



UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES
BÉNI MELLAL



THESE DE DOCTORAT NATIONAL

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques
Formation doctorale : Ressources naturelles environnement et santé

Présentée par

AZIZ IHAMMI

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR

Spécialité : Chimie

Option : Chimie moléculaire et Bio-organique

**SYNTHÈSE, RÉACTIVITÉ ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE
DE NOUVEAUX SYSTÈMES HÉTÉROCYCLIQUES
COMPORTANT DES PHOSPHONATES À BASE DE 1H-
INDAZOLE OU DE GAMMA-PYRONE**

Soutenue publiquement le 23 / 01 / 2021, devant le jury :

Pr. Fouad OUAZZANI CHAHDI	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès	Président
Pr. Youssef KANDRI RODI	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès	Rapporteur
Pr. Abderrafia HAFID	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. Mostafa KHOULI	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. Mohamed SAFI	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Hassan II, Casablanca	Examineur
Pr. El Mostapha RAKIB	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Co-Directeur de thèse
Pr. Mohammed CHIGR	Professeur de l'Enseignement Supérieur, Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal	Directeur de thèse

Je Dédie ce modeste Travail :

À mes très chers parents.

À mes frères et sœurs.

**À tous les enseignants et professeurs qui m'ont
enseigné depuis l'école primaire jusqu'à ce jour, à
qui je suis infiniment reconnaissant. C'est grâce à
leurs efforts et leurs instructions que mon parcours
a été couronné par cette thèse de doctorat.**

À tous ceux qui me sont chers.

... Aziz IHAMMI

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal sous la direction du Professeur **El Mostapha RAKIB**.

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans la confiance, la patience, la grande disponibilité et le soutien de mon directeur de thèse, Professeur Monsieur **Mohammed CHIGR** et Co-directeur de thèse Professeur Monsieur **El Mostapha RAKIB**, je ne saurais pas trouver les mots pour les remercier, pour leur rigueur scientifique, pour m'avoir inculqué une partie de leurs qualités scientifiques et le temps des orientations qu'ils m'ont accordé tout au long de ces années de recherche jusqu'à la rédaction. Je voudrais les remercier aussi d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir fourni d'excellentes conditions de recherche.

Mes remerciements vont aussi au Professeur **N. HMINA** Président de l'Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal et au Professeur **S. MELLIANI** Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques, pour leur soutien financier sans cesse à la réalisation de ce travail de thèse.

Qu'il me soit permis de remercier, en outre, Monsieur **F. OUZZANI** professeur à Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent, également, à Monsieur **Y. KANDRI RODI** professeur à Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès, à Monsieur **A. Hafid** professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane, et à Monsieur **M. KHOUILI** professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane, qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.

Par ailleurs, je remercie Monsieur **M. SAFI** professeur à l'Université Hassan II de Casablanca de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.

Je tiens à remercier Monsieur **M. Viale** professeur à l'Institut National de Cancérologie et d'Immunologie à Genova en Italie pour la réalisation des tests anticancéreux.

J'adresse mes remerciements aux professeurs **M. NAJIMI**, professeur **Mme F.CHIGR** et Docteur **R. HNINI** au laboratoire de génie biologie, Faculté des Sciences et Techniques Beni Mellal.

Mes remerciements vont également aux Professeurs **L. EI AMMARI** professeur à la Faculté des Sciences de Rabat qui m'a permis de confirmer certaines structures par radiocristallographie et au professeur **E. M. KTATNI** pour l'étude cristallographique et étude théorique.

Mes remerciements vont également au professeur: Monsieur **A. JOUAITI**, et à tous les professeurs du département de chimie à la Faculté des Sciences et Techniques de Beni Mellal. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent aux membres du Centre National de la Recherche Scientifique et Technique à Rabat, pour la réalisation des analyses spectroscopiques RMN et Analyse élémentaire.

Je remercie vivement tous mes collègues de CED et particulièrement mes collègues du laboratoire pour leur gentillesse infinie, leur collaboration, leur humour et la bonne ambiance qui a toujours régné à la paillasse.

Je voudrais adresser un remerciement particulier à toutes mes amies et amis. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma sincère amitié.

Tous mes plus grands remerciements et ma profonde reconnaissance vont à ma très chère famille pour leur soutien inconditionnel, et pour leurs encouragements quotidiens.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Liste des schémas

Schéma 1: Synthèse des 2H-pyranyl phosphonates à partir de gamma-pyrone.	6
Schéma 2: Synthèse des dérivés d'oxadiazophospholes-5-Carboxylates (1-32).....	6
Schéma 3: Synthèse d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates à partir de différents aldéhydes et phosphite de triéthyle (3a-m).....	7
Schéma 4: Synthèse des β -phosphonomalonates à partir des aldéhydes, malononitrile et phosphite de triéthyle	11
Schéma 5: Mécanisme suggéré pour la réaction en une seule étape des aldéhydes, du malononitrile et du phosphite de triéthyle.....	12
Schéma 6: Synthèse en une seule étape de phosphonomalonates à partir de différents accepteurs de Michael et phosphites de trialkyle catalysés par NPS- γ -Fe ₂ O ₃	13
Schéma 7: Synthèse des β -phosphonomalonates à partir d'addition phospho-Michael de phosphites de trialkyle aux malonates d'alkylidène	15
Schéma 8: Synthèse 2H-pyranyl phosphonates à partir de gamma-pyrone, aldéhydes et le phosphite de triéthyle	17
Schéma 9: Synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde via la cyclisation 2H-pyranyl phosphonates	22
Schéma 10: Synthèse des dérivés de l'arylazoimidazo [2,1-b]thiazole 2 via l'intermédiaire de la thiohydrazonate	36
Schéma 11: Synthèse de dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole à partir de 4,5-diphénylimidazoline-2(3H)-thione.....	37
Schéma 12: Synthèse de dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole à partir de 4-arylhydrazono-2-méthylthio-imidazolin-5(1H)-one.....	37
Schéma 13: Synthèse de dérivés de 2-arylazo-4H-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines à partir de 1-amino-4-phénylimidazoline-2-thione	38
Schéma 14: Synthèse des spiro[2,2'-imidazole-3H-1,3,4-thiadiazoles] (11) à partir de 4-oxo-1,3-diphénylimidazole-2-thione	38
Schéma 15: Synthèse des spiro[5H-pyrazolo- 4,4'-imidazoles] (13) à partir de 5-phénylméthylène-1,3-diphényl-5-oxo-2-thioxo-tétrahydroimidazole.....	38
Schéma 16: Synthèse des dérivés spiro[3H-thiazole-2,2'-3H-thiadiazoles] (15) à partir de 3-phényl-4-2-phénylméthylène-thioxothiazolin-5-one.....	39

Schéma 17: Synthèse des dérivés de l'amidrazones (17) et 1-phényl-3-acétyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]benzimidazole (18) à partir de 2-aminobenzimidazole	39
Schéma 18: Synthèse des régioisomères de pyrrolo[1,2- a]benzimidazoles 20 et 21 à partir de 2-cyanométhylbenzimidazole	40
Schéma 19: Synthèse des imidazo[1,2-b]- [1,2,4,5]tetrazines (23) à partir de 1-amino-2-méthylthio-4-phénylimidazole	40
Schéma 20: Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-b]pyrazoles (25) à partir de 3-phényl-5-aminopyrazole	41
Schéma 21: Synthèse des dérivés de pyrazolo[3,4-c]pyrazoles (26) à partir de 3-phényl-5-aminopyrazole	41
Schéma 22: Synthèse des pyrazolo[1,5-c][1,2,4]triazoles (28) et des imidazo[1,5-b]pyrazoles (29) à partir de 5-amino-3-méthyl-4- phénylpyrazole.....	42
Schéma 23: Synthèse des dérivés de 3,7-bis(arylazo)-2,6-diphényl-1H-imidazo[1,2-b]pyrazole (31) à partir de 5-amino-3-phényl-4-arylazopyrazoles	43
Schéma 24: Synthèse des dérivés de 3,4'-bis(pyrazolyl)cétones (33) à partir d'énaminones pyrazoliques	43
Schéma 25: Synthèse des dérivés de 15'-acétyl-1-aryl-2',5- diphényl-4'-(phénylesulfonyl)-1H,2'H-3,3'-bipyrazole-4-carbonitriles (35) à partir des cétones sulfones pyrazoliques	44
Schéma 26: Synthèse des dérivés de 1,3,4-thiadiazoles (37) à partir de méthyl pyrazol-4-dithiocarboxylates	44
Schéma 27: Synthèse des dérivés de 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,2,4]triazoles (39) à partir de 5-méthylthio-3-phényl-4H-1,2,4-triazole.....	45
Schéma 28: Synthèse des dérivés de bis(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles) (41) à partir de 3-amino-1,2,4-triazole.....	45
Schéma 29: Synthèse des dérivés de 7-arylhydrazono-7H-3-hétéroaryl-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6(5H)-ones (43) et (44) à partir de 4-amino-5-hétéroaryl-[1,2,4]-triazole-3(2H)-thiones	46
Schéma 30: Synthèse des dérivés d'oxadiazophospholes-5-carboxylates (1-32)	47
Schéma 31: Mécanisme réactionnel proposé de la cycloaddition 1,3 dipolaire des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines sur les dérivés 2H-pyranil phosphonates	48
Schéma 32: Equilibre tautomérie de l'indazole.....	82
Schéma 33: Réaction d'alkylation de l'indazole par le 1,2-dibromobutane.....	82

Schéma 34: Réaction d'alkylation des indazoles par les esters halogénés	83
Schéma 35: La réaction de benzylation du 7-nitroindazole	84
Schéma 36: Réaction d'alkylation du 4-nitroindazole par différents agents alkylants.....	85
Schéma 37: Réaction d'alkylation des nitroindazoles (1-4) par le bromure d'allyle et l'iodométhane.....	86
Schéma 38: Réaction de réduction de la fonction nitro par hydrogénation catalytique	88
Schéma 39: Réaction de la synthèse des 2,3-dihydro-1Hquinazolin-4-ones (4) à partir de la réduction des o-nitrobenzamides (3) par le SnCl ₂	89
Schéma 40: Synthèse de l'éthyl-5,11-dihydro-dibenzo[b,e][1,4]thiazepin-11-yl-acétate (6) à partir de la réduction du 2-(2-nitrophényl)-thiochroman-4-one (5) par le SnCl ₂	89
Schéma 41: Synthèse des 2,1-Benzisoxazoles (8) à partir de la réduction des 2-nitroacylbenzènes (7) par le SnCl ₂	90
Schéma 42: Réaction de la synthèse des α -aminophosphonates à trois composants (One-pot) selon Kabachnik-Fields	91
Schéma 43: Synthèse des α -aminophosphonates selon la Réaction de Michaelis-Arbuzov	92
Schéma 44: Synthèse d' α -aminophosphonates à partir d'un aldéhyde, une amine et le phosphite de triméthyle.....	92
Schéma 45: Synthèse des α -aminophosphonates à partir de 4-amino-2,6-dibromophenol, d'aldéhydes et le diethylphosphite catalysée par le CeCl ₃	93
Schéma 46: Synthèse d'acides α -aminophosphoniques à partir de l'acide phosphoreux, formaldéhyde et d'aminophénols	94
Schéma 47: Synthèse d'esters α -aminoéthylephosphonates à partir d'aminophénols, d'aldéhydes aromatiques et de phosphite de diéthyle en présence d'acides naturels.....	94
Schéma 48: Synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates à partir de différents aldéhydes et de phosphite de triéthyle (3a-m)	95
Schéma 49: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates via la condensation de Kabachnik-Fields	98
Schéma 50: Synthèse des 3-chloro-nitroindazoles	123
Schéma 51: Alkylation des 3-chloro-5-nitro et 6-nitroindazoles (4-5)	123
Schéma 52: Synthèse des α -amino-1H indazol-5-yl et α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés à partir de dérivés 5-nitro et 6-nitroindazoles, différents aldéhydes et le phosphite de triéthyle.....	125

Liste des figures

Figure 1: Composés hétérocycliques contenant l'atome de phosphore.....	1
Figure 2: Structures de molécules simples d'importance pharmacologique qui ont des atomes de phosphore liés au carbone	3
Figure 3: (S)-1-(3-Hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl) cytosine (HPMPC, cidofovir, VistideW).....	3
Figure 4: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, VireadW).....	4
Figure 5: Identification des dérivés de l'indazole 34-36 comme inhibiteurs de la tyrosine thréonine kinase (TTK)	4
Figure 6: Hétérocycles contenant gamma-pyrone comme ligands à cibles multiples (MTDL).....	5
Figure 7: Molécules hétérocycliques comportant le motif indazolique en tant qu'agents anticancéreux contre les cellules tumorales A549 (Cancer du poumon) et A2780 (Cancer de l'ovaire)	8
Figure 8: Molécules d'oxadiazophospholes-5-carboxylates en tant qu'agents antibactériens contre les souches bactériennes (<i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> , BLSE, <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> et <i>Enterobacter spp.</i>).....	8
Figure 9: Spectre RMN ¹ H du composé 2d	18
Figure 10: Spectre RMN ¹³ C du composé 2d	18
Figure 11: Spectre RMN ¹³ C (DEPT) du composé 2d	19
Figure 12: Spectre RMN ³¹ P du composé 2d	19
Figure 13: Spectre RMN ¹ H du composé 3c	22
Figure 14: Spectre RMN ¹³ C du composé 3c	23
Figure 15: Spectre RMN ¹³ C (DEPT) du composé 3c	23
Figure 16: Halogénure d'hydrazonoyle.....	35
Figure 17: Spectre RMN 1H du composé 10 (entrée 10, tableau 8)	49
Figure 18: Spectre RMN ¹³ C du composé 10 (entrée 10, tableau 8).....	49
Figure 19: Spectre RMN ¹³ C (DEPT) du composé 10 (entrée 10, tableau 8)	50
Figure 20: Spectre RMN ³¹ P du composé 10 (entrée 10, tableau 8)	50
Figure 21: Spectre COSY (1H/1H) du composé 10 (entrée 10, tableau 8)	51
Figure 22: Spectre g-HSQC (1H/13C) du composé 10 (entrée 10, tableau 8).....	51

Figure 23: Spectre g-HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé 10 (entrée 10 , tableau 8).....	52
Figure 24: Spectre de masse du composé 10 (entrée 10 , tableau 8).....	52
Figure 25: Structure de l'indazole	81
Figure 26: Spectre RMN ^1H du composé 3e dans DMSO- d_6	99
Figure 27: Spectre COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) du composé 3e dans DMSO- d_6	99
Figure 28: Spectre RMN ^{13}C du composé 3e dans DMSO- d_6	100
Figure 29: Spectre RMN ^{13}C DEPT 135 du composé 3e dans DMSO- d_6	100
Figure 30: Spectre g-HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé 3e dans DMSO- d_6	101
Figure 31: Spectre g-HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé 3e dans DMSO- d_6	101
Figure 32: Structures 3a , 3b , 3c , 3d et 3e montrant la numérotation des atomes avec des ellipsoïdes dessinés au niveau de probabilité de 50 %	108
Figure 33: Motif dimérique des liaisons hydrogène N-H---O (=P) présentes dans tous les cristaux étudiés.....	109
Figure 34: Paquet de cristaux de (3a), vu de haut [100]. Les contacts N-H---O et C-H---O sont représentés par des lignes pointillées. Les atomes H liés à C ont été émis pour plus de clarté...	109
Figure 35: (a) Emballage partiel de (3b), montrant les contacts N-H...O et C-H...O qui relient les molécules en dimères, est représenté par des lignes pointillées et (b) quatre interactions C-H-- π vues le long de l'axe c.	110
Figure 36: Paquet de cristaux de (3c), (a) vu de haut [010] et (b) dans la direction a. Les contacts N-H...O et les interactions C-H... sont représentés par des lignes pointillées. Les atomes H liés à C ont été émis pour plus de clarté	111
Figure 37: (a) R22(10) lié à C10-H10...O2 liaisons hydrogène le long de l'axe a (b) C-H--- les interactions, qui relient les molécules en dimères, sont représentées par des lignes pointillées. (c) tassement cristallin de (3d), vu le long de l'axe b	112
Figure 38: (a) contacts N-H...O et C-H...N, qui relient les molécules en dimères, sont représentés par des lignes pointillées, (b) les interactions C-H... (c) le tassement cristallin de (3e), vu de haut [001]. Les atomes H liés à C ont été omis pour plus de clarté	113
Figure 39: Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de tous les composés 3a-e tracée sur dnorm et shape-indexd montrant les interactions à travers les lignes pointillées noires	115
Figure 40: (A) Tracés d'empreintes digitales bidimensionnels et contributions relatives de diverses interactions à la surface de Hirshfeld des composés 3a , 3b , 3c , 3d et 3e correspondant à (a) toutes les interactions, (b) H...H, (c) C...H/H...C, (d) H---O/O---H (e) et N...H/H...N, (B)	

Contribution en pourcentage de diverses interactions intermoléculaires obtenues à partir de tracés d'empreintes digitales décomposés.....	116
Figure 41: Géométrie optimisée et tracés 3D des orbitales moléculaires frontières de 3a-e	119
Figure 42: (a) la carte de contour du potentiel électrostatique et (b) la densité électronique totale cartographiée avec un potentiel électrostatique de 3a-e à une valeur d'isosurface de 0,020 u.a. et une isodensité de 0,0004 u.a.....	122
Figure 43: Spectre RMN ¹ H du composé 8a dans DMSO-d ₆	128
Figure 44: Spectre RMN ¹³ C du composé 8a dans DMSO-d ₆	128
Figure 45: Spectre RMN ¹³ C DEPT du composé 8a dans DMSO-d ₆	129
Figure 46: Spectre RMN ³¹ P du composé 8a dans DMSO-d ₆	129
Figure 47: Spectre RMN ¹ H du composé 9a dans DMSO-d ₆	130
Figure 48: Spectre RMN ¹³ C du composé 9a dans DMSO-d ₆	130
Figure 49: Spectre RMN ¹³ C DEPT du composé 9a dans DMSO-d ₆	131
Figure 50: Spectre RMN ³¹ P du composé 9a dans DMSO-d ₆	131
Figure 51: Découverte et premières utilisations cliniques des principaux antibiotiques d'origine naturelle et d'origine synthétique	156
Figure 52: Cibles d'antibiotiques à différents niveaux de la cellule.....	157
Figure 53: Molécules des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazin-eyl)-2-oxoacétates testées contre les souches bactériennes: (S. aureus, Klebsiella, BLSE, E. coli, Salmonella, Proteus et Enterobacter spp.).....	162
Figure 54: Molécules d'α-amino-1H Indazolyl-phosphonates testées contre les souches bactériennes : (S. aureus, Klebsiella, BLSE, E. coli, Salmonella, Proteus et Enterobacter spp.).....	163
Figure 55: La méthode de dilution en série des molécules testées.....	163
Figure 56: Principe de la méthode de diffusion par disque	164
Figure 57: Activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque (Exemple d'α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates).....	165
Figure 58: Méthode de détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) en milieu liquide.....	172
Figure 59: CI ₅₀ et perturbation du cycle cellulaire des indazolylsulfonamides les plus actives sur la lignée L1210	176

Figure 60: CI_{50} des N-(7-indazolyl)-arylsulfonamides les plus actives sur les lignées DU145 , HCT116 et HT29	177
Figure 61: Effet des dérivés N-(4(6)-indazolyl)-arylsulfonamides sur l'inhibition de la prolifération des cellules A2780 , A549 et P388	178
Figure 62: Activité antiproliférative d'indazoles de diarylurée par rapport à la référence Sorafenib	178
Figure 63: Activité antiproliférative de nouveaux dérivés 3- Amino-N-phényl-1H-indazole-1-carboxamide	179
Figure 64: Molécules testées contre les lignées cellulaires A2780 et A549	181
Figure 65: Principe de la méthode colorimétrique au MTT	182

Liste des tableaux

Tableau 1: Réaction en tandem Knoevenagel-phospha-Michael du benzaldéhyde, du malononitrile et du posphite de triéthyle à différentes conditions opératoires.....	12
Tableau 2: Synthèse en un seul pot de phosphonomalonates à partir de différents accepteurs de Michael générés in situ et de phosphites de trialkyle catalysés par nano n-propylsulfonated -Fe ₂ O ₃ (NPS-γ-Fe ₂ O ₃)	13
Tableau 3: Comparaison de l'efficacité catalytique de nano n-propylsulfonated -Fe ₂ O ₃ (NPS-γ-Fe ₂ O ₃) avec certains catalyseurs	14
Tableau 4: Effet des solvants et de la charge catalytique sur la synthèse du 1-(4-chlorophényl)-2,2-dicyanoéthylphosphonate de diéthyle	16
Tableau 5: Synthèse en un seul pot des différents 2H-pyranil phosphonates via la réaction tandem Knoevenagel-phospha-Michael catalysée par l'iode (2a-h)	20
Tableau 6: Etude et Comparaison de l'efficacité catalytique de l'iode avec divers catalyseurs	21
Tableau 7: Synthèse des dérivés oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxydes via la réaction de cyclisation de 2H-pyranil phosphonates (3a-d)	24
Tableau 8: Structure des dérivés diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétate (1-32).....	53
Tableau 9: Synthèse des dérivés N-alkylés de l'indazole	83
Tableau 10: Effet des paramètres physiques sur la benzylation du 7-nitroindazole	84
Tableau 11: Effet du solvant et de base sur l'alkylation du 4-nitroindazole.....	85
Tableau 12: Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles.....	87
Tableau 13: Conditions de synthèse des dérivés de α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonate (3a-e)	96
Tableau 14: Conditions de la réaction de réduction et rendement en 7-aminoindazole (produit 2).....	97
Tableau 15: Synthèse des dérivés d'α-amino Indazol-7-yl-phosphonates (3a-m).....	97
Tableau 16: Crystal Data, résumé de la collecte de données sur l'intensité et affinement de la structure	104
Tableau 17: Sélection de paramètres géométriques expérimentaux et calculés (Å, °) de 3a, 3b, 3c, 3d et 3e	105

Tableau 18: Liaisons hydrogène (Å , °) pour les composés 3a, 3b, 3c, 3d et 3e Cg1, Cg2, Cg3 et Cg4 représentent respectivement les centroïdes des cycles N1/N2/C1/C2/C7, C2-C7, C12-C17 et O4/C13-C16	107
Tableau 19: Energies HOMO-LUMO et valeurs des paramètres chimiques quantiques calculés par B3LYP/6-311G (d,p).....	118
Tableau 20: Charges Mulliken de 3a-e utilisant les niveaux B3LYP/6-311g (d,p).....	120
Tableau 21: Etude de la réaction d'alkylation des 3-chloro-5-nitro et 6-nitroindazoles.....	124
Tableau 22: Synthèse des dérivés et d' α -amino-1H indazol-5-yl phosphonates alkylés (8a-f).126	
Tableau 23: Synthèse des dérivés d' α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés (9a-f).....	127
Tableau 24: Mode d'action des principales classes d'antibiotiques	158
Tableau 25: Activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) d'oxadiazophospholes-5-carboxylates contre les souches bactériennes pathogènes en se basant sur la diffusion par disque	166
Tableau 26: Activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates contre les souches bactériennes pathogènes en se basant sur la diffusion par disque	168
Tableau 27: Concentration minimale inhibitrice CMI ($\mu\text{g/mL}$) d'oxadiazophospholes-5-carboxylates pour les souches bactériennes pathogènes	172
Tableau 28: Concentration minimale inhibitrice CMI ($\mu\text{g/mL}$) d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates pour les souches bactériennes pathogènes.....	173
Tableau 29: Activité antiproliférative des dérivés d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates	182

Liste d'abréviations

- A** ADN : Acide désoxyribonucléique
- B** BCR-ABL : Breakpoint Cluster Region-Abelson
- C** CDCl₃: Chloroforme deutérié
- CI₅₀ : Concentration inhibitrice de 50 % de la prolifération
- CA : Candida albicans
- D** d : Doublet
- δ : Déplacement chimique
- DCM : Dichlorométhane
- dd : Doublet dédoublé
- DEPT: Renforcement sans distorsion par transfert de polarisation
- DFT: Density Functional Theory
- DMF: Diméthylformamide
- DMSO-d₆: Diméthylsulfoxyde deutérié
- E** Et : Ethyle
- G** G : Gauss Multiplet
- g-HMBC : gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples
- g-HSQC : gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique
- H** Hz :Hertz
- J** J :Constante de couplage
- KCA : Kinase Cycline Activant
- L** LMC : Leucémie Myéloïde Congénitale
- M** Me : Méthyle
- MHz : Mégahertz
- MM : Masse molaire
- mg: milligramme
- μM: micromole
- MPF: Maturation Promoting Factor
- O** ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

P Pd/C : Palladium sur charbon

PEG600 : Polyéthylène glycol 600

PF : Point de fusion

Ppm : Partie par million

Pr : Propyle

Q q:Quadruplet

R Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RSE : Résonance de Spin Electronique

Rx: Rayons X

S s: Singulet

T t: triplet

t-BuOK: Tertiobutylate de potassium

THF: Tétrahydrofurane

TMS: Tétraméthylsilane

TTK : tyrosine thréonine kinase

TMV: Virus de la mosaïque du tabac

U UV: Ultra-Violet

V VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I

Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés phosphonates comportant le motif pyrone

I- Etude bibliographique sur les phosphonates à base de gamma-pyrones.	10
II- Etude de la Synthèse des dérivés de 2H-pyranyl phosphonates	17
II-1- Synthèse des phosphonates à base de gamma-pyrone.....	17
II-2- Synthèse des phosphonates à base de gamma-pyrone.....	20
II-3- Synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde par la cyclisation 2H-pyranyl phosphonates	21
III- Conclusion	25
Partie Expérimentale.....	26

Chapitre II

Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates par cycloaddition 1,3-dipolaire entre 2H-pyranyl phosphonates et des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines

I- Etude bibliographique sur la cycloaddition 1,3-dipolaire des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines	35
I-1- Réactions des hétérocycles avec les halogénures hydrazonoyle.....	36
I-1-1- Réactions des halogénures d'hydrazonoyle avec les dérivés de l'imidazole....	36
I-1-2- Réactions des halogénures d'hydrazonoyle avec les dérivés de la pyrazole	41
I-1-3- Réactions des halogénures d'hydrazonoyle avec les dérivés de la triazole.....	44
II- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxyl-ates par cycloaddition 1,3 dipolaire entre 2H-pyranyl phosphonates et N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines	47
II-1- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates	47
II-2- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates	53
III- Conclusion	57

Partie expérimentale	58
----------------------------	----

Chapitre III

Synthèse et étude cristallographique, analyse de surface Hirshfeld et étude DFT des nouveaux dérivés α -amino-1H indazolyl-phosphonates

I- Etude Bibliographique sur la synthèse des α-amino-1H Indazolyl-phosphonates.	79
I-1- Etude bibliographique sur les réactions d'alkylation de l'indazole.....	81
I-2- Rappels bibliographiques sur la réduction des nitrohétérocycles.....	88
I-3- Rappel bibliographique sur la synthèse des α -aminophosphonates.....	91
II- Etude de la réaction de synthèse des α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates via la réduction de 7-nitroindazole	95
II-1- Synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates.....	95
II-2- Etude cristallographique, analyse de surface Hirshfeld et études DFT du α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates	102
II-2-1- Collecte de données par rayons X sur cristal	102
II-2-2- Surface de Hirshfeld et empreintes digitales en 2D.	102
II-2-3- Calculs chimiques quantiques	103
II-2-4- Structure cristalline de 3a-e.....	104
II-2-5- Analyse de surface Hirshfeld	113
II-2-6- Orbitales moléculaires frontières (FMOs).....	117
II-2-7- Propriétés moléculaires	119
II-2-7-1- Analyse de la population Mulliken	119
II-2-7-2- Potentiel électrostatique moléculaire	121
III- Etude de la réaction de la synthèse des α-amino-1H indazol-5-yl et α-amino-1H indazol-6-yl phosphonates via la réduction des 5-nitro et 6-nitroindazoles alkylés.	123
III-1- Synthèse des 3-chloro-nitroindazoles.....	123
III-1- Réaction d'alkylation des 3-chloro-5-nitro et 6-nitroindazoles.....	123
III-2- Préparation de : α -amino-1H indazol-5-yl et α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés.....	125

IV- Conclusion	132
Partie expérimentale	133

Chapitre IV

Evaluation pharmacologique des oxadiazophospholes-5-carboxylates et des α -amino-1H indazolyl-phosphonates

I- Tests antibactériens des oxadiazophospholes-5-carboxylates et des α-amino-1H Indazolyl-phosphonates	153
I-1- Etude bibliographique sur les antibiotiques et la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	155
I-1-1- Les antibiotiques	155
I-1-2- Les antibiotiques naturels et synthétiques.....	155
I-1-3- Les cibles bactériennes des antibiotiques.....	157
I-1-4- La résistance aux antibiotiques	159
I-1-4-1- La résistance naturelle	159
I-1-4-2- La résistance acquise	159
I-2- Evaluation antibactérienne des oxadiazophospholes-5-carboxylates et des α -amino-1H Indazolyl-phosphonates.....	160
I-2-1- Préparation des souches et dilution des molécules à tester.....	163
I-2-2- Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque	164
I-2-3- Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....	170
II- Tests anticancéreux des dérivés des α-amino-1H Indazolyl-phosphonates.	175
II-1- Etude bibliographique sur les tests anticancéreux des dérivés d'indazole.....	175
II-2- Evaluation anti-tumorale d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates.....	180
III- Conclusion	184
Conclusion générale et perspectives	185

Introduction générale

Introduction générale

La chimie des composés hétérocycliques est l'une des branches les plus complexes et les plus intéressantes de la chimie organique, d'un intérêt égal pour ses implications théoriques, pour la diversité de ses procédés de synthèse et pour l'importance physiologique et industrielle des hétérocycles. Parmi ces hétérocycles, nous trouvons des substances contenant du phosphore soit sous forme de groupes fonctionnels phosphonate ou phosphinate, ou bien du phosphore faisant partie du cycle. Ces molécules présentent plusieurs propriétés notamment des propriétés pharmacologiques très importantes (**figure 1**).

