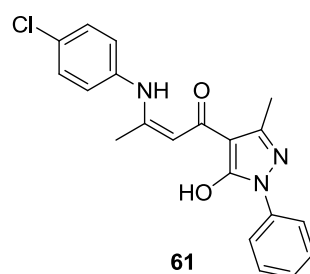
58



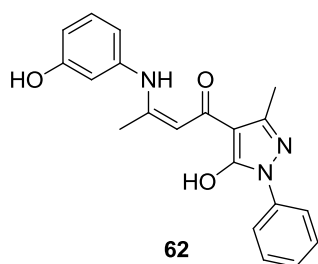
59



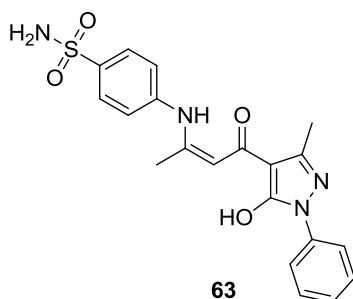
60



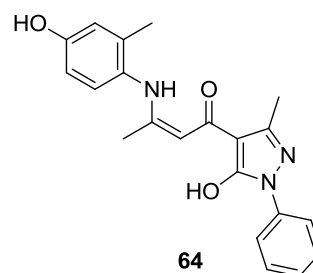
61



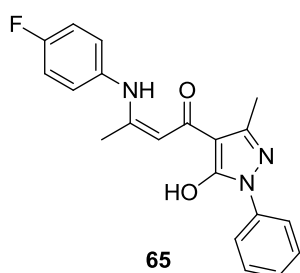
62



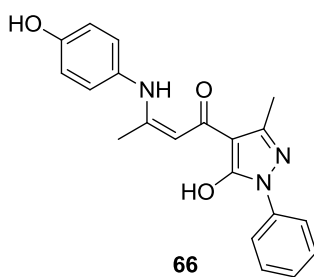
63



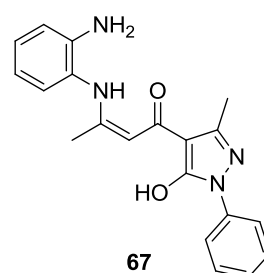
64



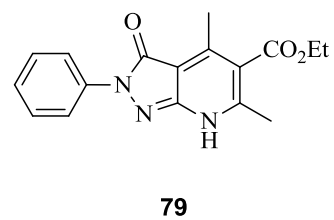
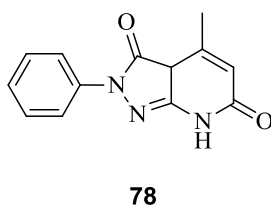
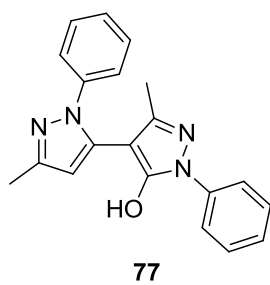
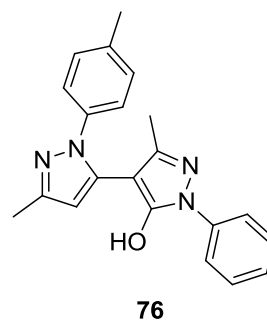
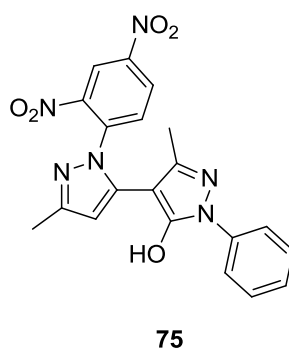
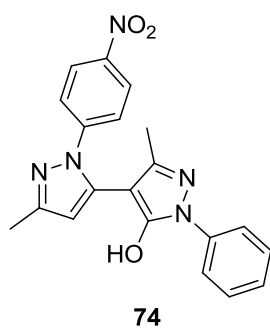
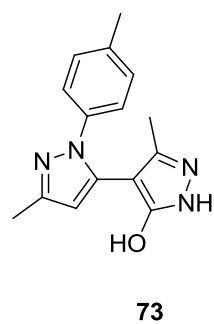
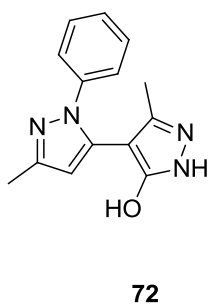
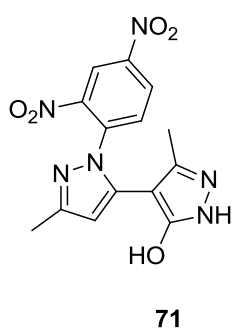
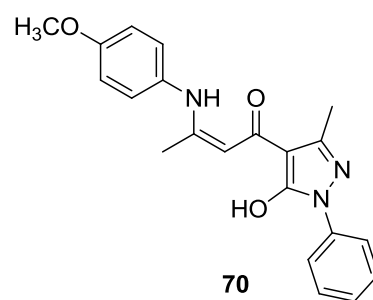
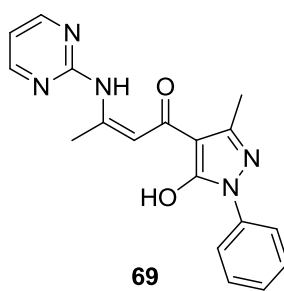
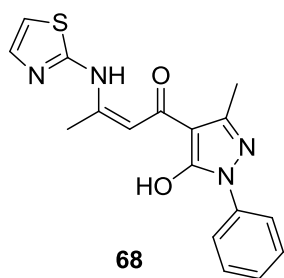
65

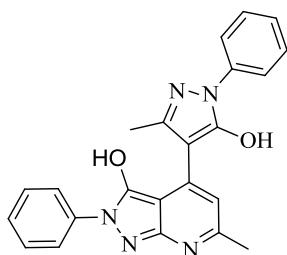


66

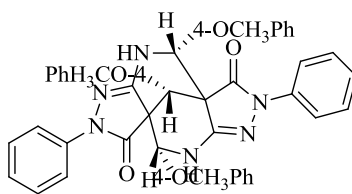


67

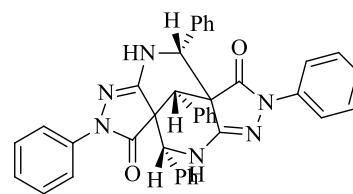




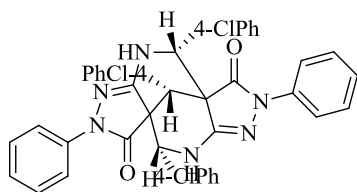
80



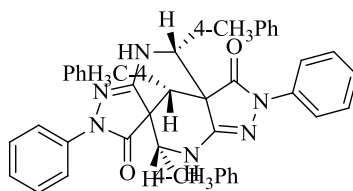
81



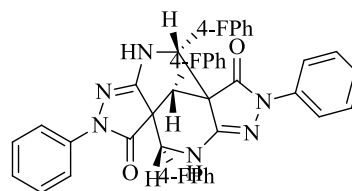
82



83



84



85