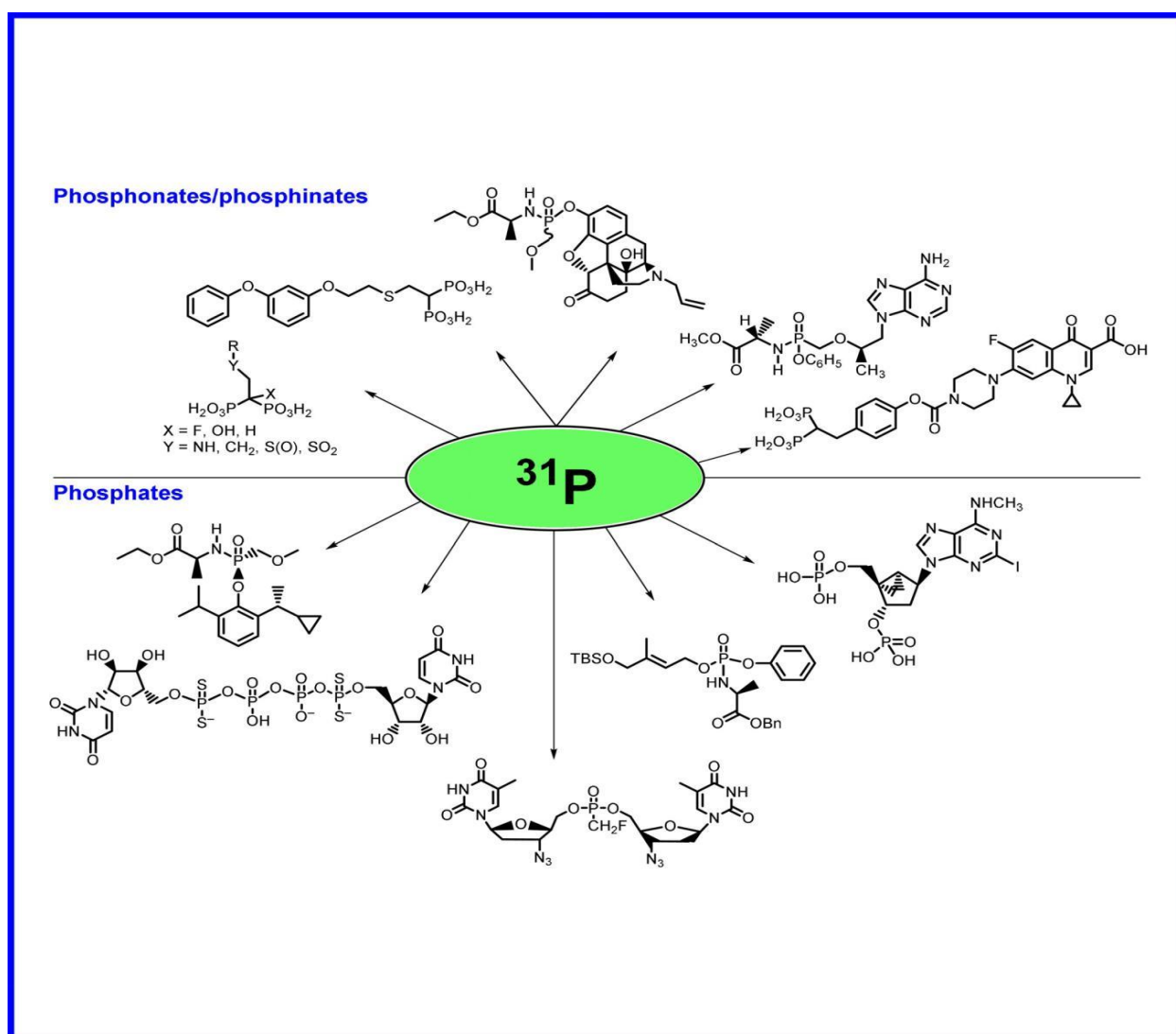


Figure 1: Composés hétérocycliques contenant l'atome de phosphore

Le phosphore a été découvert par l'alchimiste allemand Hennig Brandt, peut-être en 1669. Le phosphore n'est pas présent à l'état élémentaire dans la nature, mais sous sa forme oxydée, le phosphate. L'utilisation du phosphore en chimie médicinale ne se limite pas aux composés portant une liaison carbone-phosphore, c'est-à-dire les dérivés organophosphorés bien connus, mais aussi bien que dans une moindre mesure aux médicaments contenant du phosphore dans lesquels cet élément se trouve sous forme d'ester de phosphate ou même de di- et tri-phosphates, dans le cas des nucléotides. La première classe se réfère à ceux qui ont un groupe phosphoryle (P=O) comme les phosphonates $RPO(OR')_2$, les phosphinates ($RR'PO(OR'')$) et les oxydes de phosphine (OPR_3), tandis que le second groupe peut être trouvé sous forme de phosphates libres ou masqués en tant que promédicaments. Dans ce sens, le phosphore présente généralement des états d'oxydation +III et +V.

Les molécules contenant du phosphore sont également pertinentes du point de vue de la chimie organique synthétique en tant qu'intermédiaires pour accéder à diverses cibles moléculaires. Naturellement, la synthèse de ces composés constitue un domaine de recherche actif, et il existe une pléthore de méthodes synthétiques pour accéder à une variété de composés organophosphorés^{1,3}. Cependant, dans la plupart des cas, les approches synthétiques ne sont pas simples, ou selon la nature de la molécule cible, de nouvelles méthodes synthétiques pour les dérivés du phosphore sont nécessaires ; par conséquent, la chimie du phosphore est encore au stade du développement.

La pertinence des composés contenant du phosphore est évidente si l'on jette un coup d'œil sur les composés **1** à **4**, qui ont un faible poids moléculaire et des structures chimiques simples. Par exemple, la fosfomycine (**1**) est un antibiotique à large spectre utilisé en clinique, le glyphosate (**2**) et le bilanafos (initialement appelé bialaphos, **3**) qui ont été isolés de *Streptomyces viridochromogenes*, sont largement utilisés comme herbicides. Le glufosinate, qui est un herbicide universel non sélectif, est en fait un mélange racémique de phosphinothricine (**4**). Cet énantiomère est un métabolite de l'herbicide bilanafos⁴, qui est responsable de l'activité biologique (**figure 2**).

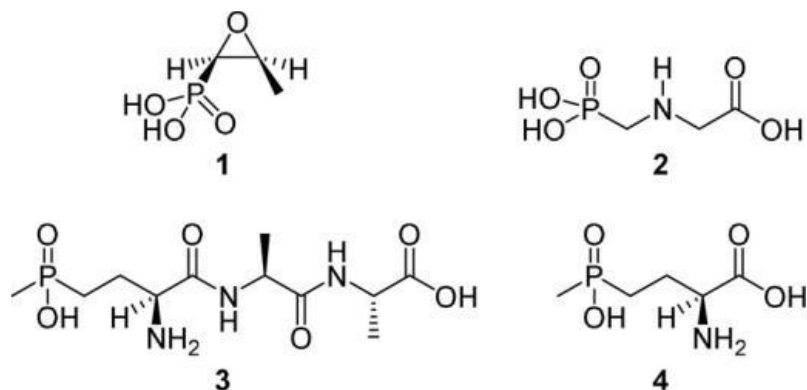
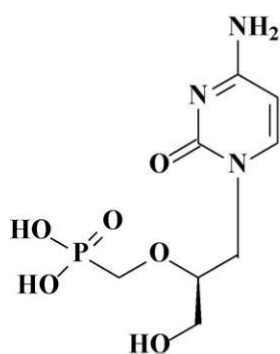


Figure 2: Structures de molécules simples d'importance pharmacologique qui ont des atomes de phosphore liés au carbone

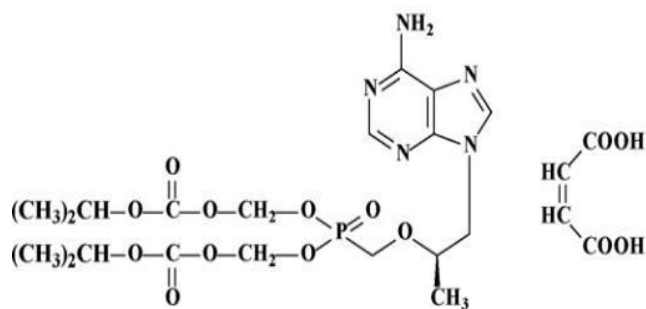
Dans ce contexte les phosphonates font partie de ces précurseurs bioactifs importants. Il joue un rôle clé dans le développement de nouvelles structures biologiquement actives. Les travaux de recherche sur les phosphonates se sont largement multipliés, aussi bien à travers des études purement chimiques sur leurs synthèses et leurs réactivités que sur leur intérêt pharmacologique^{5, 9}. Il existe actuellement un grand nombre de médicaments synthétisés à base des phosphonates et utilisés dans le traitement de différentes maladies comme le cancer et le SIDA^{10,11}. Parmi ces médicaments on cite à titre d'exemple le Vistide (Cidofovir) (**figure 3**) ou le Viread® (**figure 4**), combiné avec le Truvada®^{12,13}, est utilisé dans le traitement d'infection causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).



HPMPC
Cidofovir



Figure 3: (S)-1-(3-Hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl) cytosine (HPMPC, cidofovir, Vistide®)



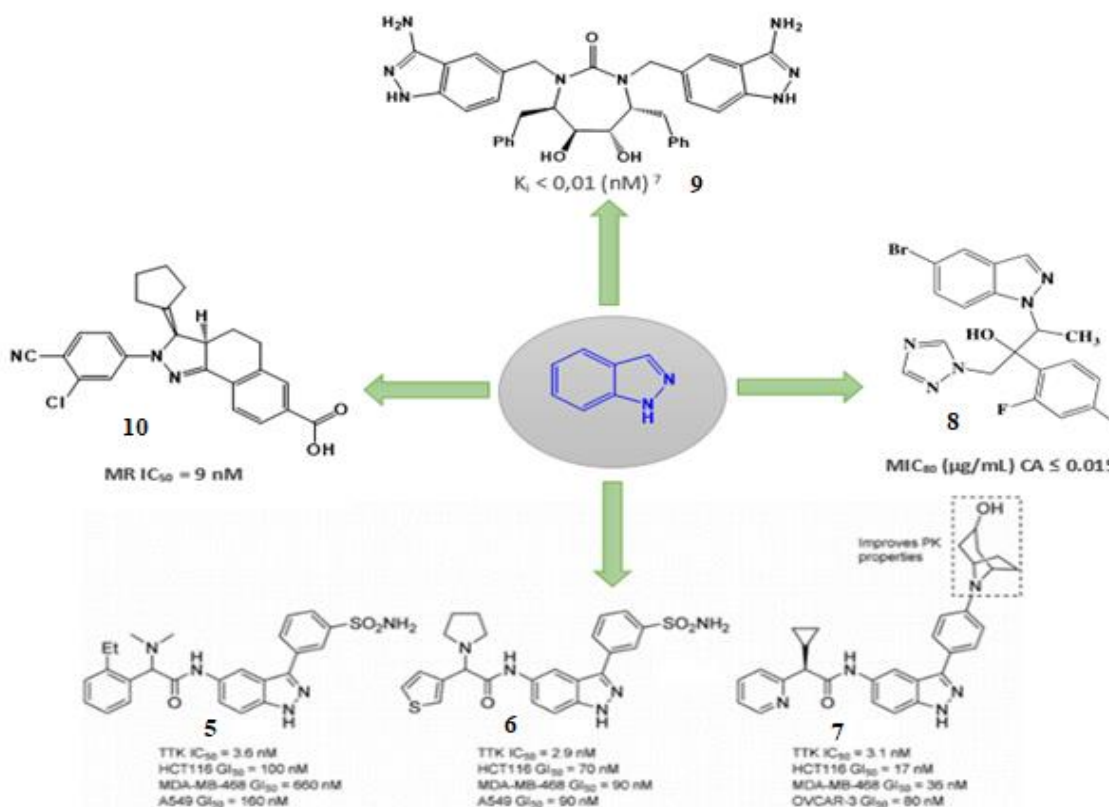
Fumarate sel de bis (isopropoxyloxy-carbonyloxy-méthyle) ester de (R)-9-(2-phosphonylméthoxypropyl)adénine bis(POC)-PMPA

Viread®



Figure 4: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread®)

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité humaine dans le monde ; c'est pourquoi des efforts intensifs ont été déployés pour rechercher de nouveaux médicaments actifs ayant une meilleure efficacité anticancéreuse. Les dérivés contenant de l'indazole sont dotés d'un large éventail de propriétés biologiques, notamment des activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti-VIH, antihypertensives et anticancéreuses^{14, 16}. Au cours des dernières années, le développement des médicaments anticancéreux a donné lieu à une gamme de dérivés de l'indazole, dont certains présentent une activité exceptionnelle contre divers types de tumeurs¹⁷ (Figure 5).



thréonine kinase (TTK), Antifongique (37), Anti-VIH (38) et Antihypertensif (39).

Par ailleurs, les hétérocycles contenant du gamma-pyrone constituent une classe unique en raison de leurs caractéristiques structurales inhabituelles et de leurs importantes propriétés biologiques. À titre d'exemple **Les chroman-4-ones (2,3-dihydro-1-benzopyran-4-one)** et **les chromones (4H-1-benzopyran-4-one)**, en tant que composés omniprésents dans la nature, sont au cœur de plusieurs composés qui durcissent naturellement et pourraient être classés en **flavonoïdes, benzylidène-4-chromanones et chromones fusionnées** comme les **xanthonés**.

Les composés naturels basés sur ces structures présentent un large éventail de propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment des propriétés antibactériennes, anticancéreuses, antivirales et anti-alzheimer (MTDL)¹⁸ (**figure 6**)

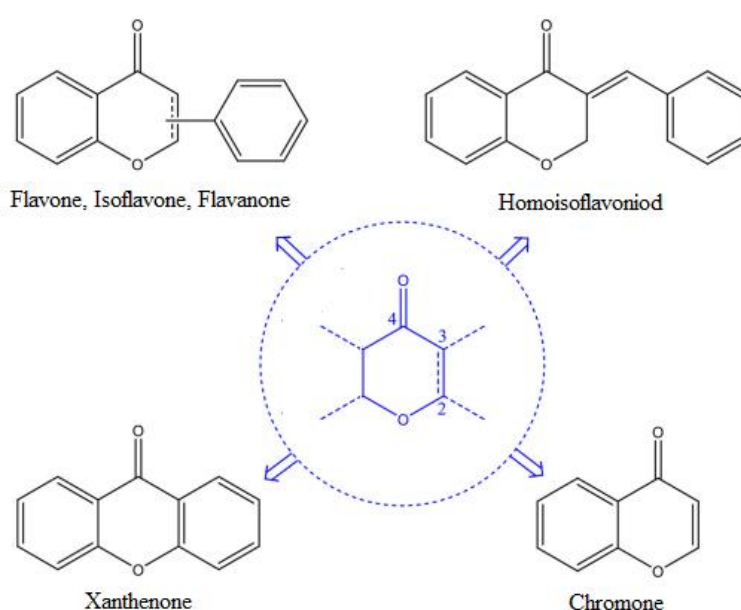
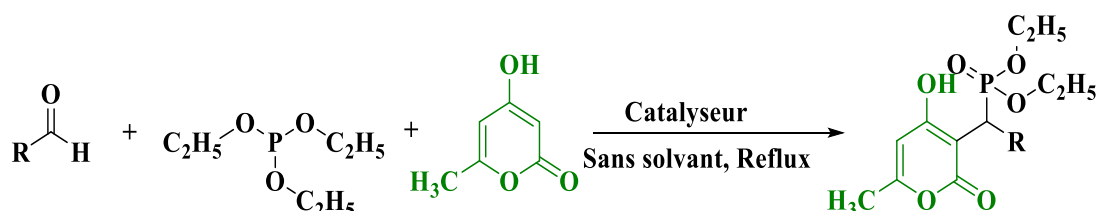


Figure 6: Hétérocycles contenant gamma-pyrone comme ligands à cibles multiples dirigés (MTDL)

Notre sujet de recherche se situe dans ce contexte, et est centré sur la préparation et étude biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques comportant un groupement phosphonate associé à un motif indazole ou gamma-pyrone. Le travail proposé dans cette thèse sera divisé en quatre chapitres précédés chacun d'une étude bibliographique.

Dans le premier chapitre, nous développerons une nouvelle voie de synthèse des 2H-pyranil phosphonates. Cette voie de synthèse est basée sur la réaction de condensation à trois composantes en l'occurrence des arylaldéhydes diversement substitués, une γ -pyrone et le phosphite de triéthyle en présence d'un catalyseur (**schéma 1**).



- | | |
|--|--|
| a R = 4-ClC ₆ H ₄ | e R = 4-FC ₆ H ₄ |
| b R = 3-BrC ₆ H ₄ | f R = 2-furyl |
| c R = 4-MeC ₆ H ₄ | g R = C ₆ H ₅ |
| d R = 4-MeOC ₆ H ₄ | h R = 3-MeOC ₆ H ₄ |

Schéma 1: Synthèse des 2H-pyranil phosphonates à partir de gamma-pyrone.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques via la réaction de la cycloaddition 1,3 dipolaire entre dipolarophiles : 2H-pyranil phosphonates précédemment synthétisés et des dipôles : N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines. Ces réactions ont été effectuées en milieu basique et dans différents solvants (**schéma 2**).

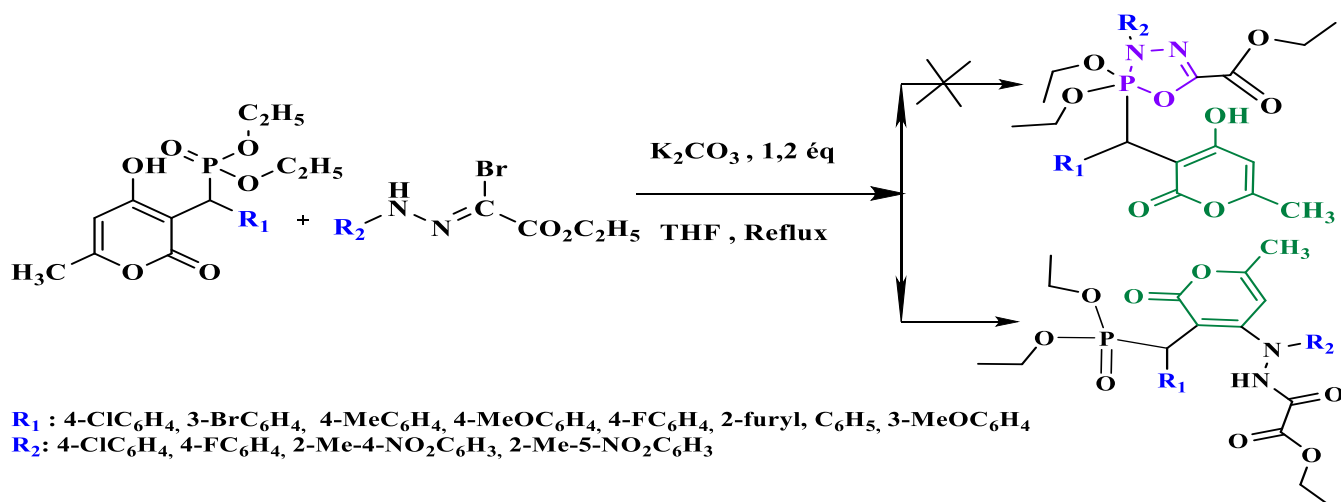
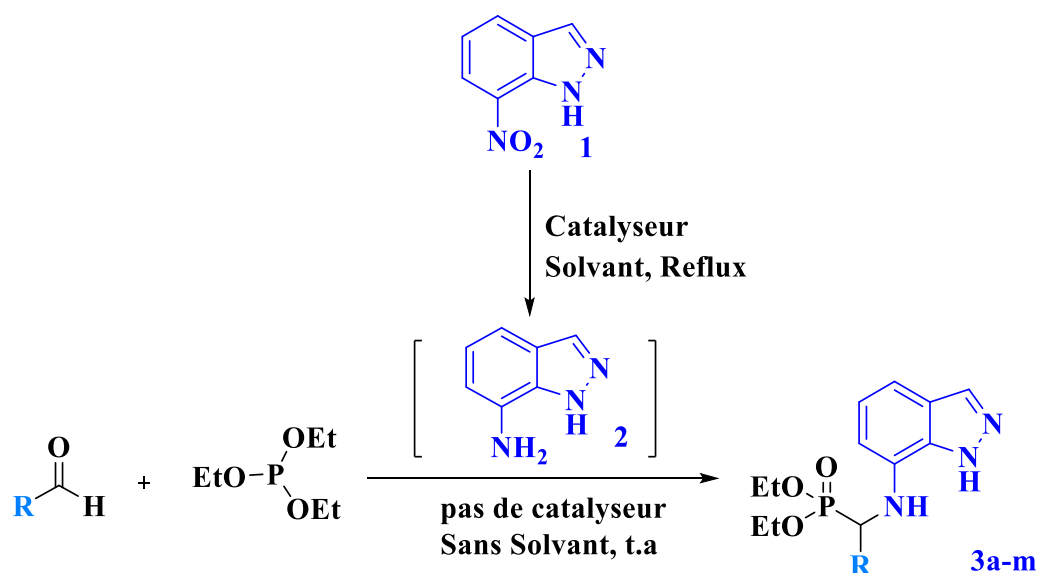


Schéma 2: Synthèse des dérivés d'oxadiazophospholes-5-Carboxylates (1-32)

Dans le troisième chapitre, nous présenterons la préparation et l'étude physico-chimique des α -amino-1H Indazolyl-phosphonates via la réaction de réduction des 7-nitroindazoles suivi de la condensation sur le phosphite de triéthyle. Cette stratégie ouvre l'accès à l'obtention de nouveaux dérivés indazolyl-phosphonates.

Une étude particulière a été réalisée sur la réduction des dérivés 7-nitroindazoles, à travers l'utilisation de l'indium (**In**) ou le chlorure d'étain anhydre (**SnCl₂**) comme catalyseur et ceci dans divers solvants.



R : 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-furyl, C₆H₅, 3-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, C₃H₇, C₆H₅CH₂, Styryl.

Schéma 3: Synthèse d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates à partir de différents aldéhydes et phosphite de triéthyle (**3a-m**)

Le quatrième chapitre fera l'objet d'une évaluation pharmacologique des nouveaux dérivés d'indazolyl-phosphonates polysubstitués en tant qu'agents antibactériens ou anticancéreux. Nous montrerons que, d'une part, les indazoles fonctionnalisés à différentes positions possèdent des activités antibactériennes ou cytotoxiques intéressantes. Cependant, ces concentrations inhibitrices de la plupart des molécules demeurent moyennement faibles (**figure 7**).

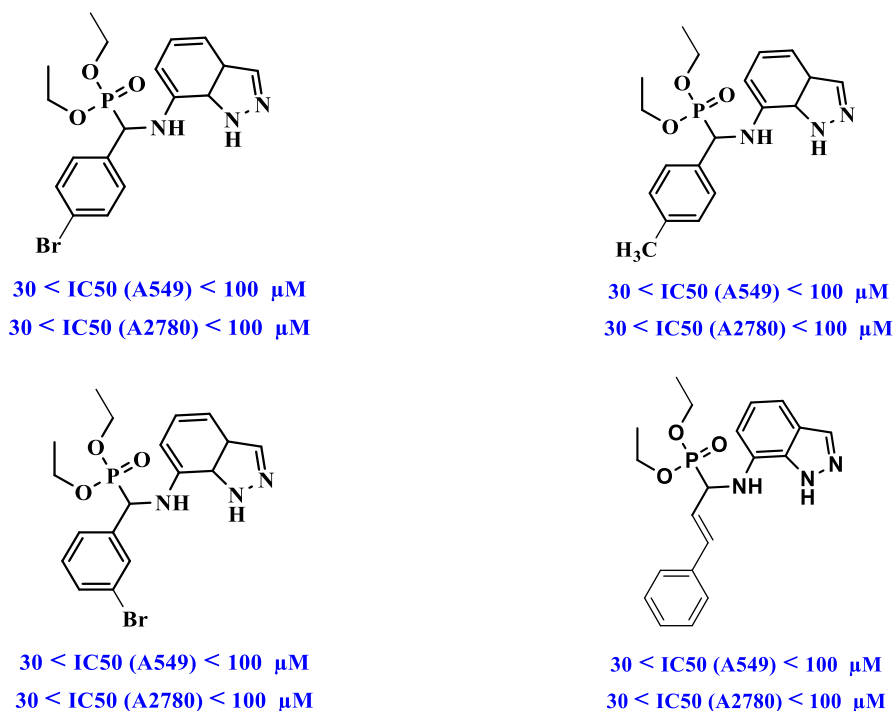


Figure 7: Molécules hétérocycliques comportant le motif indazolique en tant qu'agents anticancéreux contre les cellules tumorales **A549** (Cancer du poumon) et **A2780** (Cancer de l'ovaire)

D'autre part, nous avons examiné l'activité anti bactérienne d'oxadiazophospholes-5-carboxylates et des **α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates** sur sept souches bactériennes à savoir le *Staphylococcus aureus*, **Bêtalactamases à spectre élargi (BLSE)**, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.* En se basant sur deux méthodes : la méthode des antibiogrammes et la méthode de détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les valeurs CMI de certaines molécules testées restent, cependant, faibles.

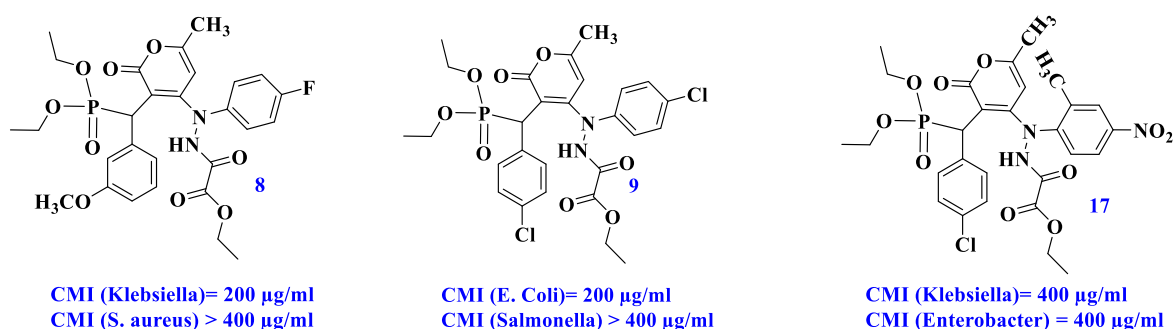


Figure 8: Molécules des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazoneyl)-2-oxoacétates en tant qu'agents antibactériens contre les souches bactériennes (*S. aureus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.*)

-
- 1) C. A. Bange, R. Waterman, [Chem. Eur. J.](#) 2016, 22, 12598 – 12605.
 - 2) C. S. Demmer, N. Krosggaard-Larsen, L. Bunch, [Chem. Rev.](#) 2011, 111, 7981 – 8006.
 - 3) J. Montchamp, [Acc. Chem. Res.](#) 2014, 47, 77 – 87.
 - 4) I. UjvQry in Hayes' [Handbook of Pesticide Toxicology](#), , (Ed: R. V. Krieger), Academic Press, Cambridge, 2010, Chapter 3.
 - 5) T. Kiss, I. Lazar, V.P. Kukhar, H. R. Hudson, [John Wiley & Sons Ltd.](#), 2000.
 - 6) G.S. Reddy, K.U.M. Rao, C.S. Sundar, S.S. Sudha, B. Haritha, S. Swapna, C.S. Reddy. [Arabian Journal of Chemistry](#) 7 (2014) 833–838.
 - 7) Y. Qin, R. Xing, S. Liu, H. Yu, K. Li, L. Hu, P. Li. [International Journal of Biological Macromolecules](#) 63 (2014) 83–91.
 - 8) A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, , [International Journal of Scientific & Engineering Research](#) 6 (2015) 1622 - 1627.
 - 9) J.P. Bilezikian. [Am J Med.](#) 122 (2009) 14 - 21.
 - 10) H. Fleisch. [Recent Results Cancer Res](#) 116 (1989) 1–28.
 - 11) E. De Clercq. [Biochemical pharmacology](#) 773 2007) 911–922.
 - 12) J. Iwamoto, T. Takeda, Y. Sato, [Curr Med Res Opin.](#) 22 (2006) 919 - 928.
 - 13) E. De Clercq, T. Sakuma, M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini, I. Rosenberg, A. Holý, [Antivir Res](#) 8 (1987) 261–272.
 - 14) Meyers, MJ Arhancet, GB ; Hockerman, SL, Chen, XY , Long, SA , Mahoney, MW, Rico, JR , Garland, DJ, Blinn, JR , Collins, JT , Yang, ST , Huang, HC , McGee, KF , Wendling, JM , Dietz, JD, Payne, MA, Homer, BL, Heron, MI, Reitz, DB, Hu, XA, [J. Med. Chem.](#) 2010.
 - 15) Park J.S, Yu K. A , Kang, T.H, Kim S. H , Suh Y.G, [Bioorg. Med. Chem. Lett.](#) 2007;
 - 16) Rodgers, J. D, Johnson B.L, Wang H, Erickson-Viitanen S, Klabe R. M , Bachelier L , Cordova B. C, Chang, C. H, [Bioorg. Med. Chem. Lett.](#) 1998
 - 17) J. Dong, Q. Zhang, Z. Wang, G. Huang, S. Li. [ChemMedChem](#), vol 13, Issue 2018,1490-1507.
 - 18) L. Jalili-Baleh, E. Babaei, S. Abdpour, SNA. Bukhari, A. Foroumadi, M. Sharifzadeh, M. Abdollahi, M. Khoobi. [Eur. J. Med. Chem.](#), 152 (2018) 570-589.

Chapitre I
**Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés
phosphonates comportant le motif pyrone**

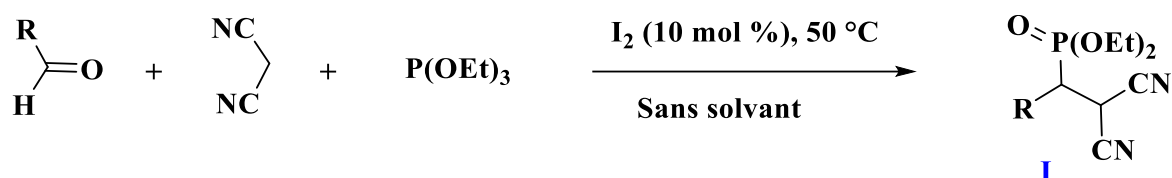
I- Etude bibliographique sur les phosphonates à base de gamma-pyrones

Introduction

Dans les composés organophosphorés, la synthèse des phosphonates a suscité une attention remarquable de la part des chimistes organiques en raison des activités biologiques et des applications des phosphonates comme inhibiteurs d'enzymes¹, antibiotiques². L'approche synthétique la plus polyvalente et la plus puissante pour la synthèse des phosphonates est la formation directe de liaisons phosphore-carbone. Parmi les outils de formation de liaisons P-C, l'addition de phospho-Michael est connue comme étant la voie la plus importante³. La synthèse des phosphonates par cette méthode est couramment favorisée par les acides de Lewis, les métaux de transition, les bases, le rayonnement micro-ondes. Même si la synthèse des phosphonates pouvait être effectuée par ces méthodes, elles souffrent d'un ou plusieurs des inconvénients suivants, tels que le temps de réaction, conditions de réaction drastiques et utilisation d'un catalyseur coûteux. Parfois, Selon la nature du catalyseur, un travail fastidieux est nécessaire. De plus, ces méthodes procèdent par une réaction en deux étapes dans laquelle P-C et C-C se lie. Par ailleurs, une recherche bibliographique a révélé que seuls quelques articles ont été publiés en vue de la synthèse in situ des phosphonates⁴.

Ces dernières années, parmi les catalyseurs utilisés, l'iode moléculaire est devenu un puissant catalyseur pour diverses transformations organiques. L'utilisation de l'iode est intéressante en chimie organique, car l'iode est un acide de Lewis doux, bon marché, facilement disponible, moins toxique que les autres produits et stable à l'humidité. La plupart des réactions catalysées par l'iode sont associées à des conditions douces, à des stéréo- et régiosélectivités plus importantes, à des temps de réaction courts et à la simplicité de leur fonctionnement. Dans ce contexte nous développerons une nouvelle voie de synthèse des phosphonates à base de gamma-pyrone par la formation de liaisons P-C. Ces réactions sont catalysées par l'iode moléculaire et en absence de solvant.

Dans un premier temps, la synthèse des β -phosphonomalonates a été largement étudiée. S. Sobhani and R. Jahanshahi⁵ ont décrit la réaction du benzaldéhyde, du malononitrile et du phosphite de triéthyle dans la présence de différentes quantités d'iode et à différentes températures ont été étudiées.



R= aryl, hétéroaryl

Schéma 4: Synthèse des β -phosphonomalonates à partir des aldéhydes, malononitrile et phosphite de triéthyle

Comme le montre le **tableau 1**, l'étude de ces réactions à 5, 10, et 15 mol% d'iode, à température ambiante et en absence de solvant, indique que les meilleurs résultats sont obtenus à 10 mole % d'iode (**entrée 2**). L'augmentation de la température de réaction (50 °C) en utilisant 10 mole % d'iode a permis de réduire significativement le temps de réaction et a fourni un excellent rendement en produit (**entrée 4**). Une réaction similaire, en absence de catalyseur et à 50 °C, a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement moyen mais un long temps de réaction (**entrée 5**). Dans les mêmes conditions de température (50 °C), de catalyseur (10 mole % d'iode) et sans solvant (**entrée 4**) ou avec différents solvants (**entrée 6-9**), les auteurs ont obtenu la meilleur transformation en produit dans les conditions sans solvant.

1) (a) Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1652–1661; (b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5587–5590;

2) (a) Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1984, 2845–2853; (b) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 29–40.

3) (a) Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* 1979, 81–96; (b) Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M. I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 29–49; (c) Miller, R. C.; Bradley, J. S.; Hamilton, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5299–5303.

4) Ramachandran, G.; Karthikeyan, N. S.; Giridharan, P.; Sathiyarayanan, K. I. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 5343–5346.

5) Sobhani S. and Jahanshahi R. *Synth. Commun.* 2013, 43, 3247–3257.

Tableau 1: Réaction en **tandem Knoevenagel-phospha-Michael** du benzaldéhyde, du malononitrile et du phosphite de triéthyle à différentes conditions opératoires

Entrée	I ₂ (mol%)	T (°c)	Solvant	Temps (h)	Rendement (%)	
					Produit I	
1	5	TA	-	24	42	
2	10	TA	-	24	65	
3	15	TA	-	24	35	
4	10	50	-	2	90	
5	0	50	-	24	48	
6	10	50	n-Hexane	6	71	
7	10	50	CH ₃ CN	3	72	
8	10	50	Toluène	4	63	
9	10	50	CH ₂ Cl ₂	4	71	

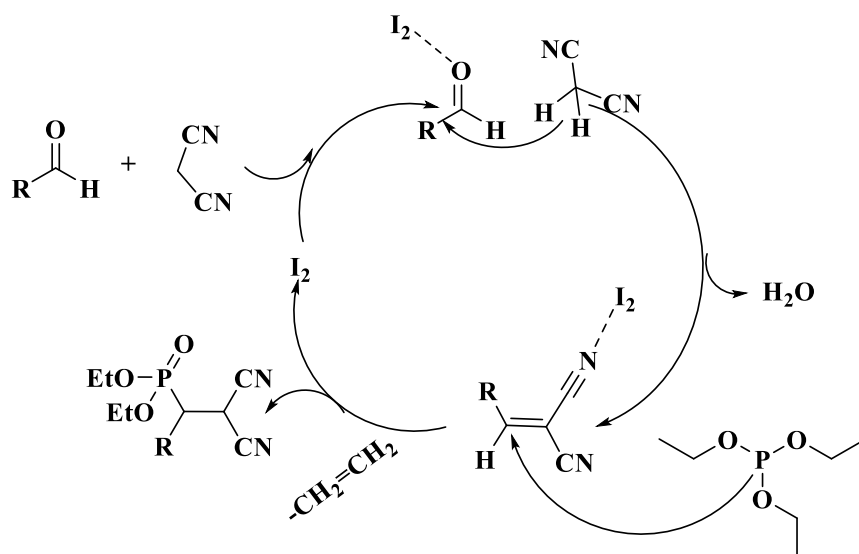


Schéma 5: Mécanisme suggéré pour la réaction en une seule étape (one pot) des aldéhydes, du malono-nitrile et du phosphite de triéthyle

Les mêmes auteurs Sara Sobhani et al⁶, ont étudié la réaction de différents aldéhydes avec le malononitrile et le phosphite de triéthyle en utilisant du **NPS- γ -Fe₂O₃** comme catalyseur hétérogène recyclable pour la synthèse du phosphonomalonate **II** (entrée 1). Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 2 (schéma 6, tableau 2). Comme le montre le **tableau 2**, la réaction catalytique en une seule étape du 4-chlorobenzaldéhyde et du malononitrile s'est bien déroulée avec des phosphites de trialkyle tels que le phosphite de triéthyle/triméthyle/tri-iso-propyle (entrées 1-3). Ces résultats montrent que les rendements et le temps de réaction sont relativement indépendants du composé phosphoré. En plus du malononitrile, d'autres accepteurs de Michael générés in situ ont également été examinés pour effectuer la réaction avec le phosphite de triéthyle (entrées 4-6). Les résultats ont montré que la réaction impliquant l'acétate de cyanoéthyle fonctionnait bien et que le produit souhaité était obtenu avec un rendement de 75%. Toutefois, aucun produit n'a été obtenu lorsque le malonate de diéthyle ou le nitrométhane ont été utilisés dans cette réaction en un seul pot dans les mêmes conditions.

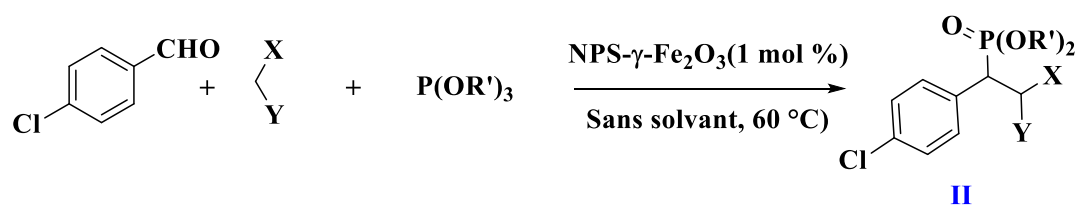


Schéma 6: Synthèse en une seule étape de phosphonomalonates à partir de différents accepteurs de Michael et phosphites de trialkyle catalysés par NPS- γ -Fe₂O₃

Tableau 2: Synthèse en un seul pot de phosphonomalonates à partir de différents accepteurs de Michael générés in situ et de phosphites de trialkyle catalysés par nano n-propylsulfonate-Fe₂O₃ (NPS- γ -Fe₂O₃)

Entrée	R	X	Y	Temps (h)	Rendement (%)
Produit II					
1	Et	CN	CN	0.5	88
2	Me	CN	CN	2	85
3	Iso-Pr	CN	CN	3	80
4	Et	CN	CO ₂ Et	8	75
5	Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	24	-
6	Et	H	NO ₂	24	0

Afin de montrer le comportement catalytique unique du NPS- γ -Fe₂O₃ dans ces réactions, Sara Sobhani et al⁶ ont effectué la réaction de benzaldéhyde, de malononitrile et de phosphite de triéthyle en présence à chaque fois d'une quantité catalytique des catalyseurs suivants : HClO₄-SiO₂, AP-SiO₂, H₃PMO₁₂O₄₀ ou de stéarate de sodium (**tableau 3**). Comme il en ressort, le NPS- γ -Fe₂O₃ paraît être le catalyseur le plus efficace à cet effet, conduisant ainsi à la formation de β -phosphonomalonate (**II**) avec un bon rendement.

Tableau 3: Comparaison de l'efficacité catalytique de nano n-propylsulfonate-Fe₂O₃ (NPS- γ -Fe₂O₃) avec certains catalyseurs

Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Rendement (%) produit II
1	NPS- γ -Fe ₂ O ₃	1	90
2	HClO ₄ -SiO ₂	1	30
3	AP-SiO ₂ *	1	42
4	H ₃ PMO ₁₂ O ₄₀	1	35
5	Stéarate de Sodium	1	51

* Gel de silice 3-aminopropylé (AP-SiO₂)

6) Sobhani, S. Pakdin Parizi, Z. Razavi, N. *Appl Catal A-Gen*, 2011, 162–166.

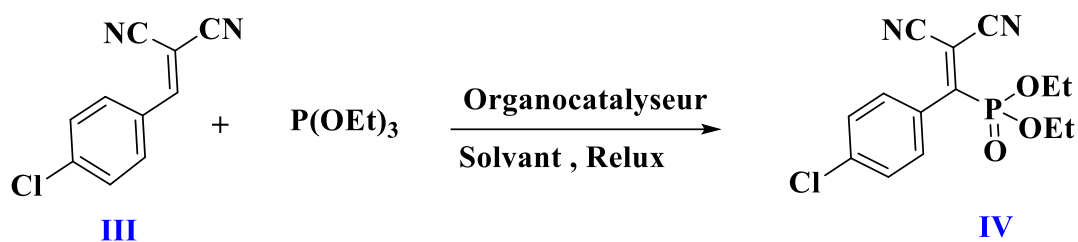
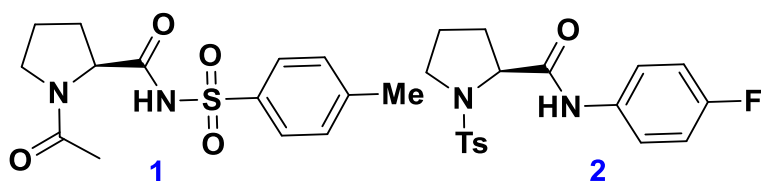


Schéma 7: Synthèse des β-phosphonmalonates à partir d'addition phospha-Michael de phosphites de trialkyle aux malonates d'alkylidène



Les organocatalyseurs à base de L-proline

Dans un même contexte, P.B. Thorat et coll.⁷, afin de préparer des phosphonates, se sont orientés vers l'utilisation d'organocatalyseurs; à cet effet, ils ont étudié la synthèse des β-phosphonmalonates via l'addition phospha-Michael de phosphites de trialkyle aux malonates d'alkylidène. L'examen de la littérature montre que les conditions acides ne sont pas appropriées pour l'addition phospha-Michael, la réaction aboutit d'un faible rendement en produit après un long temps de réaction⁸⁻¹¹ Cette observation a incité les auteurs à examiner la faisabilité de la synthèse de β-phosphonmalonates par addition phospha-Michael de phosphite de triéthyle sur des α, β- malonates insaturés en présence de catalyseurs organiques. Sur la base du succès de leurs précédents résultats¹² sur l'organocatalyse par liaison hydrogène par des composés neutres de pyrrolidine chirale et en intensifiant nos recherches en organocatalyse, ils ont cherché à étudier la synthèse asymétrique des β-phosphonmalonates par ces organocatalyseurs à base de L-proline (**1** et **2**), exclusivement par l'interaction de liaison de l'hydrogène. Ils ont commencé par l'addition de phospha-Michael du phosphate de triéthyle au 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile **III** comme réaction modèle en présence de 10 % en moles des organocatalyseurs **1** et **2** dans divers solvants.

Tableau 4: Effet des solvants et de la charge catalytique sur la synthèse du 1-(4-chlorophényl)-2,2-dicyanoéthylphosphonate de diéthyle

Entrée	Catalyseur	solvant	Mol %	Temps (h)	Rendement (%) produit IV
1	1	Eau	10	36	54
2	2	Eau	10	36	52
3	1	Ethanol	10	12	68
4	2	Ethanol	10	17	61
5	1	Toluène	10	24	32
6	1	Chloroforme	10	26	29
7	1	Dichlorométhane	10	28	34
8	1	Ethanol	7.5	19	66
9	1	Ethanol	12	7	78
10	1	Ethanol	15	18	78
11	1	Ethanol	12	36	Nd
12	Pas de catalyseur	Ethanol	-	36	Nd

Nd: Non déterminé

- 7) Thorat, P. B. Goswami, S. V. Magar, R. L Bhusare, S. R. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 1109–1114.
 8) Shulyupin, M. O. Kazankova, M. A. and Beletskaya, I. P. *Org. Lett.*, 2002, **4**, 761.
 9) Xu,) Q. and L.B. Han, *Org. Lett.* 2006, 8, 10, 2099–2101.
 10) Janecki, T. Kedzia, J. and Wase, T. *Synthesis*, 2009 1227-1254.
 11) Kolla, S. R. and Lee, Y. R. *Tetrahedron*. 2012, **68**, 226.
 12) (a) Thorat P B, Goswami S V, Khade B C and Bhusare, S. R. *Tetrahedron Asymmetry*, 2012, **23** 1320;
 (b) Thorat, P. B. Goswami, S. V. Khade, B. C. and Bhusare, S. R. *Tetrahedron Lett.* 2012, **53** 6083.

II- Etude de la Synthèse des dérivés de 2H-pyranyl phosphonates

II-1- Synthèse des phosphonates à base de gamma-pyrone

En se basant sur les travaux de S. Sobhani, et R. Jahanshahi⁵ précédemment décrit, nous avons préparé les 2H-pyranyl phosphonates (**2a-h**) selon la méthode en **tandem Knoevenagel-phospha-Michael**, qui consiste à mélanger trois réactifs au même temps (**one pot**) en l'occurrence γ -pyrone, triéthyle phosphite et différentes aldéhydes en présence de I_2 comme catalyseur et dans un milieu ne contenant aucun solvant (**schéma 8**).

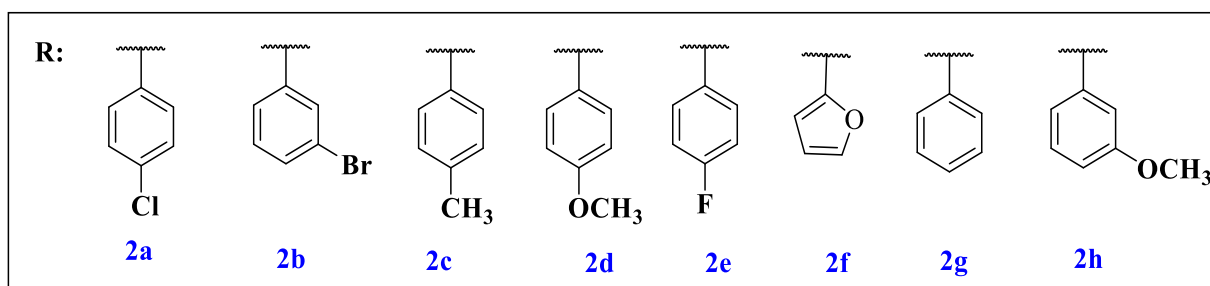
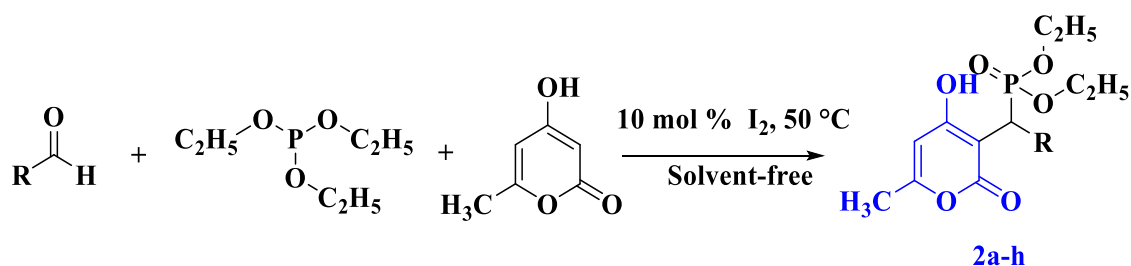
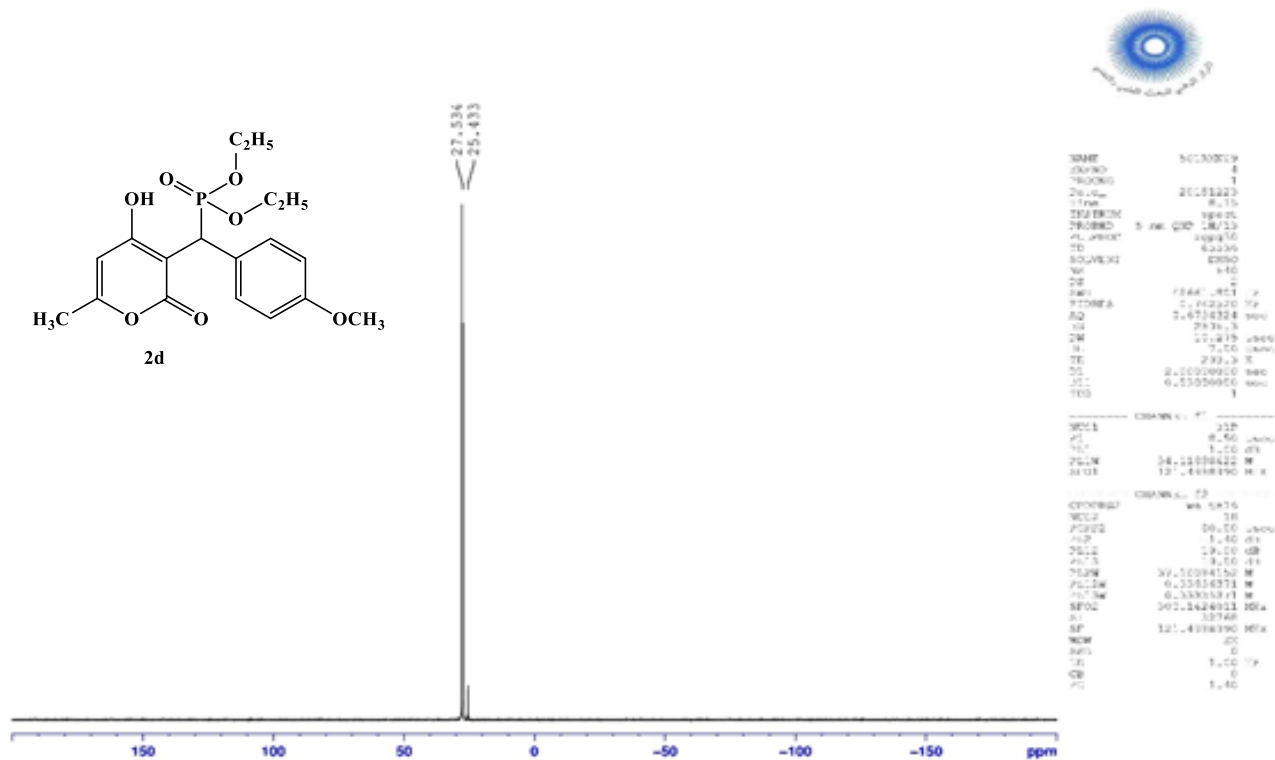
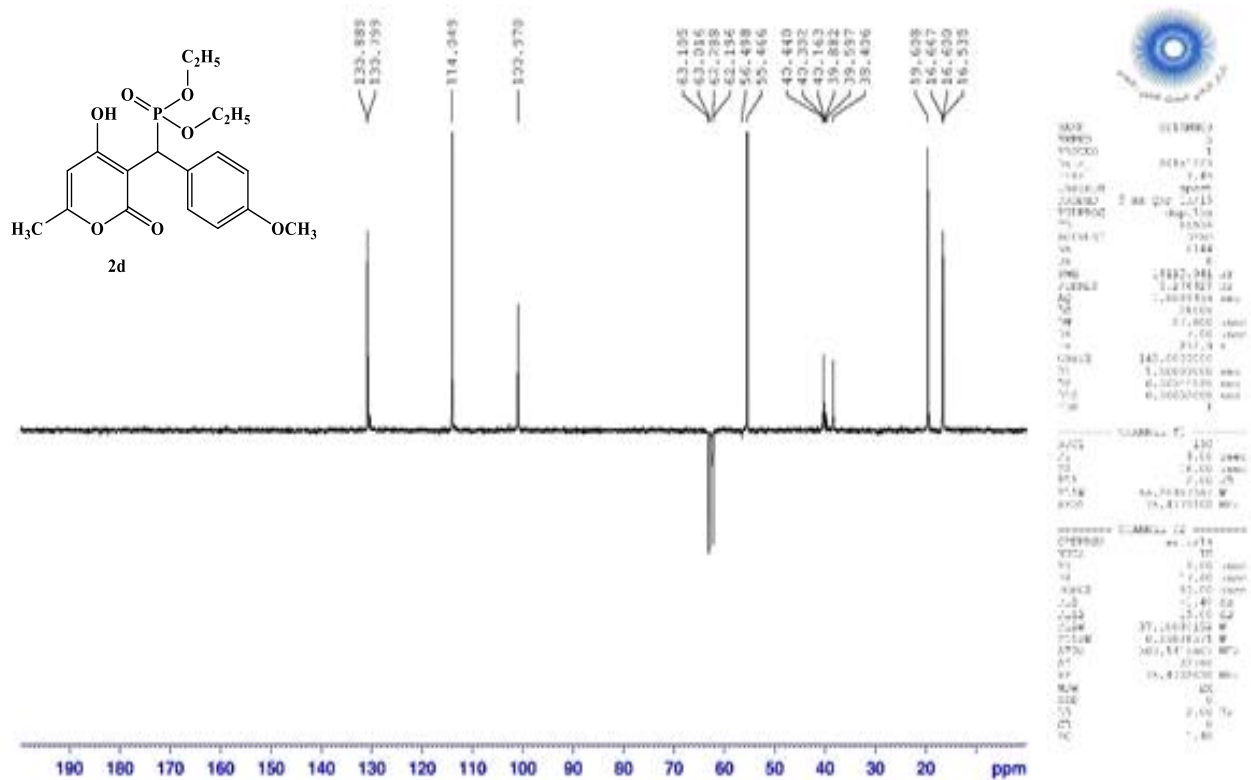


Schéma 8: Synthèse des 2H-pyranyl phosphonates à partir de gamma-pyrone, aldéhydes et le phosphite de triéthyle

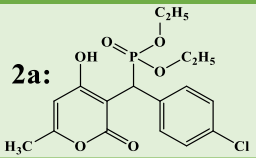
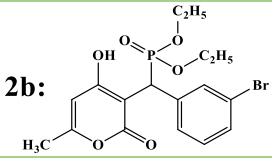
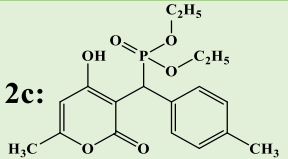
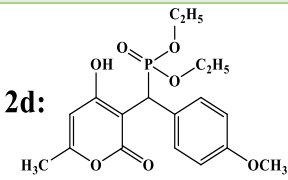
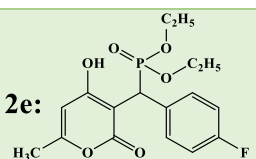
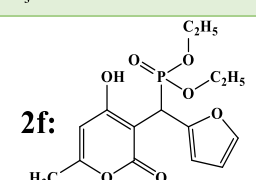
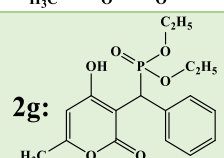
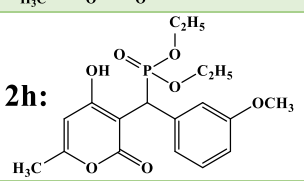
En plus des caractéristiques physico-chimiques, les structures des **2H-pyranyl phosphonates** ont été établies sur la base des données spectrales RMN 1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P et DEPT. Dans le spectre RMN 1H , on note en particulier, la présence d'un signal (12,05 ppm) dû au proton la fonction alcool du γ -pyrone; (6,33 ppm) correspondant au proton du groupe CH de γ -pyrone et en RMN ^{31}P , on observe un signal entre 25 -27 correspondant au phosphore. Nous rapportons dans les figures **9**, **10**, **11** et **12** un exemple de spectre RMN du composé 2H-pyranyl phosphonates **2d**.



II-2- Synthèse des phosphonates à base de gamma-pyrone.

Comme l'indique le tableau 5, la réaction catalytique en un seul pot des aldéhydes diversement substitués avec le γ -pyrone et le phosphite de triéthyle, a conduit aux produits souhaités avec de bons rendements respectifs de 77 à 87%.

Tableau 5: Synthèse en un seul pot des différents **2H-pyranil phosphonates** via la réaction tandem Knoevenagel-phospha-Michael catalysée par l'iode (**2a-h**)

Entrée	structure	Catalyseur 10 mol %	Temps (h)	Rendement (%)
1	 <p>2a:</p>	I ₂	8	77
2	 <p>2b:</p>	I ₂	7	85
3	 <p>2c:</p>	I ₂	7,5	79
4	 <p>2d:</p>	I ₂	8	81
5	 <p>2e:</p>	I ₂	7	78
6	 <p>2f:</p>	I ₂	6	86
7	 <p>2g:</p>	I ₂	6,5	81
8	 <p>2h:</p>	I ₂	7	87

Pour montrer l'efficacité catalytique de l'iode dans la synthèse en un seul pot des **2H-pyranyl phosphonates**, la réaction du 4-Chloro-benzaldéhyde, du γ -pyrone et du phosphite de triéthyle a été conduite en présence de quantités catalytiques d'oxydes métalliques tels que CuO, Sb₂O₃, HgO et CaO ; ainsi que du stéarate de sodium (**tableau 6**). Les résultats rapportés sur le **tableau 6** montrent bien que l'iode est le catalyseur le plus efficace pour cette transformation (**entrée 6**).

Tableau 6: Etude et Comparaison de l'efficacité catalytique de l'iode avec divers catalyseurs

Entrée	Catalyseur (%)	Temps (h)	Rendement (%)
1	Sodium stearate	36	25
2	MgO	36	28
3	CaO	32	35
4	Sb ₂ O ₃	24	43
5	CuO	24	48
6	I ₂	6	87

II-3- Synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde par la cyclisation 2H-pyranyl phosphonates

Dans ce travail nous avons cyclisé 2H-pyranyl phosphonates. Cette voie de synthèse nous a permis d'obtenir de nouvelles molécules hétérocycliques dérivées d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde qui peuvent éventuellement présenter des activités pharmacologiques. L'accès à ce type de structure a été effectué dans le Tétrahydrofurane en présence de K₂CO₃ comme base (**schéma 9**).

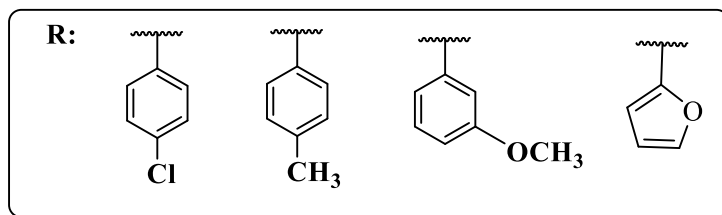
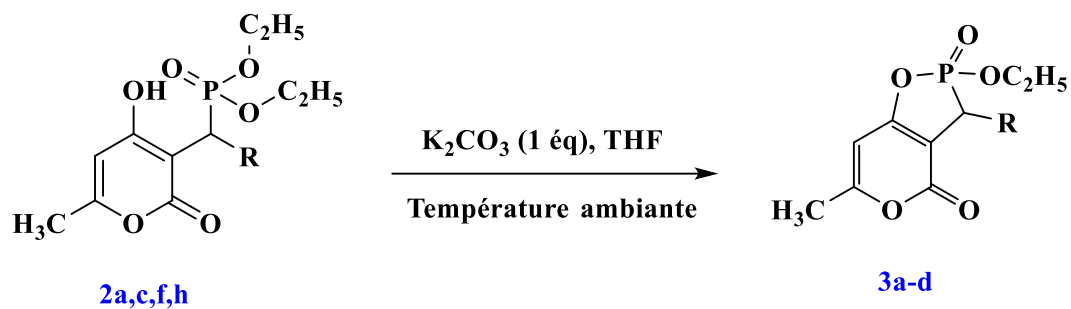


Schéma 9: Synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde via la cyclisation 2H-pyranyl phosphonates

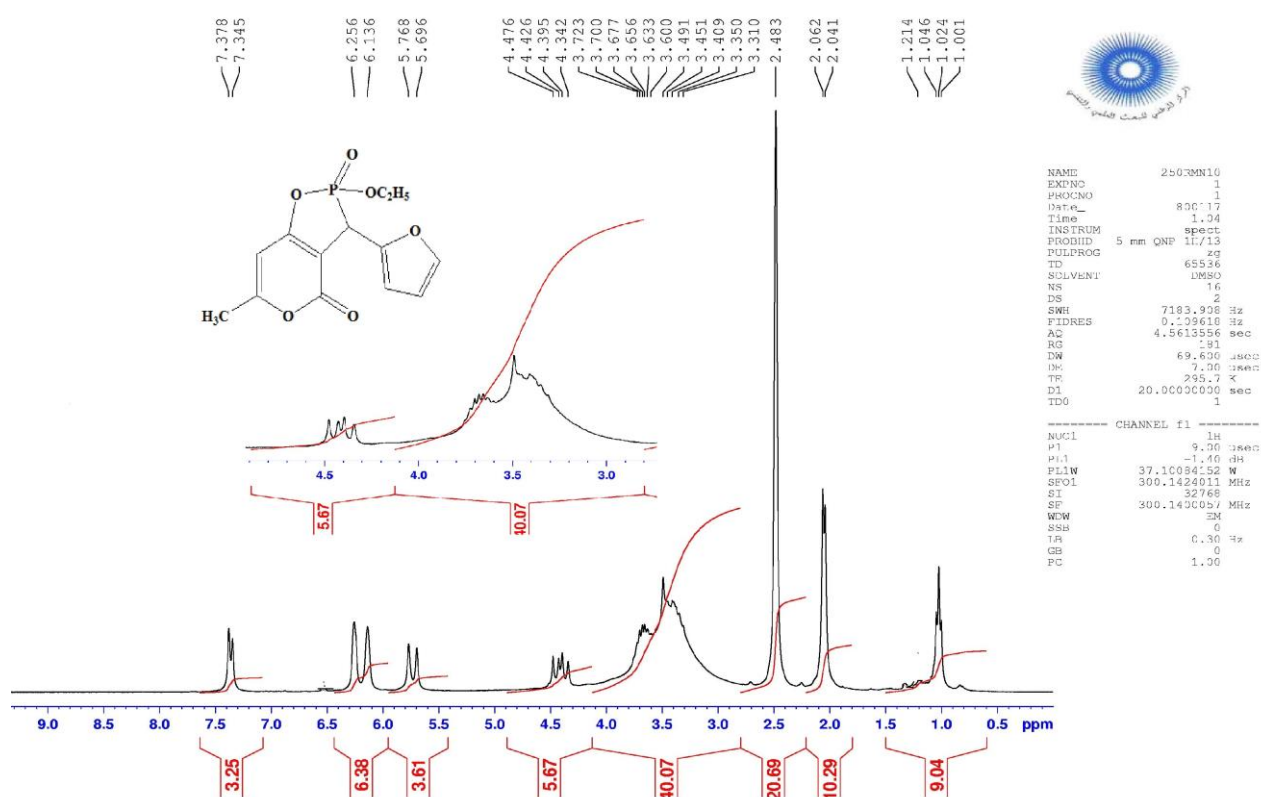


Figure 13: Spectre RMN ¹H du composé **3c**

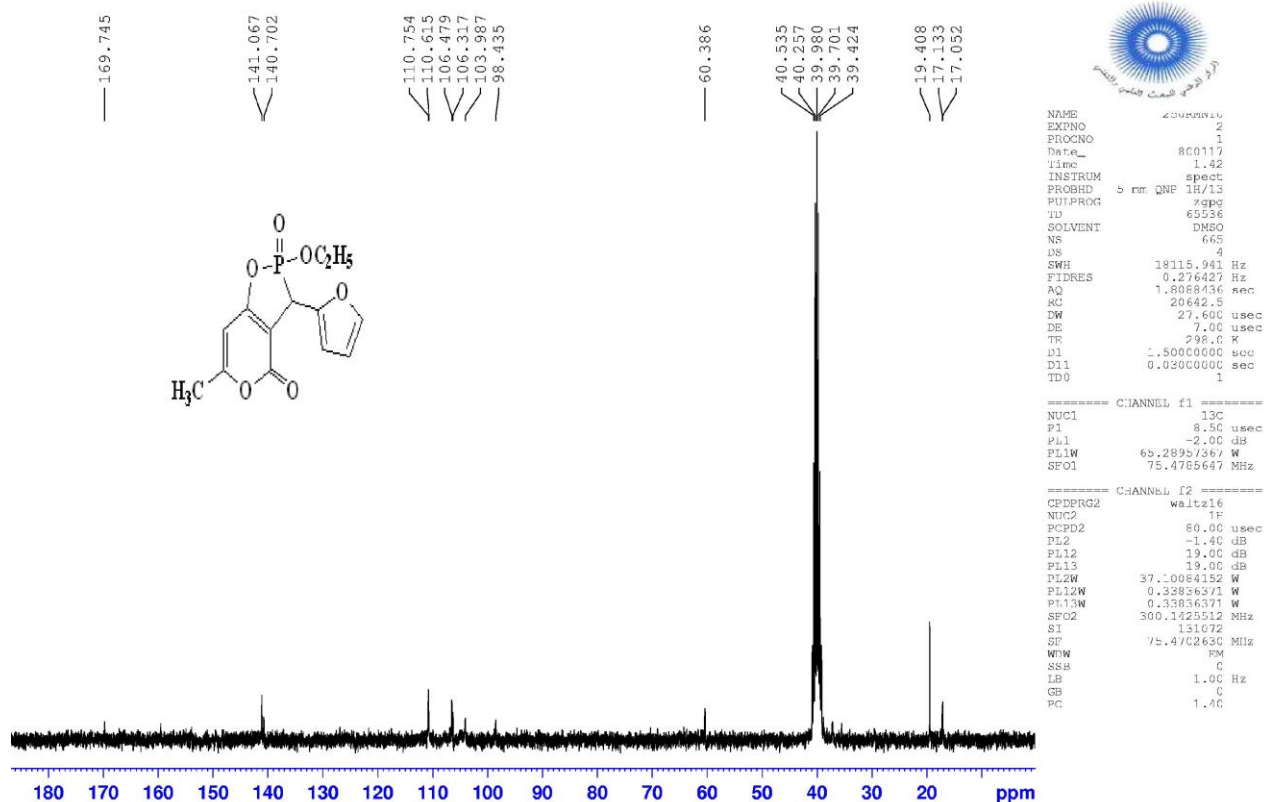


Figure 14: Spectre RMN ^{13}C du composé **3c**

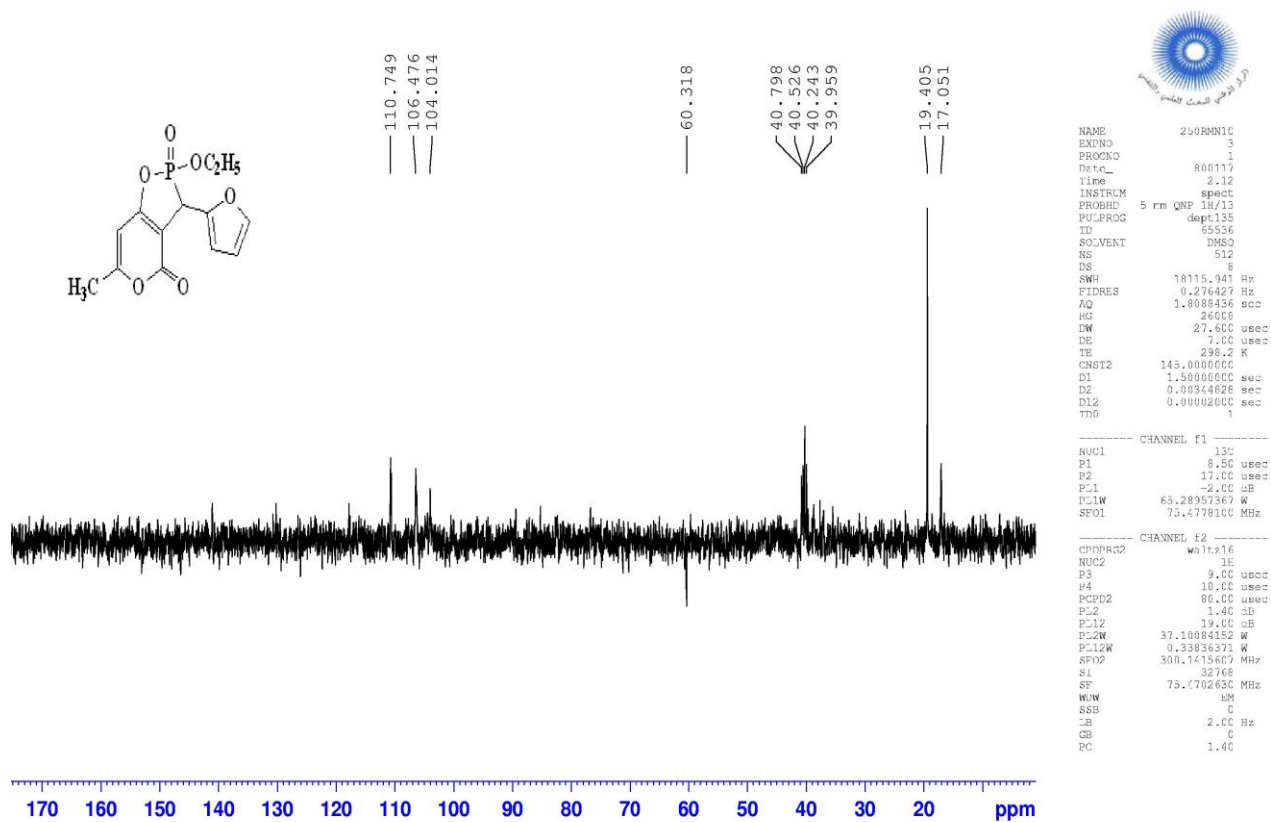


Figure 15: Spectre RMN ^{13}C (DEPT) du composé **3c**

Les structures des composés **3a-d** ont été établies sur la base des données spectrales RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT. Dans les figures 13, 14 et 15, nous présentons un exemple de spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT du composé **3c**.

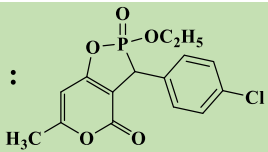
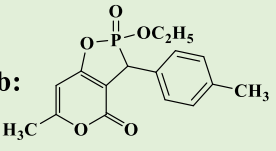
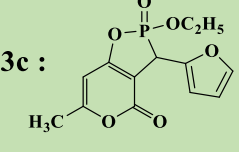
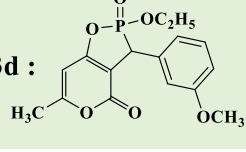
Dans le spectre RMN ^1H du composé **3c**, pris dans le DMSO- d_6 , on relève un signal à trois proton dû aux protons méthyle du groupe éthoxy à 1.02 ppm, un signal à deux proton dû aux protons méthylène du groupe éthoxy à 3.65 ppm, un signal à 2.05 ppm correspondant aux protons du groupe méthyle de 2-pyrone, un signal à 5.73 ppm dû au proton vinylique de 2-pyrone, et aussi la disparition du signal de la fonction alcool du 2-pyrone (**figure 9 et 13**).

Les spectres RMN ^{13}C et RMN ^{13}C (DEPT) du composé **3c**, dans le DMSO- d_6 , présente en particulier un signal à 60.31 ppm dû aux carbones du groupe CH_2 de l'éthoxy lié au phosphore et un signal dû au groupe carbonyle vers 169.74 ppm.

Tous ces résultats montrent que la fonction alcool de 2-pyrone est engagée dans la réaction de cyclisation avec le phosphore du groupement phosphonate.

Comme l'indique le tableau 7, la réaction de cyclisation des 2H-pyranil phosphonates, avec des conditions simple et efficaces, a conduit aux produits souhaités avec de bons rendements allant de 79 à 91%.

Tableau 7: Synthèse des dérivés oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxydes via la réaction de cyclisation de 2H-pyranil phosphonates (**3a-d**)

Entrée	Structure	Base	Solvant	Temps (h)	Rendement (%)
1	3a : 	K_2CO_3	THF	5 h 30 min	85
2	3b: 	K_2CO_3	THF	7	91
3	3c : 	K_2CO_3	THF	6 h 30 min	87
4	3d : 	K_2CO_3	THF	5	79

III- Conclusion

La 2-pyrone est un précurseur important dans la synthèse organique en particulier dans la préparation de nouveaux composés hétérocycliques. Elle réagit facilement avec les systèmes binucléophiles. Elle se comporte comme un composé 1,3-difonctionnalisé cyclique.

Un tel avantage nous a incités à poursuivre nos recherches dans cette voie, en étudiant le comportement de la 2-pyrone vis-à-vis la condensation entre le phosphite de triéthyle et différents aldéhydes, selon la méthode en tandem Knoevenagel-phospha-Michael, cette procédure nécessite la présence d'un catalyseur.

Ces méthodologies nous ont permis de préparer une série des de 2H-pyranil phosphonates, et aussi de les exploiter, par la suite, comme précurseurs dipolarophiles au niveau des cycloadditions 1,3-dipolaire avec des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines.

Partie Expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT) et, dans certains cas, par analyse du gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique (g- HSQC) et/ou du gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples (g-HMBC).

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice.

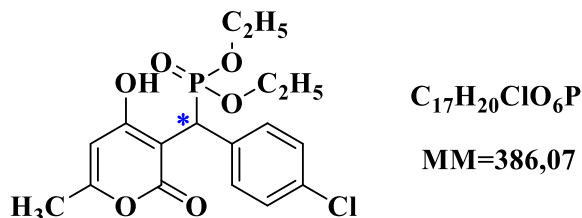
I- Synthèse des 2H-pyranil phosphonates

I-1- Procédure générale pour la synthèse des 2H-pyranil phosphonates

Dans un ballon sont dissous 1 mmol d'aldéhyde, 1 mmol (0,166 g) 2-méthyl, 4-hydroxy, 2-pyrone et 1 mmol (0,173 ml) de phosphite de triéthyle. A cette solution est ajouté 10 mol% (0,005 g) d'iode. Le mélange réactionnel est agité à 50 °C pendant 6-8 heures. Ensuite la solution est refroidie, puis sont ajoutés 10 ml d'éthanol et 0,3 g de thiosulfate de sodium. Le mélange résultant est agité pendant 10 min puis séparé par filtration. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : acétate d'éthyle / hexane : 3/7).

1-2- Caractéristiques physico-chimiques du 2H-pyranyl phosphonates

Diéthyl((4-chlorophényl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)phosphonate (2a)



Rendement: (77 %)

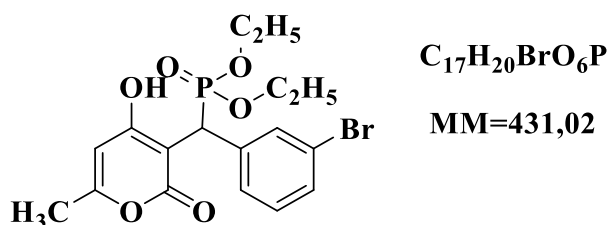
PF: 94-96 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (s, 1H, OH), 7.36 (m, 4H, Ar), 6.03 (s, 1H, CH), 4.64 (m, 4H, 2CH₂), 3.93 (d, 1H, *CH), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.11 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.1 (C-O), 164.6 (C=O), 162.0 (C), 135.9 (C), 132.0 (C), 131.6 (2CH), 128.5 (2CH), 100.6 (CH), 98.5 (C), 62.8 (CH₂), 62.2 (CH₂), 38.6 (*CH), 19.4 (CH₃), 16.5 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 24.25 ppm.

Diéthyl ((3-bromophényl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)phosphonate (2b)



Rendement: (85 %)

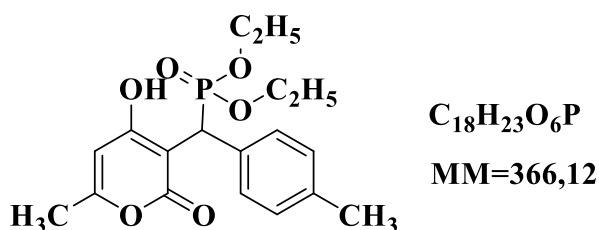
PF: 138-140 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.21 (s, 1H, OH), 7.51 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 6.03 (s, 1H, CH), 4.56 (m, 4H, 2CH₂), 3.95 (d, 1H, *CH), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.21(C-O), 164.6 (C=O), 162.2 (C), 139.6 (C), 132.4 (CH), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 121.6 (C), 100.5 (CH), 98.3 (C), 62.8 (CH₂), 62.2 (CH₂), 38.8 (*CH), 19.5 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 25.40 ppm.

Diéthyl((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(p-tolyl)méthyl)phosphonate (2c)



Rendement: (79 %)

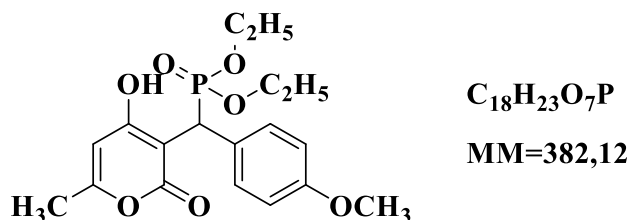
PF: 82-84 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.035 (s, 1H, OH), 7.16 (d, 4H, Ar), 6.01 (s, 1H, CH), 4.62 (m, 4H, 2CH₂), 3.92 (s, 1H, *CH), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, 6H, J=7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 166.8 (C-O), 164.7 (C=O), 161.7 (C), 136.5 (C), 133.6 (C), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 100.9 (CH), 99.0 (C), 62.0 (CH₂), 62.3 (CH₂), 38.8 (*CH), 21.0 (CH₃), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 27.38 ppm.

Diéthyl((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthyl)phosphonate (2d)



Rendement: (81 %)

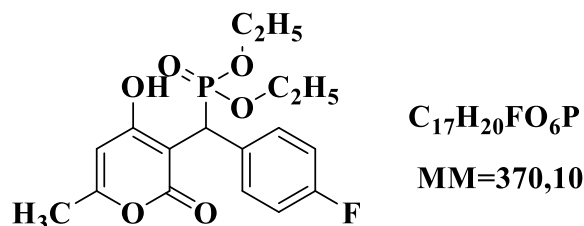
PF: 110-112 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.05 (s, 1H, OH), 7.31 (d, 2H, CH_{Ar}), 6.82 (d, 2H, CH_{Ar}), 6.02 (s, 1H, CH), 4.61 (s, 1H, *CH), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 3.69 (s, 3H, -O-CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.11 (t, 6H, J=7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 166.8 (C-O), 164.7 (C=O), 161.7 (C), 158.7 (C), 130.8 (2CH), 128.5 (C), 114.0 (2CH), 101.0 (CH), 99.2 (C), 63.1 (CH₂), 62.2 (CH₂), 55.4 (-O-CH₃), 38.4 (*CH), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 27.53 ppm.

Diéthyl ((4-fluorophényl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)phosphonate (2e)



Rendement: (78 %)

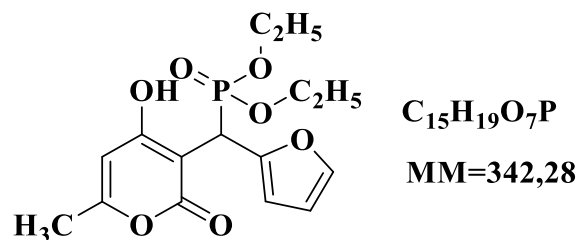
PF: 108-110 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 12.14 (s, 1H, OH), 7.44 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 7.08 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 6.03 (s, 1H, CH), 4.58 (s, 1H, *CH), 3.94 (m, 4H, 2CH₂), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.12 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.0 (C-O), 164.7 (C=O), 163.2 (C), 160.0 (C), 133.0 (C), 132.9 (2CH), 115.2 (2CH), 100.7 (CH), 98.8 (C), 63.5 (CH₂), 62.2 (CH₂), 38.4 (*CH), 19.36 (CH₃), 16.5 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 26.35 ppm.

Diéthyl (furan-2-yl(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)phosphonate (2f)



Rendement: (86 %)

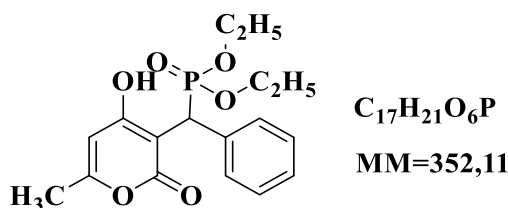
PF: 138-140 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.93 (s, 1H, OH), 7.48 (d, 1H, CH), 6.35 (d, 2H, 2CH), 6.03 (s, 1H, CH), 4.81 (d, 1H, *CH), 3.96 (m, 4H, 2CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.2 (C-O), 164.2 (C=O), 162.1 (C), 148.8 (C), 142.1 (CH), 111.1 (CH), 108.8 (CH), 100.7 (CH), 96.2 (C), 63.1 (CH₂), 62.6 (CH₂), 35.2 (*CH), 33.3 (*CH), 19.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 23.58 ppm

Diéthyl ((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(phényl)méthyl)phosphonate (2g)



Rendement: (81 %)

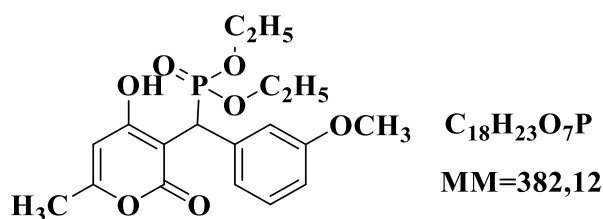
PF: 88-90 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (s, 1H, OH), 7.27 (m, 5H, 5CH_{Ar}), 6.03 (s, 1H, CH), 4.66 (d, 1H, *CH), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.0 (C-O), 164.8 (C=O), 161.8 (C), 136.8 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 127.3 (CH), 100.8 (CH), 98.9 (C), 63.0 (CH₂), 62.2 (CH₂), 41.8 (*CH), 19.4 (CH₃), 16.5 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 26.06 ppm.

Diéthyl ((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(3-méthoxyphényl)méthyl)phosphonate (2h)



Rendement: (87 %)

PF: 88-90 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.08 (s, 1H, OH), 7.17 (t, 1H, CH_{Ar}), 7.02 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (d, 1H, CH_{Ar}), 6.78 (d, 1H, CH_{Ar}), 6.03 (s, 1H, CH), 4.65 (d, 1H, *CH), 3.92 (m, 4H, 2CH₂), 3.69 (s, 3H, -O-CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 167.0 (C-O), 164.7 (C=O), 161.8 (C), 159.4 (C), 138.1 (C), 129.6 (CH), 122.0 (CH), 115.8 (CH), 112.2 (CH), 100.9 (CH), 98.8 (C), 63.1 (CH₂), 62.2 (CH₂), 55.3 (-O-CH₃), 43.5 (*CH), 19.4 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 27.73 ppm.

2- Synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxydes.

2-1 Procédure générale pour la synthèse d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxydes

Dans un ballon sont dissous 1 mmol **2H-pyran-4-one** (**3a**, entrée 1) (0,386 g) avec tétrahydrofurane (THF). A cette solution est ajouté 1 mmol (0,138 g) de carbonate de potassium (K_2CO_3). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5-7 heures. Ensuite, le mélange résultant est filtré pour éliminer la base K_2CO_3 . Le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Eluant : dichlorométhane / méthanol : 98/2)

2-2- Caractéristiques physico-chimiques d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxydes

3-(4-chlorophényl)-2-éthoxy-6-méthyl-3-hydro-[1,2]oxaphospholo[4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde (**3a**)



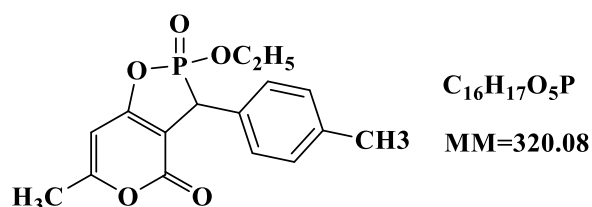
Rendement: (85 %)

PF: 173-175 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): 7.26 (d, 4H, Ar), 6.03 (s, 1H, CH), 4.52 (m, 2H, CH_2), 3.75 (s, 1H, *CH), 2.18 (s, 3H, CH_3), 1.18 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 164.4 (C=O), 162.0 (C), 135.9 (C), 132.0 (C), 131.6 (2CH), 128.5 (2CH), 100.6 (CH), 98.5 (C), 62.7 (CH_2), 38.6 (*CH), 19.2 (CH_3), 16.3 (CH_3).

2-éthoxy-6-méthyl-3-(p-tolyl)-3-hydro-[1,2]oxaphospholo[4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde (**3b**)



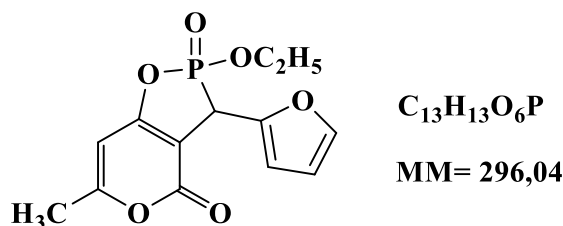
Rendement: (91 %)

PF: 165-167 °C;

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.31 (d, 4H, Ar), 6.15 (s, 1H, CH), 4.55 (m, 2H, CH₂), 3.81 (s, 1H, *CH), 2.21 (s, 3H, CH₃) 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.01 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): C 164.4 (C=O), 162.0 (C), 135.9 (C), 132.0 (C), 131.6 (2CH), 128.5 (2CH), 100.6 (CH), 98.5 (C), 62.7 (CH₂), 38.6 (*CH), 19.4 (CH₃), 16.5 (CH₃).

2-éthoxy-3-(furan-2-yl)-6-méthyl-3-hydro-[1,2]oxaphospholo[4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde (3c)



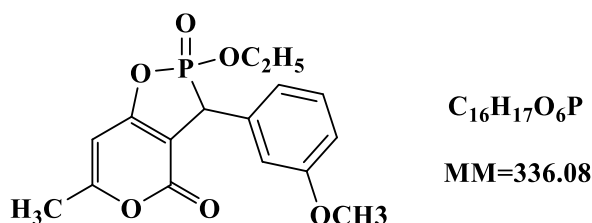
Rendement: (87 %)

PF: 185-187 °C;

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 (d, 1H, CH), 6.19 (d, 2H, 2CH), 5.73 (s, 1H, CH), 4.40 (d, 1H, *CH), 3.66 (m, 2H, CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.02 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.2 (C=O), 162.1 (C), 148.8 (C), 142.1 (CH), 111.1 (CH), 108.8 (CH), 100.7 (CH), 96.2 (C), 63.1 (CH₂), 62.6 (CH₂), 35.2 (*CH), 33.3 (*CH), 19.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃).

2-éthoxy-3-(3-méthoxyphenyl)-6-méthyl-3-hydro-[1,2]oxaphospholo[4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde (3d)



Rendement: (79 %)

PF: 88-90 °C;

RMN ¹H : (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H δ(ppm) 7.05 (t, 1H, CH_{Ar}), 7.02 (d, 1H, CH_{Ar}), 6.64 (d, 1H, CH_{Ar}), 6.53 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.72 (s, 1H, CH), 4.24 (d, 1H, *CH), 3.91 (m, H, CH₂), 3.66 (s, 3H, -O-CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.21 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 159.7 (C=O), 157.8 (C), 155.4 (C), 135.1 (C), 128.6 (CH), 122.0 (CH), 115.8 (CH), 112.2 (CH), 100.9 (CH), 98.8 (C), 62.2 (CH₂), 55.3 (-O-CH₃), 43.5 (*CH), 19.4 (CH₃), 16.6 (CH₃).

Chapitre II
Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates
par cycloaddition 1,3-dipolaire entre 2H-
pyranyl phosphonates et des N-aryl-C-éthoxy
carbonylnitrilimines

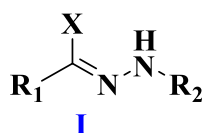
I- Etude bibliographique sur la cycloaddition 1,3-dipolaire des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines

Introduction

Les réactions de cycloaddition occupent une place importante dans la chimie organique synthétique et mécanistique. La compréhension actuelle des principes sous-jacents dans ce domaine est le fruit d'une interaction fructueuse entre la théorie et l'expérience. Le travail monumental de Rolf Huisgen et de ses collaborateurs au début des années 1960 a conduit au concept de cycloaddition 1,3-dipolaire. Peu de réactions rivalisent avec ce processus en ce qui concerne le nombre de liaisons qui subissent une transformation au cours de la réaction, produisant des produits considérablement plus complexes que les réactifs. Au fil des ans, cette réaction est devenue une méthode généralement utile pour la synthèse de cycles hétérocycliques à cinq membres, car de nombreuses espèces 1,3-dipolaires sont facilement disponibles et réagissent avec une grande variété de dipolarophiles.

Dans ce contexte Les halogénures d'hydrazonoyle (**figure 16**) sont largement utilisés pour la synthèse d'hétérocycles. Ils sont bien connus pour trois types de réactions: cycloaddition dipolaire 1,3 conduisant à des hétérocycles à cinq chaînons, des réactions de cyclocondensation menant à des hétérocycles à cinq chaînons, six, ou plus et les réactions d'addition nucléophile conduisant à des adduits acycliques. Les halogénures d'hydrazonoyle les plus couramment utilisés sont des nitrilimines en raison de leur stabilité et de leur accessibilité facile à partir de différents précurseurs. Outre l'intérêt synthétique, les halogénures d'hydrazonoyle sont des intermédiaires clés dans la synthèse de nombreuses molécules hétérocycliques à caractère pharmacologique potentielle.

Les Halogénures d'hydrazonoyle **I** constituent une classe de composés dont la structure est représentée sur la **figure 12** et dans laquelle **X** représente un atome de chlore ou de brome.



$\text{R}_1 = \text{EtOOC}, \text{Ph}, \text{PhCO}$

$\text{R}_2 = \text{Ar}$

Figure 16: Halogénure d'hydrazonoyle

Depuis les années 1970 plusieurs travaux de recherche ont été publiés concernant leurs réactions et leurs activités biologiques. Ce précurseur est très important pour les chimistes et les biologistes dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques biologiquement actifs. L'objectif de la présente étude est de présenter les résultats bibliographiques de la recherche sur les réactions des halogénures d'hydrazonoyle rapportés par différents groupes de recherches depuis 1982 jusqu'à présent.

I-1- Réactions des hétérocycles avec les halogénures hydrazonoyle

I-1-1- Réactions des halogénures d'hydrazonoyle avec les dérivés de l'imidazole

La réaction des halogénures *N*-aryl-2-oxo-alkanehydrazonoyle avec l'imidazoline-2(1H)-thione **1** dans l'éthanol en présence de triéthylamine a donné lieu aux dérivés de l'aryloimidazo [2,1-b]thiazole **2** via l'intermédiaire de la thiohydrazonate (schéma 10)¹. Cependant, la réaction de **1** avec l'éthyle (*N*-arylhydrazono) chloroacétate a conduit au dérivé hydrazone **3**.

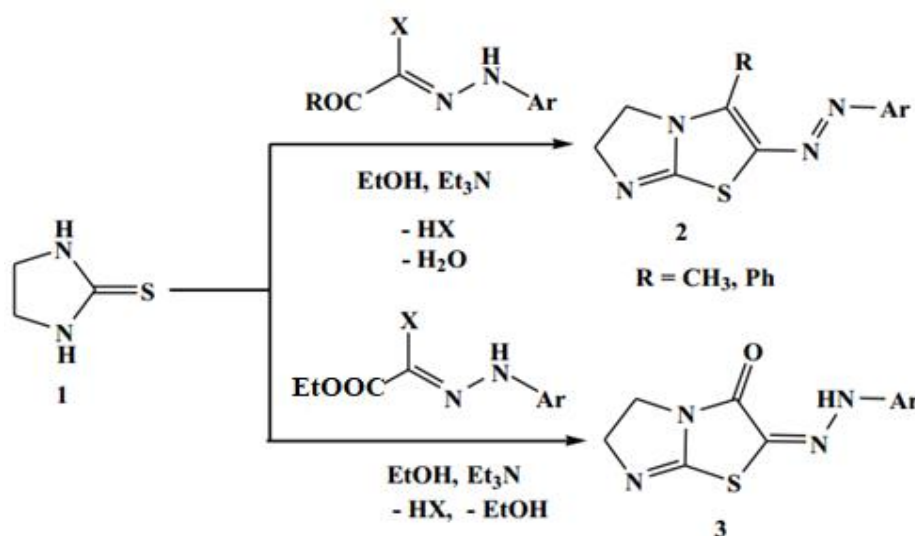


Schéma 10: Synthèse des dérivés de l'aryloimidazo [2,1-b]thiazole **2** via l'intermédiaire de la thiohydrazonate

Le traitement de la 4,5-diphényl-imidazoline-2(3H)-thione **4** avec des halogénures d'hydrazonoyle n'ayant pas de groupe α -oxo, dans le chloroforme en présence de la Triéthylamine a conduit exclusivement aux dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole (**5**)² (schéma 12).

1) A. O. Abdelhamid, F. A. Attaby. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 41.

2) A. S. Shawali, M. A. N. Mosselhi. *J.Sulfur Chem.* **2005**, 26, 267.

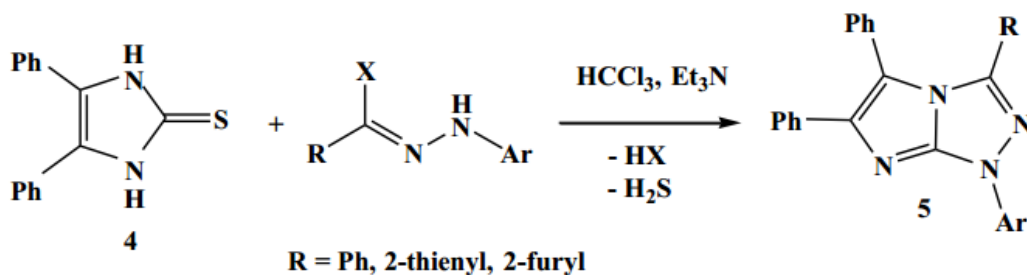


Schéma 11: Synthèse de dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole à partir de 4,5-diphényl-imidazoline-2(3H)-thione

Les dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole ³ sont obtenus aussi à partir de la réaction de 4-arylhyaazono-2-méthylthio-imidazolin-5(1H)-one **6** avec différents halogénures d'hydrazoneyles dans l'éthanol à température ambiante en présence de l'éthanoate de sodium (schéma 12).

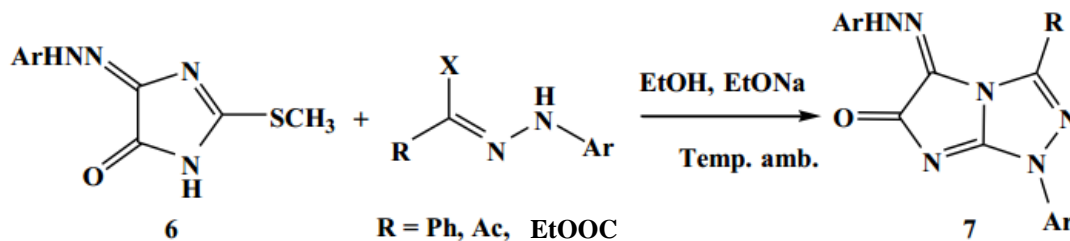


Schéma 12: Synthèse de dérivés de l'imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole à partir de 4-arylhyaazono-2-méthylthio-imidazolin-5(1H)-one

L'équipe de recherche de Shawali ⁴ en 2007 a étudié aussi la réaction des chlorures de *N*-aryl-2-oxohyaazonoyles avec le 1-amino-4-phénylimidazoline-2-thione **8** dans l'éthanol en présence de l'éthanoate de sodium à température ambiante. Cette réaction a donné lieu aux 2-arylazo-4*H*-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines **9** avec de bons rendements (schéma 13).

3) A. S. Shawali, M. A. Abdallah, M. A. N. Mosselhi, M. S. Elewa. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 285.
 4) A. S. Shawali, M. A. N. Mosselhi, T. A. Farghaly. *J. Chem. Res.* 2007, 479.

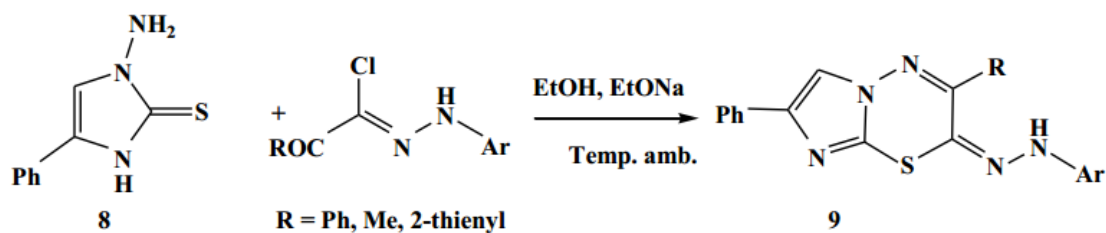


Schéma 13: Synthèse de dérivés de 2-arylazo-4H-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines à partir de 1-amino-4-phénylimidazole-2-thione

La réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 des halogénures de 2-oxoalkanehydrazonoyles avec le 4-oxo-1,3-diphénylimidazole-2-thione **10** dans le chloroforme en présence de triéthylamine a conduit aux spiro[2,2'-imidazole-3H-1,3,4-thiadiazoles] **11** avec des rendements allant de 75 à 77% (**Schéma 14**)⁵. Ce résultat montre que le site dipolarophile thioxo C=S est plus réactif que celui du groupe C=O. La réaction est régiosélective.

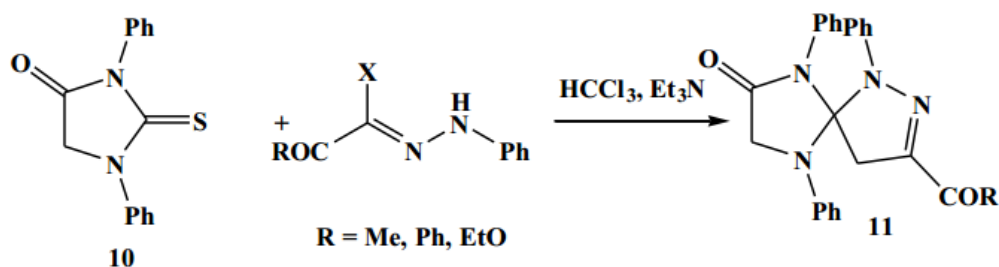


Schéma 14: Synthèse des spiro[2,2'-imidazole-3H-1,3,4-thiadiazoles] (**11**) à partir de 4-oxo-1,3-diphénylimidazole-2-thione

Un résultat analogue⁵ a été observé aussi lors de la réaction de condensation de 5-phénylméthylène-1,3-diphényl-5-oxo-2-thioxo-tétrahydroimidazole **12** avec les halogénures d'hydrazonoyles dans le chloroforme en présence de la triéthylamine. Les spiro[5H-pyrazolo-4,4'-imidazoles] **13** sont obtenus avec de bon rendement (78-80%) (**Schéma 15**). Dans ce cas, la double liaison exocyclique C=C est plus réactive que la double liaison thioxo (C=S), la réaction est régiosélective.

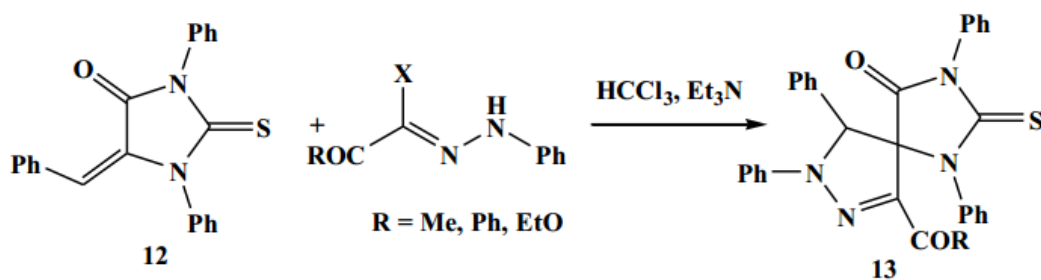


Schéma 15: Synthèse des spiro [5H-pyrazolo- 4,4'-imidazoles] (**13**) à partir de 5-phénylméthylène-1,3-diphényl-5-oxo-2-thioxo-tétrahydroimidazole

Par ailleurs, les dérivés spiro[3*H*-thiazole-2,2'-3*H*-thiadiazoles] **15** ont été formés par réaction de la 3-phényl-4-2-phénylméthylène-thioxothiazolin-5-one **14** avec les nitrilimines, générés in situ par l'action de la triéthylamine sur les halogénures d'hydrazonoyle à reflux du chloroforme (**Schéma 16**)⁶. Dans ce cas, la double liaison C=S semble être un site dipôlarophile plus réactif que la double liaison C=C.

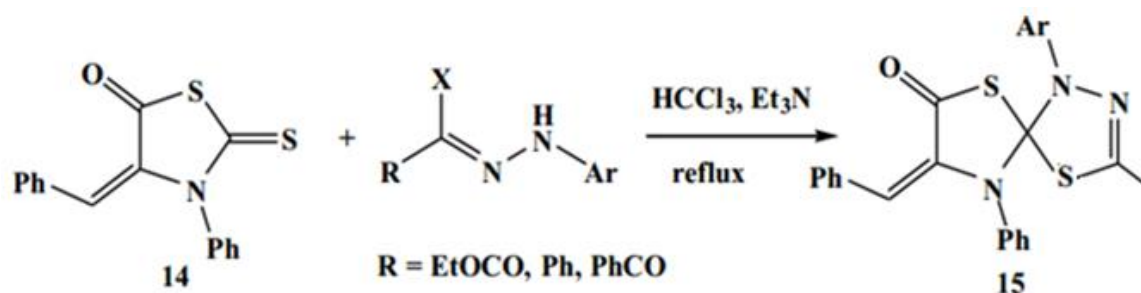


Schéma 16: Synthèse des dérivés spiro[3*H*-thiazole-2,2'-3*H*-thiadiazoles] (**15**) à partir de 3-phényl-4-2-phénylméthylène-thioxothiazolin-5-one

Dans la même série des imidazoles, la réaction de 2-aminobenzimidazole **16** avec *C*-phényl et *C*-éthoxycarbonyl-*N*-arylnitrilimines a conduit aux amidrazones **17** avec des rendements de l'ordre de 55%. En revanche, la réaction de 2-aminobenzimidazole de *C*-acétyl-*N*-phénylnitrilimine a donné le 1-phényl-3-acétyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]benzimidazole **18** (**schéma 17**)⁷.

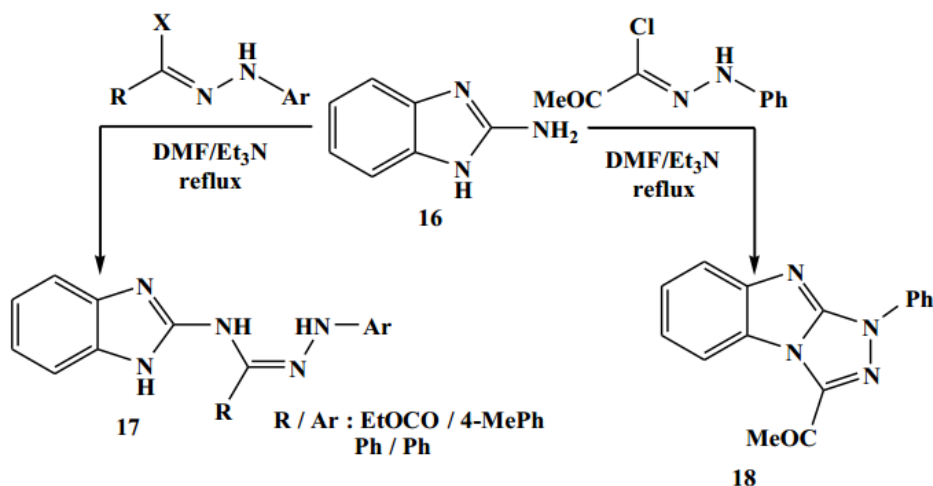


Schéma 17: Synthèse des dérivés de l'amidrazones (**17**) et 1-phényl-3-acétyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]benzimidazole (**18**) à partir de 2-aminobenzimidazole

Pour sa part, Awadallah et coll⁸ ont étudié la réaction de 2-cyanométhylbenzimidazole **19** avec les halogénures d'hydrazonoyle dans le THF à température ambiante. Cette réaction a conduit à deux régioisomères : les pyrrolo[1,2- a]benzimidazoles **20** et **21** (schéma 18).

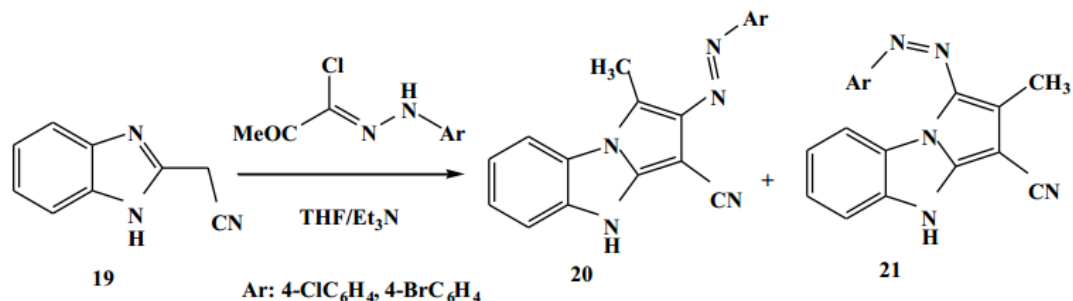


Schéma 18: Synthèse des régioisomères de pyrrolo[1,2- a]benzimidazoles **20** et **21** à partir de 2-cyanométhylbenzimidazole

En 2009, Tawfik et coll⁹ ont réalisé la synthèse des imidazo[1,2-*b*]- [1,2,4,5]tétrazines **23** en condensant le 1-amino-2-méthylthio-4-phénylimidazole **22** avec une série des halogénures d'hydrazonoyle à reflux de l'éthanol en présence de la triéthylamine comme base (Schéma 19).

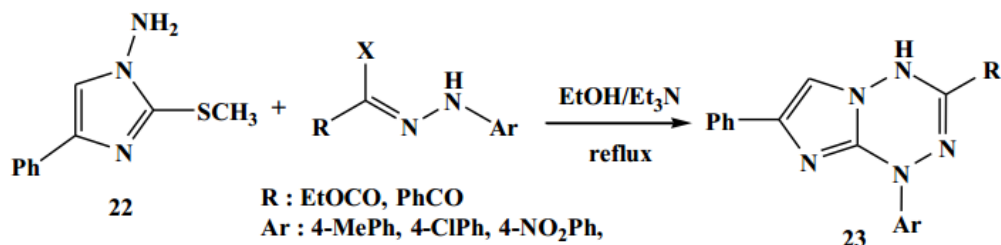


Schéma 19: Synthèse des imidazo[1,2-*b*]- [1,2,4,5]tétrazines (**23**) à partir de 1-amino-2-méthylthio-4-phénylimidazole

5) H. M. Hassaneen, H. A. Daboun, H. A. Abdelhadi, N. A. Abdel-Reheem. *Phosphorus, Sulfur & Silicon* **1995**, 107, 269.

6) N. M. Elwan, H. A. Abdelhadi. Zagazig. *J. Pharm. Sci.* **1995**, 4, 205.

7) H. A. Elfahham, K. U. Sadek, G. E. H. Elgemeie, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Soc.* (Perkin Trans. 1) **1982**, 2663.

8) A. M. Awadallah, K. Seppelt, H. Shorafa. *Tetrahedron*, 2006, 62, 7744.

9) A. S. Shawali, N. M. Tawfik. *Arch. Pharm. Res.*, 2009, 32, 975.

I-1-2- Réactions des halogénures d'hydrazonoyle avec les dérivés de la pyrazole

Différents résultats ont été rapportés dans la littérature pour la réaction de la 3-phényl-5-aminopyrazole avec le C-éthoxycarbonyl-N-arylnitrilimine. Par exemple, la réaction de 3-phényl-5-aminopyrazole **24** avec les C-éthoxycarbonyl-N-arylnitrilimines à reflux de l'éthanol en présence de la triéthylamine a conduit exclusivement aux dérivés imidazo[1,2-*b*]pyrazoles **25** avec de bons rendements (schéma 20)¹⁰.

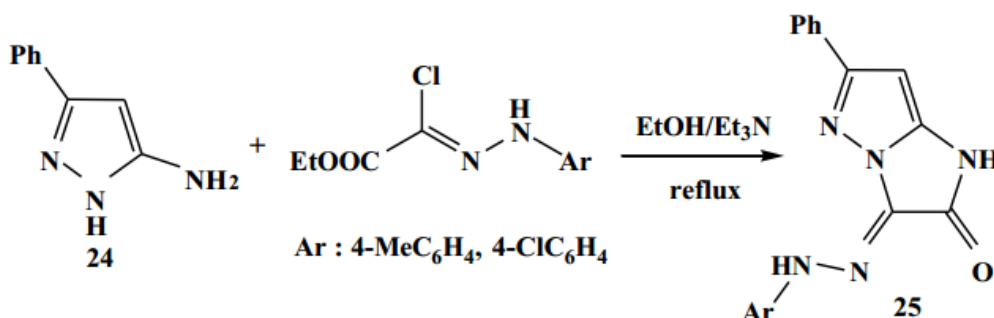


Schéma 20: Synthèse des dérivés d'imidazo[1,2-*b*]pyrazoles (**25**) à partir de 3-phényl-5-aminopyrazole

Les mêmes conditions opératoires citées précédemment appliquées à la réaction de condensation de 3-phényl-5-aminopyrazole **24** avec les C-acétyl-N-aryl-nitrilimines ont abouti à d'autres molécules hétérocycliques de type: pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **26** (schéma 21)¹¹.

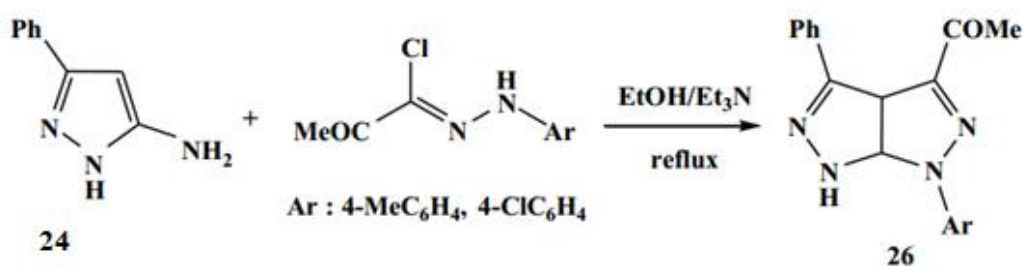


Schéma 21: Synthèse des dérivés de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles (**26**) à partir de 3-phényl-5-aminopyrazole

10) A. O. Abdelhamid, H. M. Hassaneen, A. S. Shawali, C. Parkanyi. *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 639
11) M. K. A. Ibrahim, M. S. Elgharib, A. M. Farag, A. H. Elghandour. *Indian J. Chem.* 1988, 27B, 836

Elfahham et coll ¹²⁻¹³ ont étudié les réactions de 5-amino-3-méthyl-4- phénylpyrazole **27** avec les *C,N*-diaryl-nitrilimines et les *C*-acétyl-*N*-phénylnitrilimines à reflux de l'éthanol en présence de la triéthylamine. Ces réactions ont permis d'accéder respectivement aux pyrazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazoles **28** avec de bon rendements (74-80%) et aux imidazo[1,5-*b*]pyrazoles **29** avec des rendements de l'ordre de 90% (**schéma 22**).

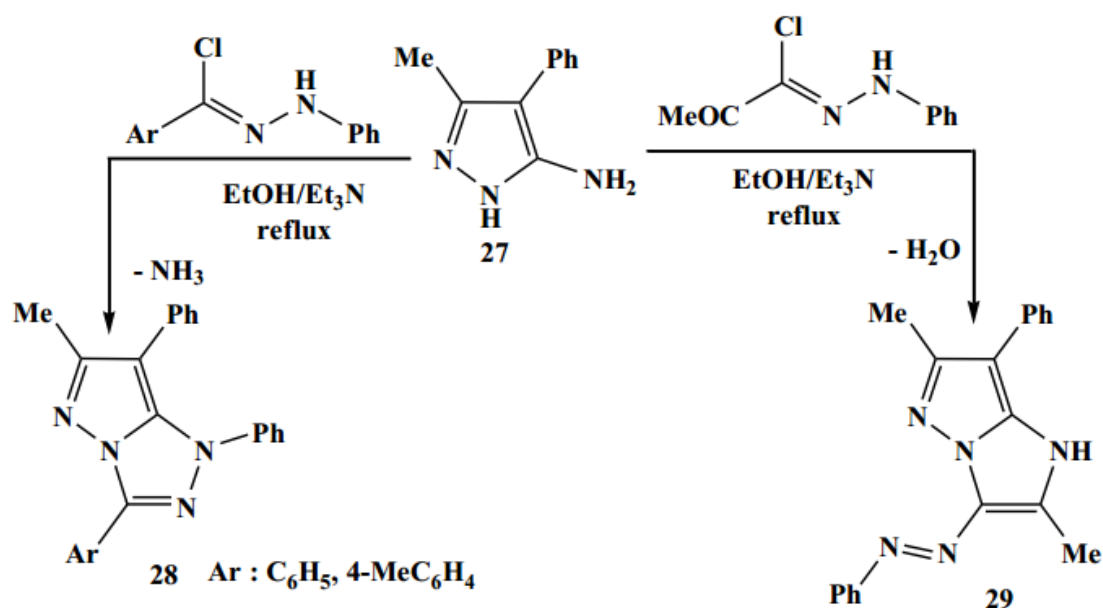


Schéma 22: Synthèse des pyrazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazoles (**28**) et des imidazo[1,5-*b*]pyrazoles (**29**) à partir de 5-amino-3-méthyl-4- phénylpyrazole

Dans la même série de pyrazole, Altalbawy et coll ¹⁴ ont synthétisé des dérivés de 3,7-bis(arylazo)-2,6-diphényl-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole **31** à partir de la réaction des *C*-aroyl-*N*-arylnitrilimines avec les 5-amino-3-phényl-4-arylazopyrazoles **30** à reflux de dioxane, en présence de la triéthylamine (schéma 24). Les composés **31** sont isolés avec des rendements allant de 70% à 90%.

- 12) G. H. Elgemeie, H. A. Elfahham, S. A. S. Ghozlan, M. H. Elnagdi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 1650.
 13) H. A. Elfahham, F. F. Abdel-Latif, S. K. Mohamed, Indian J. Chem. 1990, 29B, 381.
 14) A. S. Shawali, M. H. Abdelkader, F. M. A Altalbawy. Tetrahedron, 2002, 58, 2875.

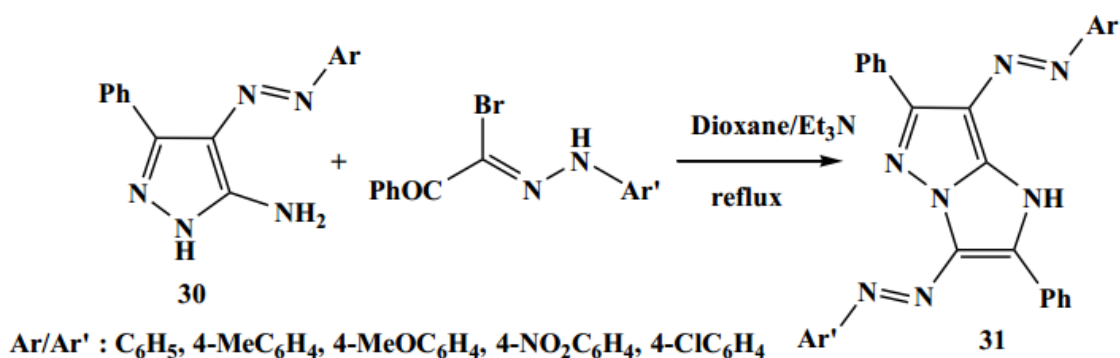


Schéma 23: Synthèse des dérivés de 3,7-bis(aryloxy)-2,6-diphenyl-1H-imidazo[1,2-b]pyrazole (31) à partir de 5-amino-3-phényl-4-aryloxy-1H-imidazole (30)

En 2009, Shawali et coll.¹⁵ ont décrit la synthèse de 3,4'-bis(pyrazolyl)cétones **33** à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 des énamines pyrazoliques **32** avec la nitrilimine générée in situ par déshydrochloration du chlorure de N-phényl-2-oxopropanehydrazonyl (**schéma 23**). Cette réaction est régiosélective. Un seul cycloadduit a été identifié (**Schéma 24**).

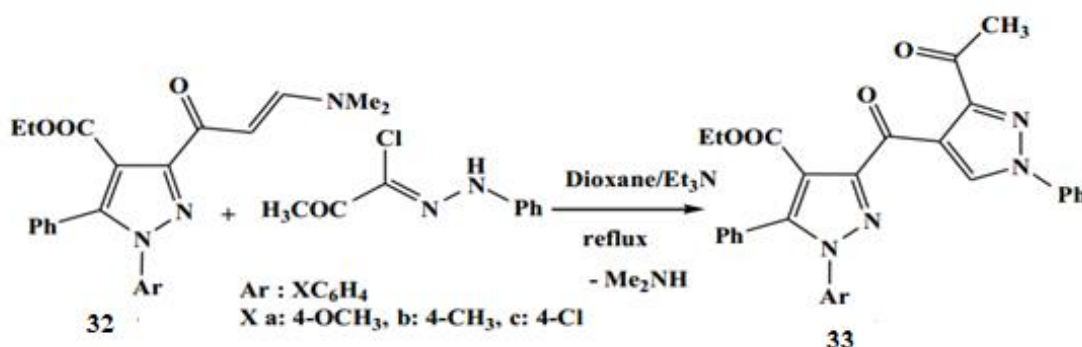


Schéma 24: Synthèse des dérivés de 3,4'-bis(pyrazolyl)cétones (**33**) à partir d'énamines pyrazoliques

Un résultat analogue¹⁶ est observé lors de la réaction de condensation des cétones sulfones pyrazoliques **34** avec les halogénures d'hydrazonyles dans l'éthanol en présence de l'éthanoate de sodium à température ambiante. Les 5'-acétyl-1-aryl-2',5-diphényl-4'-(phénylsulfonyl)-1*H*,2'*H*-3,3'-bipyrazole-4-carbonitriles **35** sont isolés avec de bons rendements (78%) (**Schéma 25**).

15) A. S. Shawali, T. A. Farghaly, A. R. Al-Dahshoury. *ARKIVOC* 2009, xiv, 88.

16) K. M. Dawood, N. A. Kheder, E. A. Ragab, S. N. Mohamed. *Phosp. Sulf. Silicon*, 2010, 185, 330.

17) A. O. Abdelhamid, A. Al-toom. *Phosp Sulf Silicon* 2004;179:2221-33.

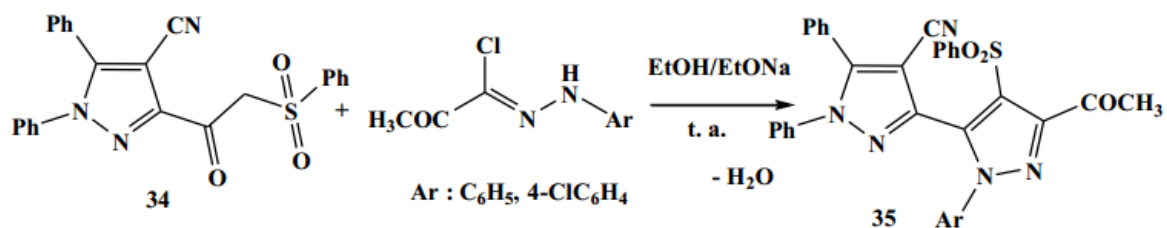


Schéma 25: Synthèse des dérivés de 15'-acétyl-1-aryl-2',5- diphényl-4'-(phénylesulfonyl)-1H,2'H-3,3'-bipyrazole-4-carbonitriles (**35**) à partir des cétones sulfones pyrazoliques

En 2005, L'équipe d'Abdelhamid ¹⁷ a synthétisé une série de molécules hétérocycliques de type : 1,3,4-thiadiazoles **37** à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 du méthyl pyrazol-4-dithiocarboxylates **36** avec différents halogénures d'hydrazonyles (**schéma 26**). La réaction est stéréosélective. Seule la double liaison thioxo est affectée.

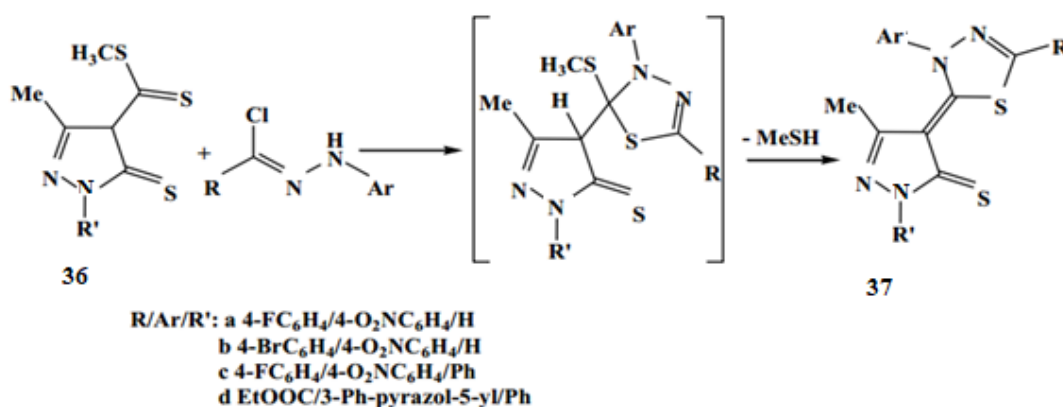


Schéma 26: Synthèse des dérivés de 1,3,4-thiadiazoles (**37**) à partir de méthyl pyrazol-4-dithiocarboxylates

I-1-3- Réactions des halogénures d'hydrazonyles avec les dérivés de la triazole

La réaction de 5-méthylthio-3-phényl-4H-1,2,4-triazole **38** avec différents halogénures d'hydrazonyle a conduit aux 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,2,4]triazoles **39** issus de l'addition du dipôle sur le site dipolarophile C=N du composé **38** (**schéma 27**)¹⁸⁻²⁰.

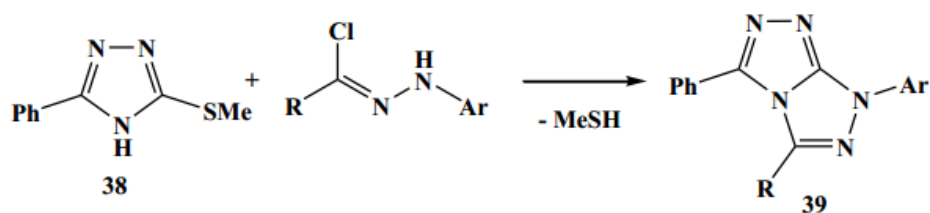


Schéma 27: Synthèse des dérivés de 1,3,5-trisubstitué-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,2,4]triazoles (**39**) à partir de 5-méthylthio-3-phényl-4H-1,2,4-triazole

Récemment de nouveaux bis(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles) **41** ont été synthétisés à partir de la réaction de 3-amino-1,2,4-triazole **40** avec les halogénures bis-hydrazoneyles à reflux de l'éthanol en présence de la triéthylamine²¹. Cette réaction a conduit initialement à l'amidrazone, suivie par la cyclisation intramoléculaire avec déshydratation pour aboutir au produit final **41** (schéma 28).

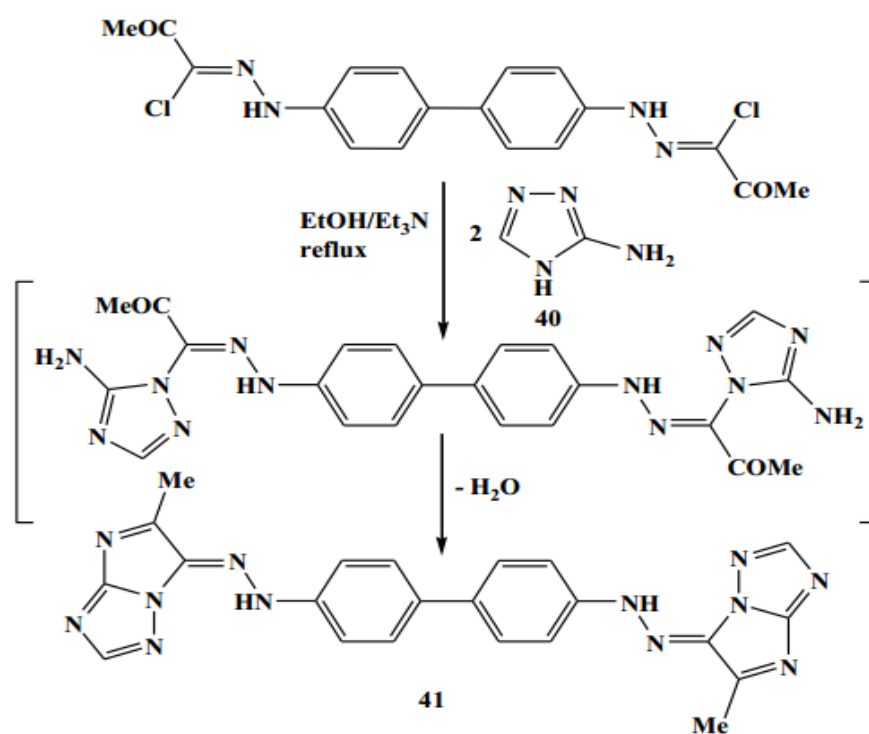


Schéma 28: Synthèse des dérivés de bis(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles) (**41**) à partir de 3-amino-1,2,4-triazole

Des composés hétérocycliques de type 7-arylhyaono-7H-3-hétéroaryl-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6(5H)-ones **43** et **44** ont été synthétisés par la réaction de condensation de 4-amino-5-hétéroaryl-[1,2,4]-triazole-3(2H)-thiones **42** respectivement avec les halogénures d'éthyl arylhydrazonochloroacétate et N-aryl-2-oxoalkane hydrazonoyle (**schéma 39**)²²⁻²³.

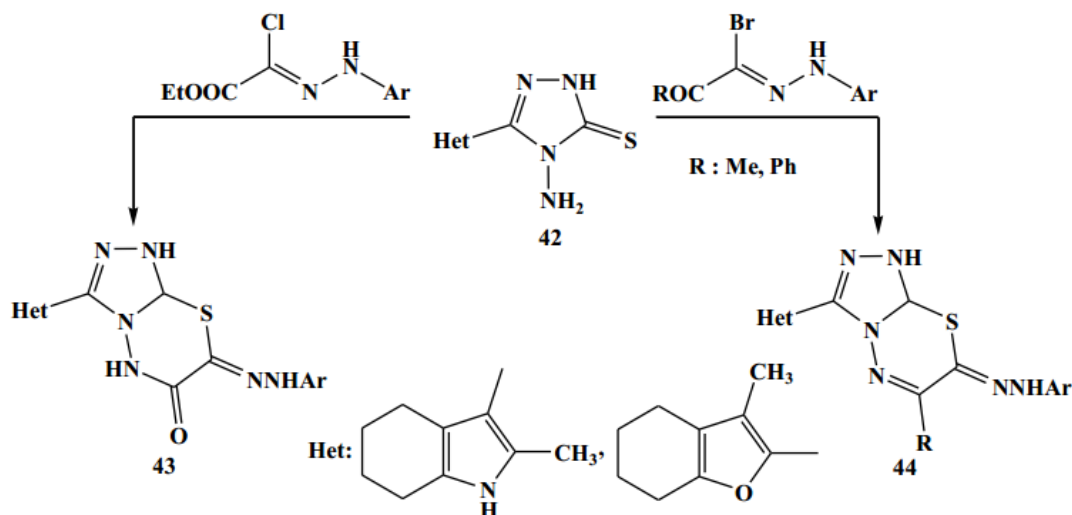


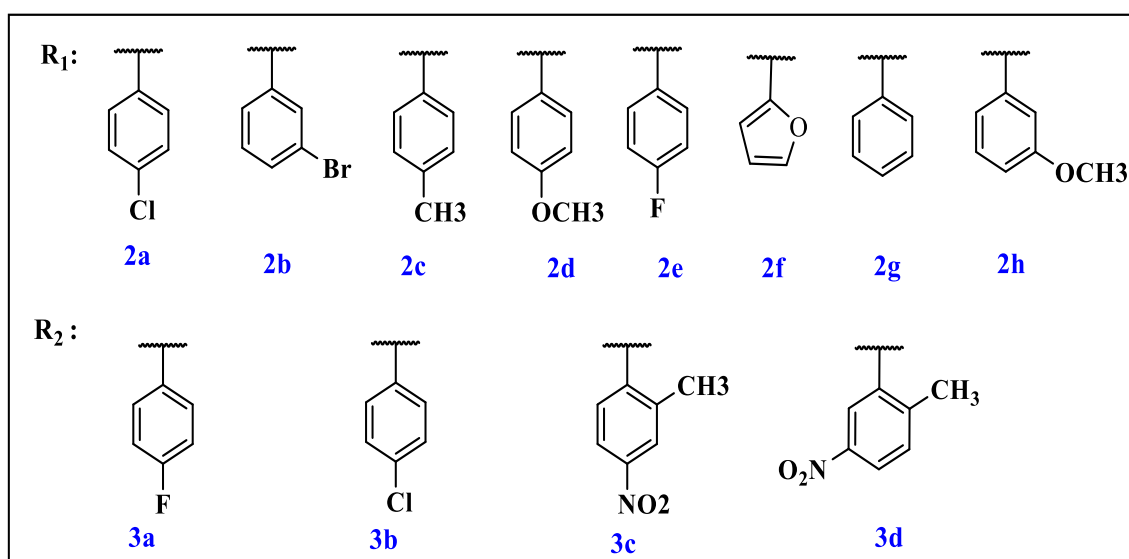
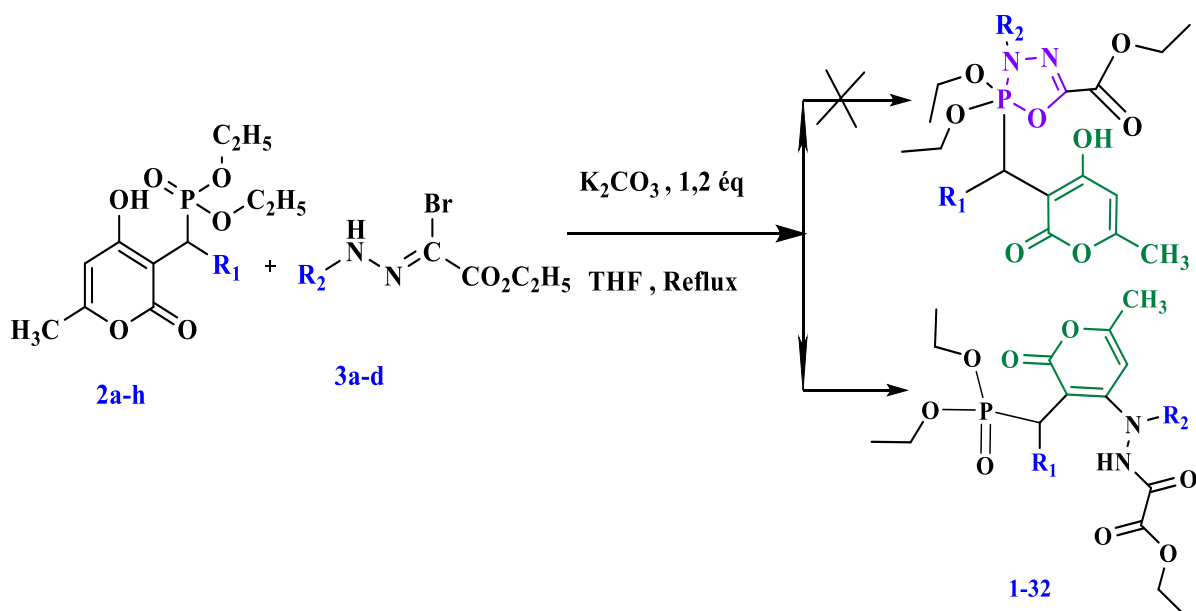
Schéma 29: Synthèse des dérivés de 7-arylhyaono-7H-3-hétéroaryl-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6(5H)-ones (**43**) et (**44**) à partir de 4-amino-5-hétéroaryl-[1,2,4]-triazole-3(2H)-thiones

-
- 18) M. A. N. Mosselhi, M. A. Abdallah, S. M. Riyadh, A. E. Harhash, A. S. Shawali, *J. Prakt. Chem.* 1998, 340, 160.
 19) M. A. Abdallah, M. A. N. Mosselhi, S. M. Riyadh, A. E. Harhash, A. S. Shawali, *J. Chem. Res.* 1998, 700, 3038.
 20) A. S. Shawali, M. A. Abdallah, I. M. A. Abbas, G. M. Eid, *J. Chin. Chem. Soc.* 2004, 51, 351.
 21) N. A. Kheder, T. A. R. Farghaly, *Arab. J. Chem.*, 2013,
 22) M. A. Abdallah, S. M. Riyadh, I. M. Abbas, S. M. Gomha, *J. Chin. Chem. Soc.* 2005, 52, 987.
 23) K. M. Dawood, A. M. Farag, H. A. Abdelaziz, *Heteroatom Chem.* 2005, 16, 621.

II- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxyl-ates par cycloaddition 1,3 dipolaire entre 2H-pyranyl phosphonates et N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines

I-2- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates

La préparation et l'optimisation des conditions de la synthèse des dérivés d'oxadiazophospholes-5-Carboxylates (**1-32**) selon la méthode de la cycloaddition 1,3 dipolaire qui consiste à mélanger entre un dipolarophile tel que 2H-pyranyl phosphonates avec un dipôle tel que N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines avec la présence d'une base et un solvant (**schéma 30**).



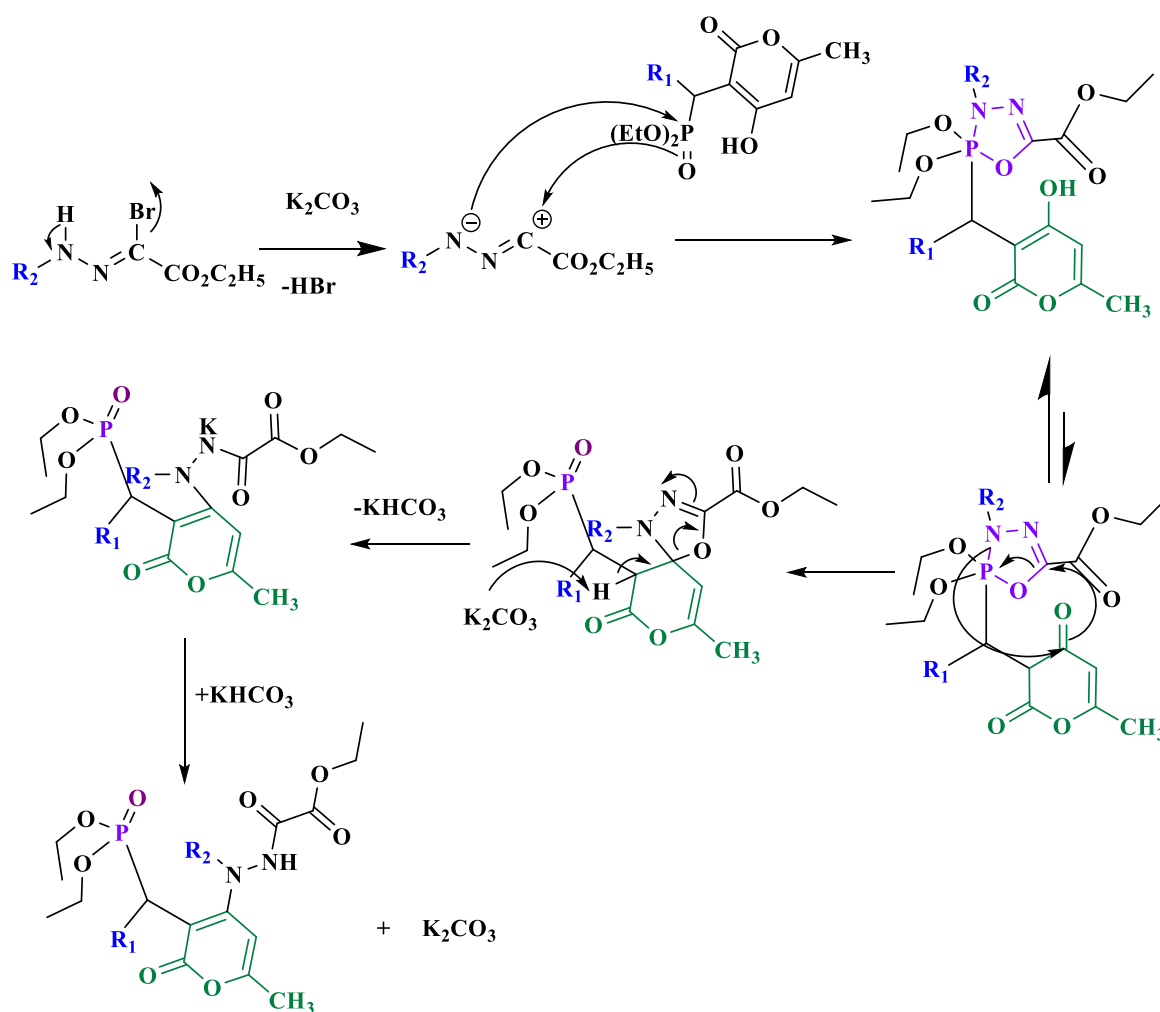


Schéma 31: Mécanisme réactionnel proposé de la cycloaddition 1,3 dipolaire des N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines sur les dérivés 2H-pyranil phosphonates

Le mécanisme proposé montre que, la cycloaddition s'est faite tout d'abord sur la double liaison P=O puisque celle-ci est très polarisée d'après l'étude théorique puis l'adduit instable et sous l'effet de la chaleur se transforme en oxadiazol que lui-même sous l'action de la chaleur et de la base donne un produit sous forme de **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétate** (Schéma 32)

En plus des caractéristiques physico-chimiques, les structures des **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** ont été établies sur la base des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ³¹P, DEPT et RMN 2D. Sur le spectre RMN ¹H, on note en particulier, la présence d'un signal (12,76 ppm) dû au proton la fonction alcool du γ-pyrone, (6,33 ppm) correspond au proton du groupe CH de γ-pyrone et sur RMN ³¹P signal à 24,2 -24,4 correspond au phosphore ³¹P. Nous rapportons dans les **figures 17 à 23** un exemple de spectre RMN du composé **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétate** (10).

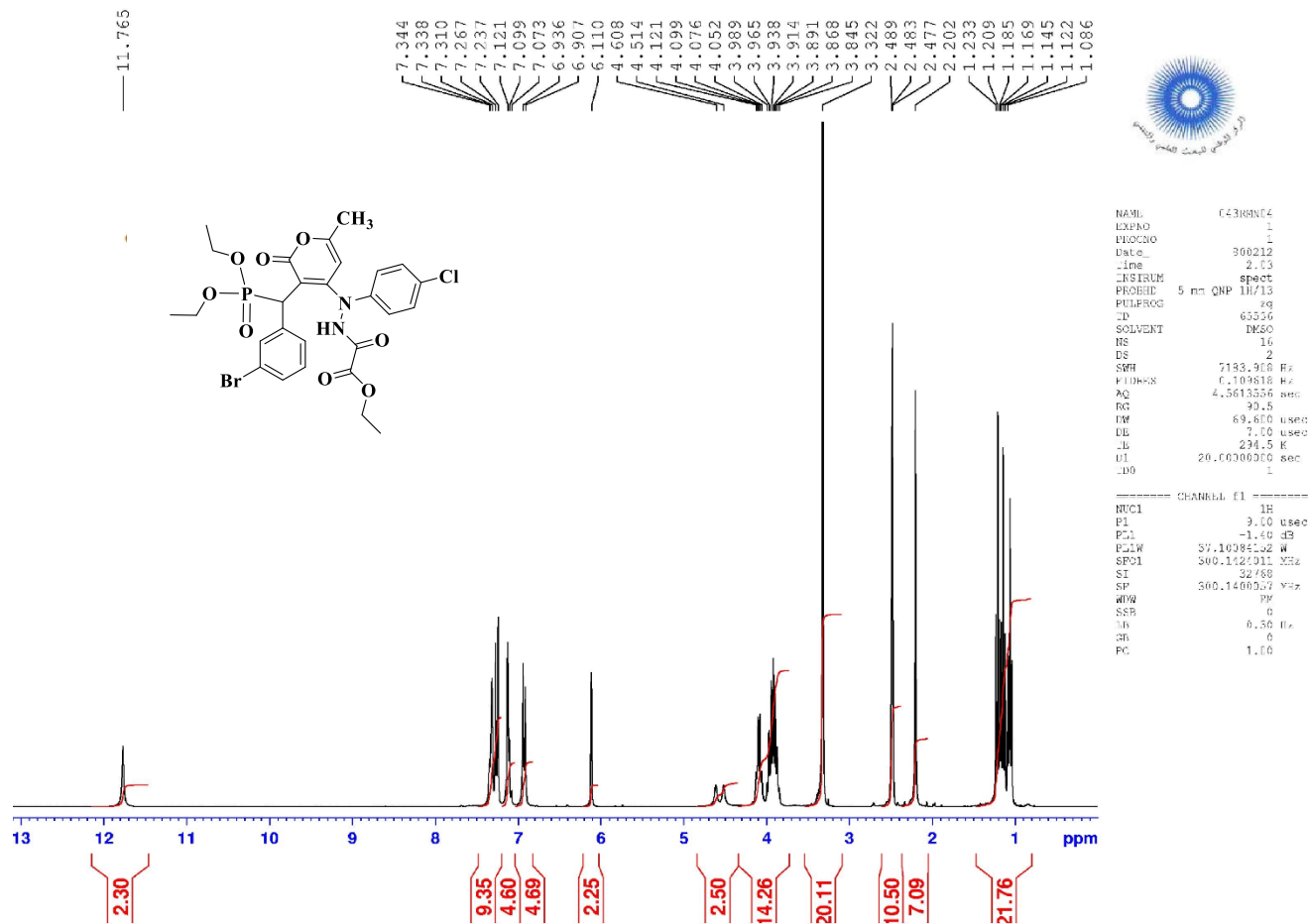


Figure 17: Spectre RMN ^1H du composé **10** (entrée 10, tableau 8)

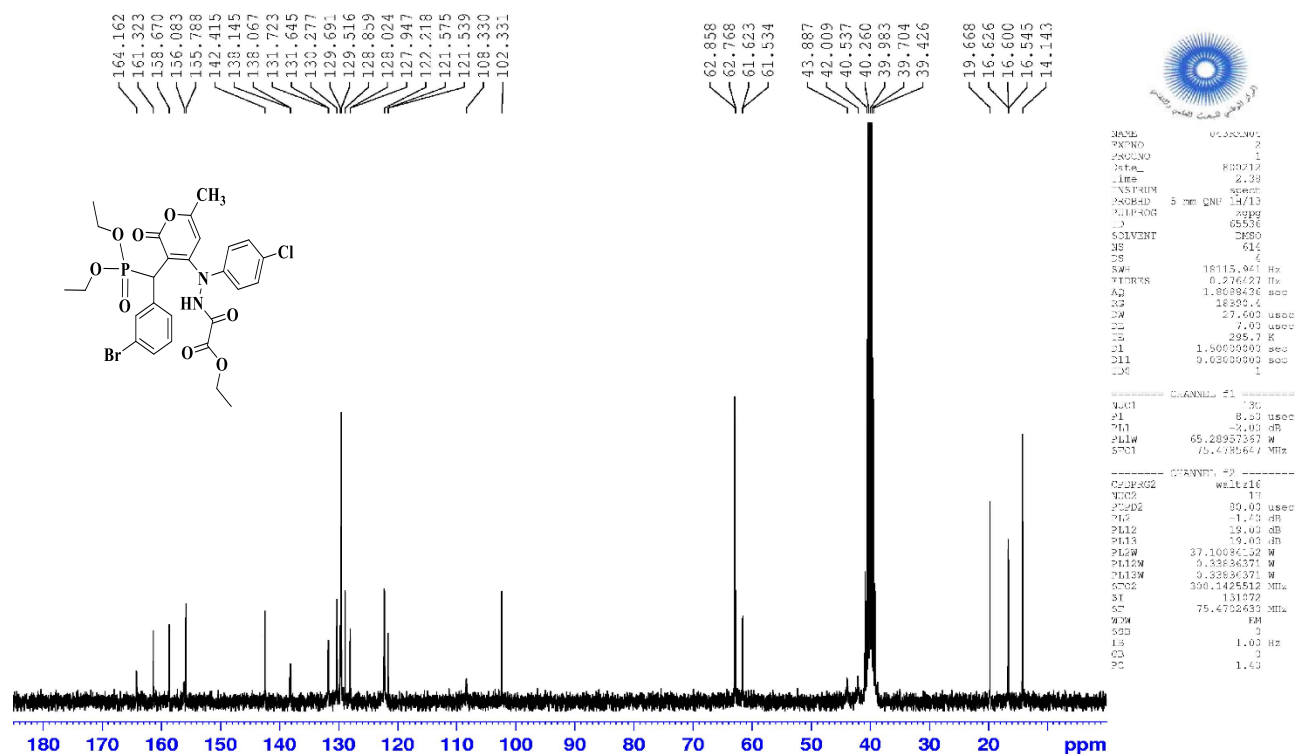


Figure 18: Spectre RMN ^{13}C du composé **10** (entrée 10, tableau 8)

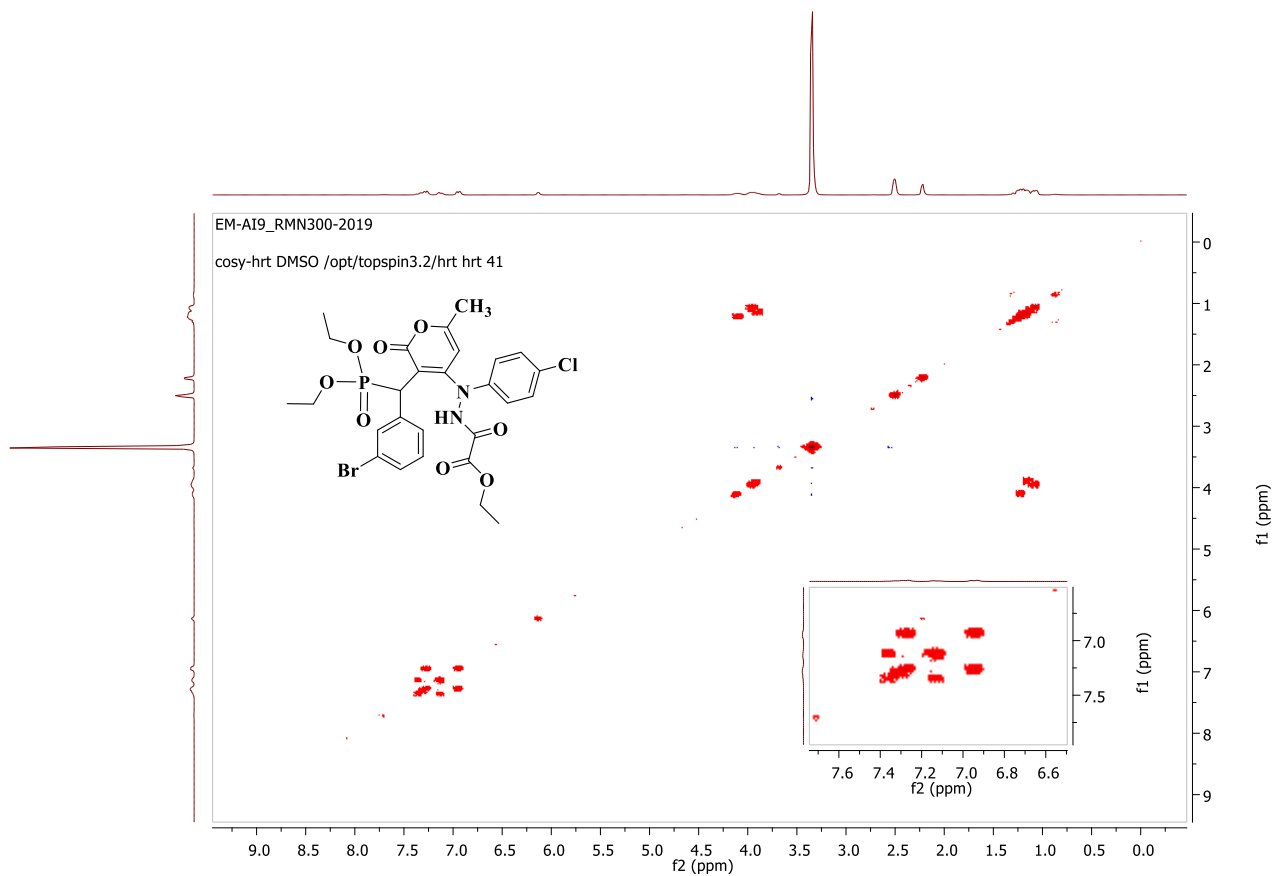


Figure 21: Spectre COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) du composé **10** (entrée 10, tableau 8)

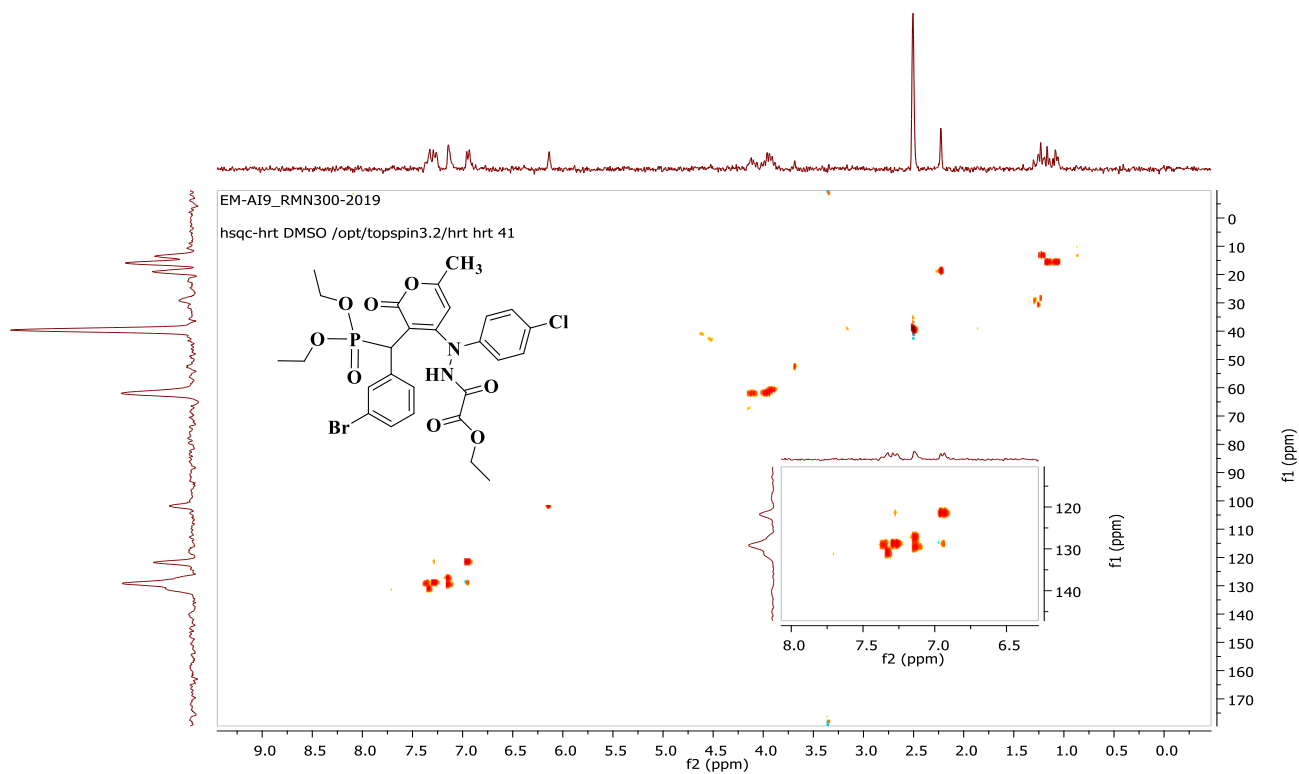


Figure 22: Spectre g-HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé **10** (entrée 10, tableau 8)

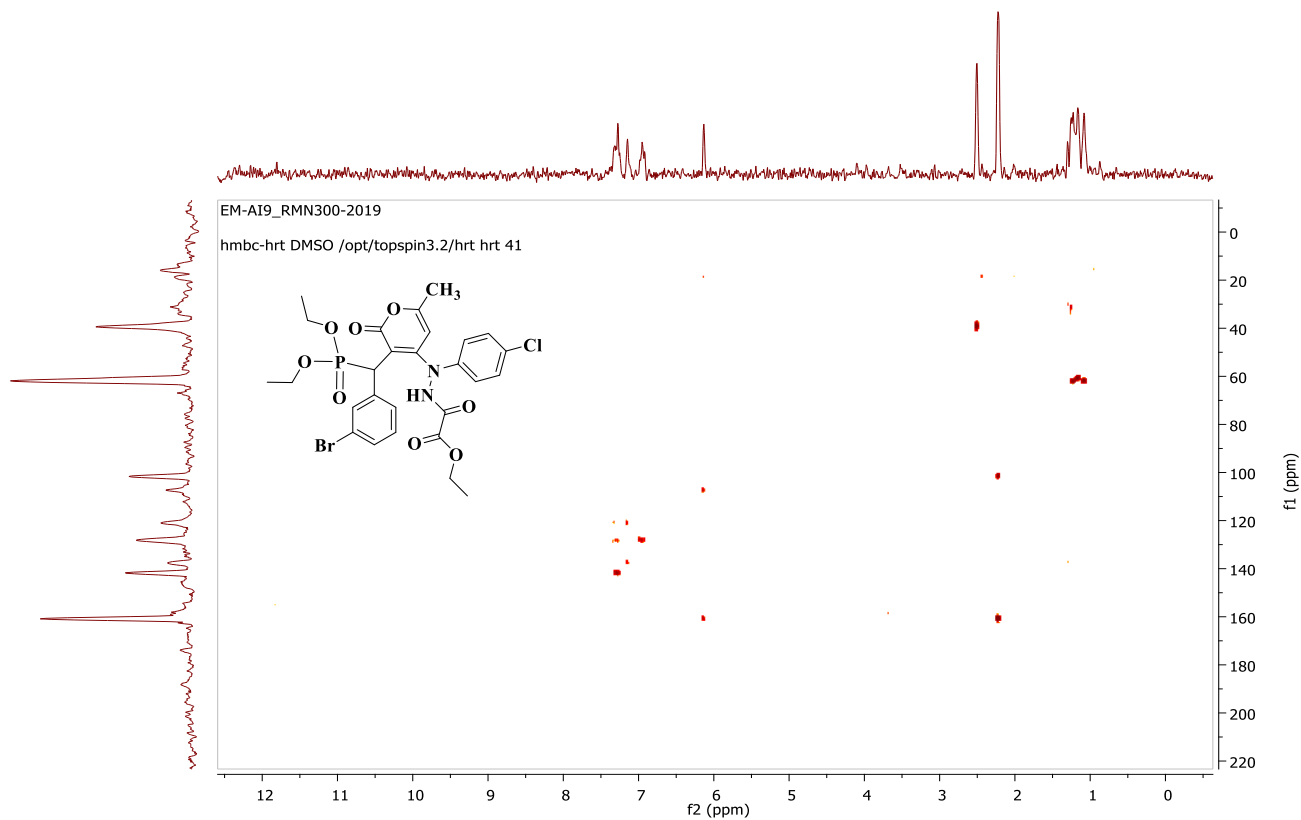


Figure 23: Spectre *g*-HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé 10 (entrée 10, tableau 8)

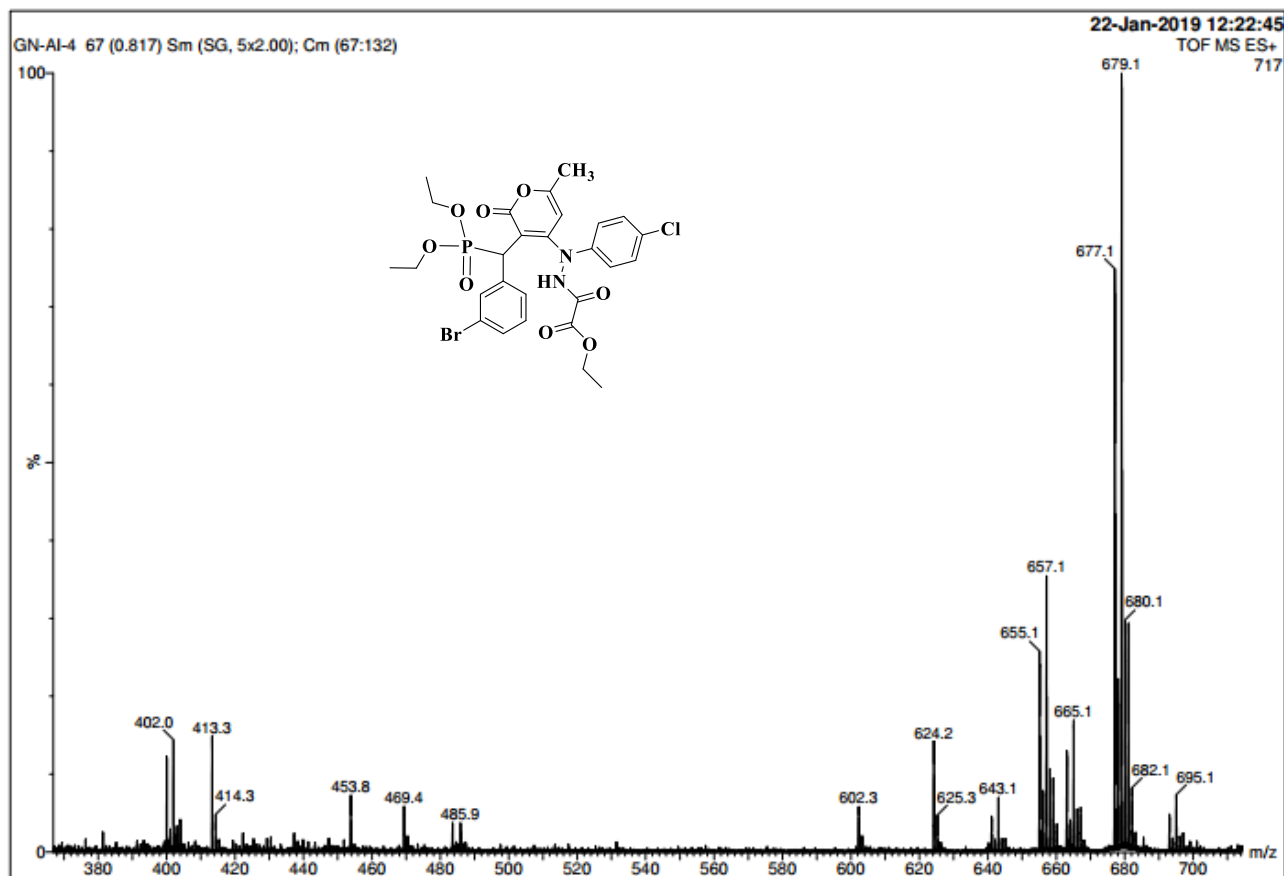
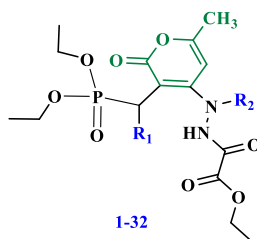


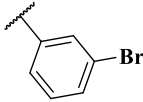
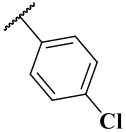
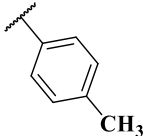
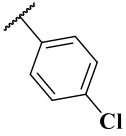
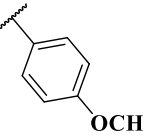
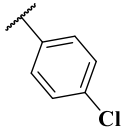
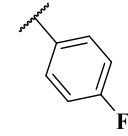
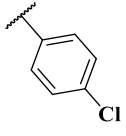
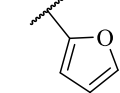
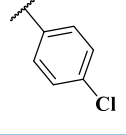
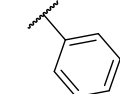
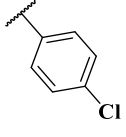
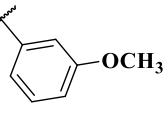
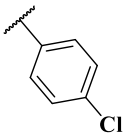
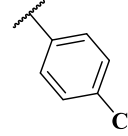
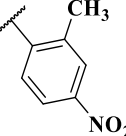
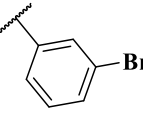
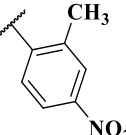
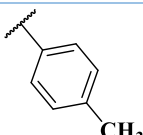
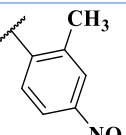
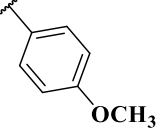
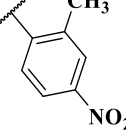
Figure 24: Spectre de masse du composé 10 (entrée 10, tableau 8)

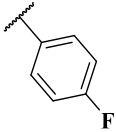
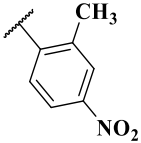

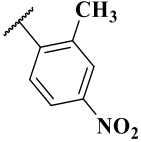
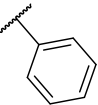
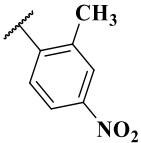
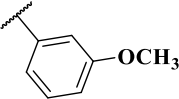
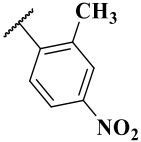
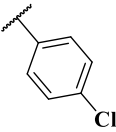
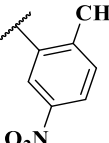
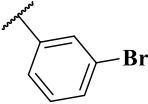
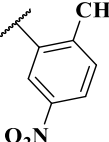
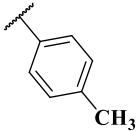
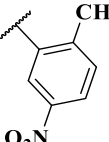
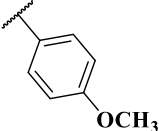
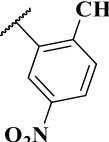
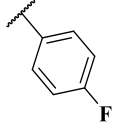
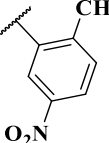

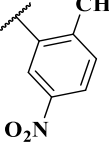
I-3- Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates

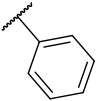
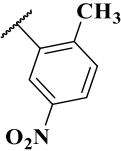
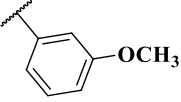
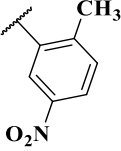
Tableau 8: Structure des dérivés diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétate (1-32)



Entrée	R ₁	R ₂	Temps (min)	Rendement (%)
1			90	51
2			75	56
3			90	55
4			90	57
5			120	52
6			85	49
7			60	50
8			120	53
9			90	52

Entrée	R ₁	R ₂	Temps (min)	Rendement (%)
10			95	57
11			60	59
12			60	52
13			60	54
14			85	51
15			105	52
16			120	57
17			120	46
18			120	48
19			150	46
20			105	48

Entrée	R ₁	R ₂	Temps (min)	Rendement (%)
21			120	45
22			90	49
23			90	50
24			120	49
25			120	46
26			105	44
27			85	49
28			85	47
29			90	49
30			85	51

Entrée	R ₁	R ₂	Temps (min)	Rendement (%)
31			105	52
32			90	48

III- Conclusion

Les **N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines** sont des précurseurs importants pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de type **triazolopyridazinones** et spirothiadiazolopyridazines via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de la pyridazinone et de son homologue thione.

Dans le même contexte, nous avons obtenu de nouveaux **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** via la réaction de la condensation au lieu de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines sur les **dérivés 2H-pyranyl phosphonates**, Ces derniers composés ont été préparés précédemment par réaction de condensation à trois composants (one pot) (**Chapitre I**).

L'addition du dipôle-1,3 a été effectuée préférentiellement sur la double liaison (**P=O**), suivi de l'ouverture du cycle d'oxadaizophole de groupement phosphonate des **2H-pyranyl phosphonates**. Quatre séries des produits ont été identifiés et isolés avec des rendements modérés.

Par ailleurs, ces produits ont été évalués biologiquement sur des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques : (**S. aureus, Klebsiella, E. coli, Salmonella, Proteus et Enterobacter spp.**) (**Chapitre IV**).

Partie expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT) et, dans certains cas, par analyse du gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique (g-HSQC) et/ou du gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples (g-HMBC).

Les spectres de masse à faible résolution (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Sciex API 3000 Perkin-Elmer.

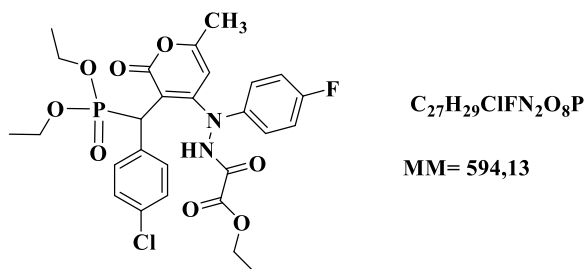
La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice.

1- Procédure générale pour la Synthèse des oxadiazophospholes-5-carboxylates

5 mmoles d'éthylhydrazono- α -bromoglyoxylate **3a-d** et 6 mmoles du carbonate de potassium K_2CO_3 sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF). Après 15 min d'agitation à température ambiante, 5 mmoles de 2H-pyranil phosphonates **2a-h** sont ajoutés; le mélange réactionnel est porté à reflux durant le temps indiqué sur le **tableau 8**. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle / hexane : 3/7).

1- Caractéristiques physico-chimiques des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates

Ethyl 2-(2-(3-((4-chlorophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (1)



Rendement: (51 %).

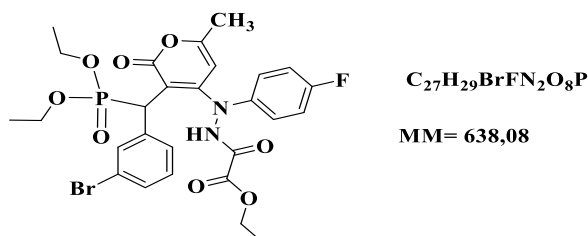
PF: 183-185°C.

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.73 (s, 1H, NH), 7.16 (m, 4H, Ar), 7.04 (m, 4H, Ar), 6.04 (s, 1H, CH), 4.55 (d, 1H, CH), 4.07 (m, 2H, CH_2), 3.88 (m, 4H, 2 CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3), 1.18 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2 CH_3), 1.05 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH_3),

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 164.2 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.5 (C), 130.6 (CH), 128.1 (CH), 123.4 (2CH), 123.3 (2CH), 116.6 (2CH), 116.3 (2CH), 106.9 (C), 101.9 (CH), 62.7 (2 CH_2), 61.4 (CH_2), 19.6 (CH_3), 16.6 (2 CH_3), 14.1 (CH_3).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 24.13 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((3-bromophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (2)



Rendement: (56 %).

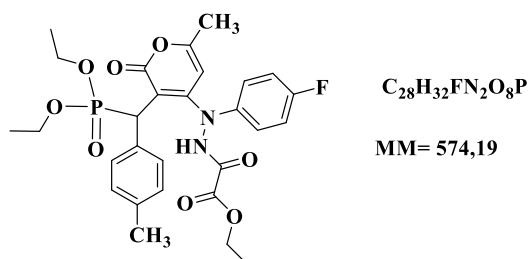
PF: 152-154 °C

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.76 (s, 1H, OH), 7.33 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.03 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.06 (s, 1H, CH), 4.53 (d, 1H, *CH), 4.09 (m, 2H, CH₂), 3.88 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.22 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.18 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.2 (C), 161.2 (C), 158.7 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.6 (C), 155.8 (C), 140.0 (C), 138.2 (C), 131.6 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 123.4 (CH), 121.5 (C), 116.5 (CH), 116.2 (CH) , 106.5 (C), 101.8 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.5 (CH₂), 43.0 (*CH), 19.7 (CH₃), 16.5 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.34 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(p-tolyl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (3)



Rendement: (55 %)

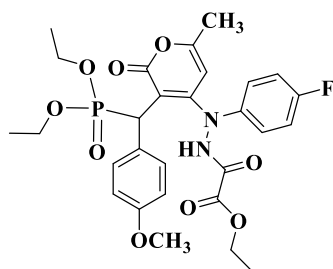
PF: 180-182°C;

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.68 (s, 1H, NH), 7.048 (m, 4H, Ar), 6.94 (m, 4H, Ar), 6.01 (s, 1H, CH), 4.53 (d, 1H, CH), 4.05 (m, 2H, CH₂), 3.89 (m, 4H, 2CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.13 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 0.84 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 167.44 (C), 164.12 (C), 161.21 (C), 160.53 (C), 158.72 (C), 155.90 (C), 140.08 (C), 135.67 (C), 132.4 (C), 132.04 (CH), 129.12 (CH), 128.94 (CH), 128.87 (CH), 128.73 (CH), 123.17 (CH), 123.06 (CH), 116.54 (CH), 116.23 (CH) , 108.13 (C), 102.06 (CH), 62.56 (2CH₂), 61.28 (CH₂), 21.01 (CH₃), 19.63 (CH₃), 16.62 (2CH₃), 14.25 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.87 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (4)



$C_{28}H_{32}FN_2O_9P$

MM=590,54

Rendement: (57 %)

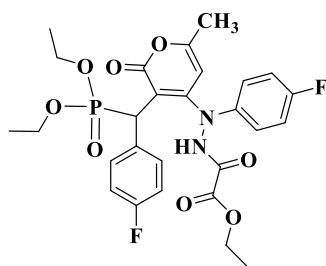
PF: 172-174 °C;

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.72 (s, 1H, NH), 7.03 (m, 6H, Ar), 6.7 (d, 2H, Ar), 6.01 (s, 1H, CH), 4.50 (d, 1H, *CH), 4.06 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1,09 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.1 (C), 161.2 (C), 160.5 (C), 158.7 (C), 158.2 (C), 158.0 (C), 155.8 (C), 140.1 (C), 130.2 (CH), 127.2 (C), 123.1 (2CH), 116.4 (2CH), 113.5 (CH) , 108.1 (C), 102.0 (CH), 62.5 (2CH₂), 61.2 (CH₂), 55.3 (-O-CH₃), 19.63 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.0 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 25.39 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-fluorophényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (5)



$C_{27}H_{29}F_2N_2O_8P$

MM=578,16

Rendement: (52 %).

PF: 216-218 °C.

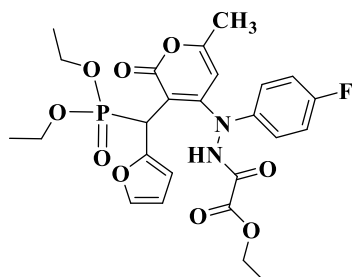
RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 7.06 (m, 8H, Ar), 6.04 (s, 1H, CH), 4.54 (d, 1H, *CH), 4.07 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.05 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 161.3 (C), 160.8 (C), 158.7 (C), 158.0 (C), 156.3 (C), 155.7 (C), 140.0 (C), 131.6 (C), 130.8 (CH), 123.3 (CH), 116.5 (CH), 116.2 (CH) , 115.0 (CH), 114.7

(CH), 101.9 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 25.11 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(furan-2-yl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (6)



C₂₅H₂₉F₂N₂O₈P

MM=550,48

Rendement: (49 %).

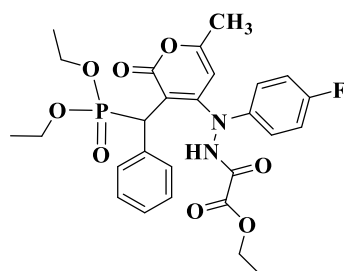
PF: 133-135 °C.

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.84 (s, 1H, NH), 7.33 (s, 1H, Ar), 7.02 (m, 4H, Ar), 6.28 (t, 1H, CH), 6.03 (s, 1H, CH), 4.65 (d, 1H, *CH), 4.19 (m, 2H, CH₂), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 2.16 (s, 3H, CH₃), 1.25 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.14 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 163.2 (C), 161.2 (C), 160.6 (C), 159.0 (C), 158.0 (C), 156.0 (C), 155.7 (C), 155.6 (C), 141.7 (CH), 139.9 (C), 123.0 (2CH), 116.3 (2CH), 110.9 (CH), 108.4 (CH), 101.9 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.8 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.2 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.72 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(phényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (7)



C₂₇H₃₀FN₂O₈P

MM=560,17

Rendement: (50 %).

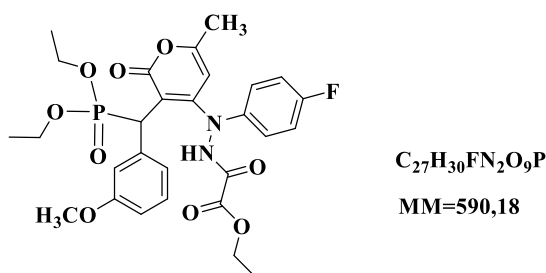
PF: 206-208°C.

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.71 (s, 1H, NH), 7.04 (m, 8H, Ar), 6.04 (s, 1H, CH), 4.56 (d, 1H, *CH), 4.06 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.16 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.05 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.1 (C), 161.2 (C), 160.7 (C), 158.7 (C), 158.0 (C), 156.1 (C), 155.18 (C), 140.1 (C), 135.5 (C), 129.0 (2CH), 128.1 (2CH), 126.7 (CH), 123.2 (2CH), 116.3 (2CH), 117.2 (2CH), 102.0 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 25.06 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(3-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-fluorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (8)



Rendement: (53 %)

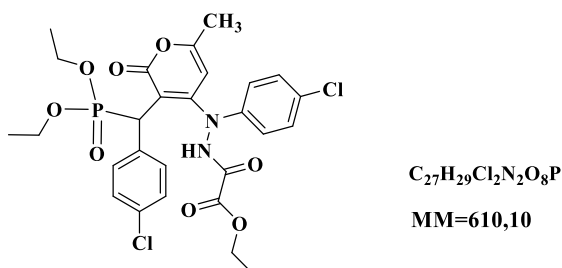
PF: 103-105 °C;

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.69 (s, 1H, NH), 7.01 (m, 6H, Ar), 6.72 (d, 2H, Ar), 7.09 (d, 1H, CH), 6.97 (m, 4H, Ar), 6.02 (s, 1H, CH), 4.53 (d, 1H, *CH), 4.05 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1,07 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.2 (C), 161.2 (C), 160.6 (C), 159.1 (C), 158.7 (C), 158.0 (C), 156.2 (C), 155.7 (C), 140.0 (C), 136.8 (C), 129.1 (CH), 123.3 (CH), 121.2 (CH), 116.5 (CH), 116.5 (2CH), 116.2 (2CH), 115.1 (CH), 112.0 (CH), 102.0 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 55.1 (-OCH₃), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.0 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 25.19 ppm.

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((4-chlorophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (9)



Rendement: (52 %).

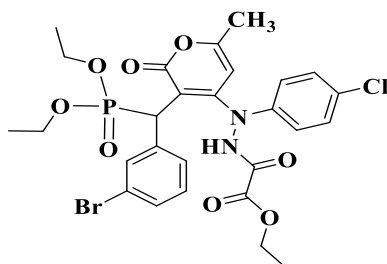
PF: 202-204 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 7.14 (m, 6H, Ar), 6.91 (d, 2H, Ar), 6.02 (s, 1H, CH), 4.50 (d, 1H, *CH), 4.09 (m, 2H, CH₂), 3.89 (m, 4H, 2CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.02 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.5 (C), 161.5 (C), 158.4 (C), 156.3 (C), 155.7 (C), 142.1 (C), 134.0 (C), 131.7 (C), 130.5 (2CH), 129.6 (2CH), 129,2 (C), 128.2 (2CH), 122.4 (2CH), 102.1 (CH), 63.2 (2CH₂), 61.9 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.4 (2CH₃), 13.9 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.85 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((3-bromophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(4-chlorophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (10)



C₂₇H₂₉BrClN₂O₈P
MM=654,05

Rendement: (57 %).

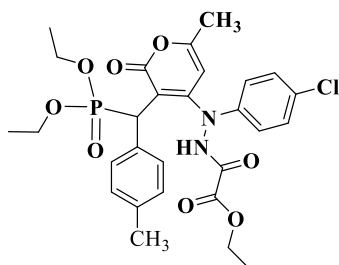
PF: 175-177 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ _H 11.76 (s, 1H, NH), 7.34 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 7.25 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 7.12 (d, 2H, 2 CH), 6.92 (d, 2H, 2CH), 6.11 (s, 1H, CH), 4.55 (d, 1H, *CH), 4.08 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.2 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.06 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.7 (C), 161.2 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.6 (C), 155.8 (C), 140.5 (C), 138.2 (C), 131.6 (C), 131.6 (CH), 131.2 (CH), 129.6 (CH), 127.8 (CH), 123.4 (CH), 116.4 (2CH), 116.2 (2CH), 106.5 (C), 101.9 (CH), 62.81 (2CH₂), 61.57 (CH₂), 19.66 (CH₃), 16.55 (2CH₃), 14.13 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.95 ppm

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(p-tolyl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (11)



$C_{28}H_{32}ClN_2O_8P$

MM=590,99

Rendement: (59 %)

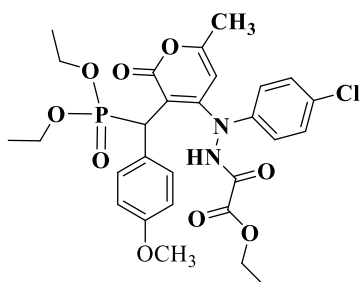
PF: 182-184 °C

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.69 (s, 1H, NH), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.05 (d, 2H, Ar), 6.91 (m, 4H, Ar), 6.06 (s, 1H, CH), 4.55 (d, 1H, *CH), 4.06 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.16 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.06 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.0 (C), 160.8 (C), 158.7 (C), 155.8 (C), 155.4 (C), 142.5 (C), 135.7 (C), 132.5 (C), 132.2 (C), 129.4 (4CH), 128.9 (C), 128.7 (2CH), 128.5 (C), 121.9 (2CH), 102.4 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.87 ppm.

ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (12)



$C_{28}H_{32}ClN_2O_9P$

MM=606,15

Rendement: (52 %)

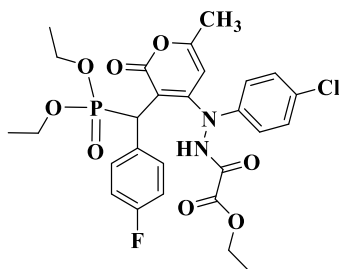
PF: 140-142 °C;

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.71 (s, 1H, NH), 6.98 (m, 8H, Ar), 6.06 (s, 1H, CH), 4.51 (d, 1H, *CH), 4.08 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1,07 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.05 (C), 160.8 (C), 158.7 (C), 155.2 (C), 155.8 (C), 155.4 (C), 142.6 (C), 130.2 (2CH), 129.4 (2CH), 128.5 (C), 127.1 (C), 121.9 (2CH), 113.6 (2CH), 102.4 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 55.4 (-OCH₃), 19.6 (CH₃), 16.7 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.97 ppm.

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-fluorophényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (13)



C₂₇H₂₉ClF₂N₂O₈P

MM=594,13

Rendement: (54 %).

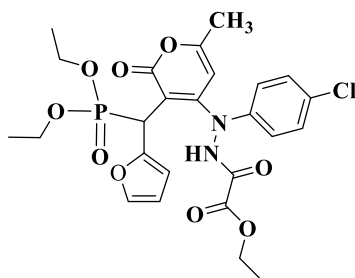
PF: 210-212 °C.

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.74 (s, 1H, NH), 7.09 (m, 8H, Ar), 6.09 (s, 1H, CH), 4.56 (d, 1H, *CH), 4.08 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.05 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.1 (C), 163.0 (C), 161.0 (C), 160.0 (C), 158.7 (C), 155.8 (C), 142.5 (C), 131.5 (C), 130.9 (2CH), 129.5 (2CH), 128.7 (C), 122.1 (2CH), 115.0 (CH) , 114.7 (CH), 102.35 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 25.02 ppm

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(furan-2-yl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (14)



C₂₅H₂₈ClN₂O₉P

MM=566,12

Rendement: (51 %).

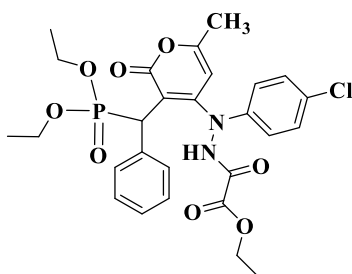
PF: 95-97 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.83 (s, 1H, NH), 7.33 (m, 3H, Ar), 6.95 (d, 1H, Ar), 6.29 (t, 1H, CH), 6.17 (d, 1H, Ar) 6.08 (s, 1H, CH), 4.71 (d, 1H, *CH), 4.20 (m, 2H, CH₂), 3.94 (m, 4H, 2CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.12 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 163.0 (C), 160.8 (C), 158.9 (C), 156.1 (C), 158.0 (C), 155.3 (C), 148.1 (C), 142.5 (C), 141.7 (CH), 129.5 (2CH), 128.5 (C), 121.6 (CH), 116.1 (2CH), 110.9 (CH), 108.4 (CH), 102.5 (CH), 62.9 (2CH₂), 61.9 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.2 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 21.91 ppm

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(phényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (15)



C₂₇H₃₀ClN₂O₈P

MM=576,14

Rendement: (52 %).

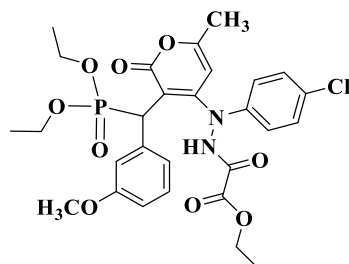
PF: 190-192 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.71 (s, 1H, OH), 7.24 (d, 2H, Ar), 7.13 (m, 5H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 6.09 (s, 1H, CH), 4.60 (d, 1H, *CH), 4.06 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.16 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.05 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.0 (C), 160.9 (C), 158.9 (C), 158.7 (C), 155.8 (C), 155.6 (C), 142.5 (C), 135.3 (C), 129.5 (2CH), 129.0 (2CH), 125.4 (2CH), 128.9 (C), 128.6 (C), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 122.0 (2CH), 102.4 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.83 ppm.

Ethyl 2-(2-(4-chlorophényl)-2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(3-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (16)



$C_{28}H_{32}ClN_2O_9P$

MM=606,15

Rendement: (57 %)

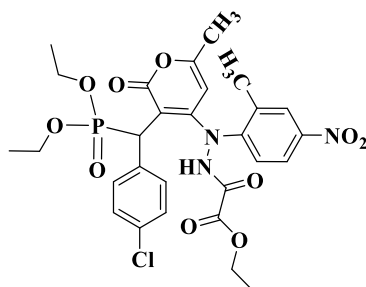
PF: 95-97 °C;

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 11.68 (s, 1H, NH), 7.25 (d, 2H, 2CH), 7.03 (t, 1H, CH), 7.09 (d, 1H, CH), 6.89 (d, 2H, Ar), 6.70 (d, 2H, Ar), 6.07 (s, 1H, CH), 4.55 (d, 1H, *CH), 4.06 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 3.64 (s, 3H, -OCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1,07 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 164.1 (C), 160.9 (C), 159.0 (C), 155.8 (C), 142.5 (C), 156.3 (C), 136.7 (C), 1329.5 (2CH), 129.3 (CH), 129.12 (CH), 128.6 (C), 122.0 (CH), 121.2 (CH), 116.1 (CH), 115.1 (CH), 112.0 (CH), 109.4 (C), 102.4 (CH), 62.6 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 55.1 (-OCH₃), 44.0 (CH), 19.6 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 24.65 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((4-chlorophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (17)



$C_{28}H_{31}ClN_3O_{10}P$

MM=635,14

Rendement: (46 %).

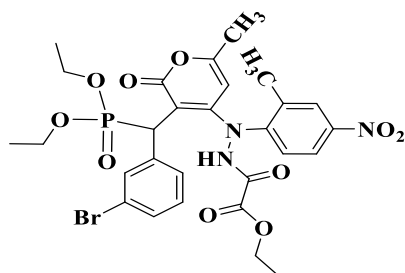
PF: 180-182°C.

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 11.88 (s, 1H, NH), 7.93 (d, 2H, Ar), 7.16 (m, 5H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 4.5 (d, 1H, *CH), 3.98 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.2 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.7 (CH), 122.9 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 23.98 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((3-bromophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (18)



C₂₈H₃₁BrN₃O₁₀P
MM=679,09

Rendement: (48 %).

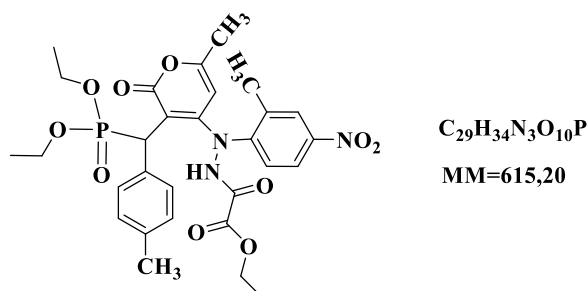
PF: 230-232 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.89 (s, 1H, NH), 7.95 (d, 2H, Ar), 7.91 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 3.96 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.16 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 165.2 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.9 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 130.4 (2CH), 128.1 (2CH), 124.8 (CH), 123.1 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.5 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.08 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(p-tolyl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (19)



Rendement: (46 %).

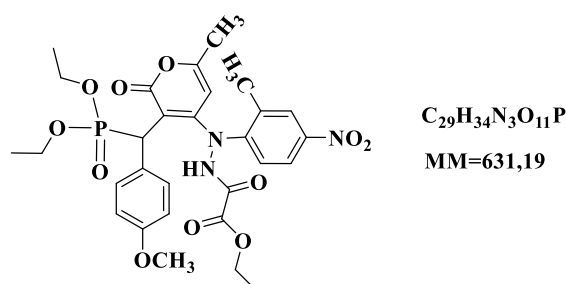
PF: 190 -192 °C.

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 11.89 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.93 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.19 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.16 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 3.99 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH_2), 3.92 (m, 4H, 2 CH_2), 2.19 (s, 6H, 2 CH_3), 1.18 (t, 6H, $J=7.21$ Hz, 2 CH_3), 1.16 (t, 3H, $J=7.21$ Hz, CH_3),

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 165.1 (C), 162.1 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.5 (C), 131.6 (C), 131.3 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.8 (CH), 122.8 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2 CH_2), 61.3 (CH_2), 19.6 (CH_3), 18.8 (CH_3), 16.7 (2 CH_3), 14.1 (CH_3).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 24.03 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (20)



Rendement: (48 %).

PF: 201-203 °C.

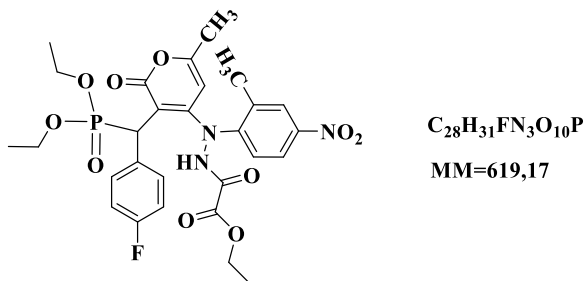
RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 11.89 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.97 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.13 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.92 (m, 2H,

CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.21 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.2 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.7 (CH), 122.9 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 55.4 (-O-CH₃), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 23.97 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-fluorophényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (21)



Rendement: (45 %).

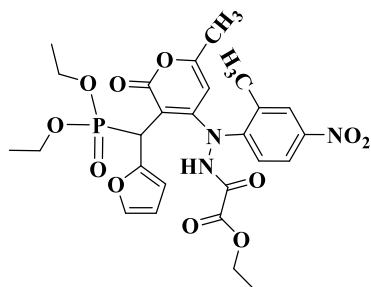
PF: 228 – 230 °C.

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.87 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.90 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.32 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 3.97 (d, 1H, CH), 3.94 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.7 (C), 161.1 (C), 158.5 (C), 158.1 (C), 156.3 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 130.9 (2CH), 128.1 (2CH), 124.9 (CH), 122.8 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.5 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 23.96 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(furan-2-yl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (22)



$C_{26}H_{30}N_3O_{11}P$

MM=591,16

Rendement: (49 %).

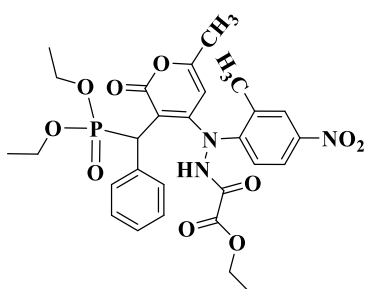
PF: 188-190 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.85 (s, 1H, NH), 8.06 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.95 (d, 1H, CH), 7.92 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (d, 2H, 2CH) 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 5.91 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.5 (C), 161.5 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 133.6 (C), 132.4 (C), 130.6 (CH), 128.1 (2CH), 125.3 (CH), 123.3(2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.9 (CH₃), 16.7 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.28 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(phényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (23)



$C_{28}H_{32}N_3O_{10}P$

MM=601,18

Rendement: (50 %).

PF: 242-244 °C.

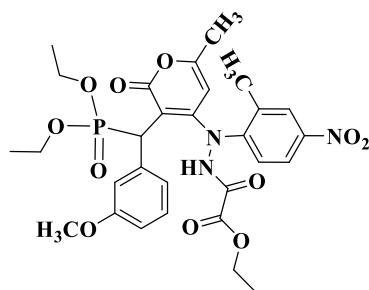
RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.87 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.97 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (m, 4H, Ar), 5.93 (s, 1H, CH), 3.97 (d, 1H, CH), 3.94 (m, 2H,

CH₂), 3.92 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.7 (C), 161.1 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 136.6 (C), 133.6 (C), 132.5 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.9 (CH), 123.5 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.9 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.7 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.26 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(3-méthoxyphenyl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-4-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (24)



C₂₉H₃₄N₃O₁₁P

MM=631,19

Rendement: (49 %).

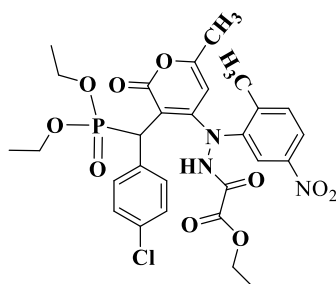
PF: 182-184 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.88 (s, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.96 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, *CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.96 (m, 2H, CH₂), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.4 (C), 161.1 (C), 158.6 (C), 158.1 (C), 156.1 (C), 155.6 (C), 140.1 (C), 134.6 (C), 131.5 (C), 131.4 (C), 130.4 (2CH), 128.1 (2CH), 124.6 (CH), 123.2 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 55.4 (-O-CH₃), 19.7 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.0 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.06 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((4-chlorophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (25)



$C_{28}H_{31}ClN_3O_{10}P$
MM=635,14

Rendement: (46 %).

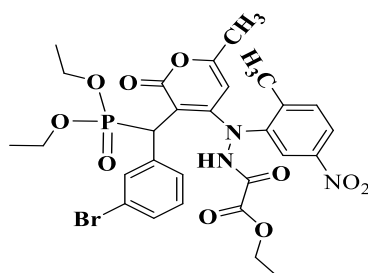
PF: 242-244 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.93 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH₂), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.18 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.8 (C), 161.1 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 132.5 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.7 (CH), 122.9 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.9 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.7 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.55 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((3-bromophényl)(diéthoxyphosphoryl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (26)



$C_{28}H_{31}BrN_3O_{10}P$
MM=679,09

Rendement: (44 %).

PF: 225-227 °C.

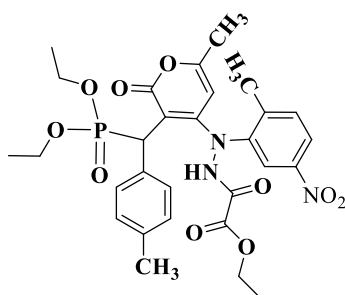
RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (m, 4H, Ar), 5.93 (s, 1H, CH), 3.97 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H,

CH₂), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 2.17 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.17 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 165.4 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.7 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.7 (C), 131.5 (C), 131.4 (C), 130.9 (2CH), 128.1 (2CH), 124.8 (CH), 123.4 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.2 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.0 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.76 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(p-tolyl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (27)



C₂₉H₃₄N₃O₁₀P
MM=615,20

Rendement: (49 %).

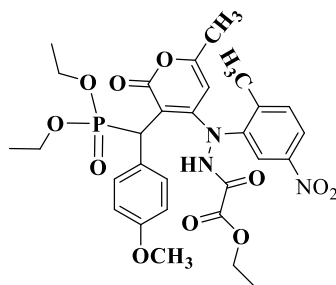
PF: 215 -217 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.88 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.92 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.16 (m, 4H, Ar), 5.93 (s, 1H, CH), 3.99 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH₂), 3.94 (m, 4H, 2CH₂), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.18 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.9 (C), 162.3 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.4 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.5 (C), 131.6 (C), 131.3 (C), 130.5 (2CH), 128.1 (2CH), 124.7 (CH), 122.8 (2CH), 106.9 (C), 101.4 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 18.9 (CH₃), 16.8 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.86 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (28)



$C_{29}H_{34}N_3O_{11}P$

MM=631,19

Rendement: (47 %).

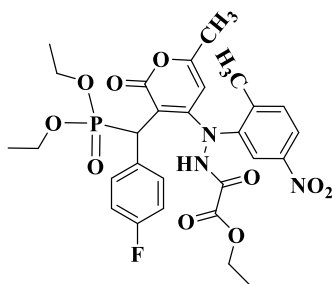
PF: 194-196 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.99 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (m, 4H, Ar), 5.93 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.92 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.91 (m, 4H, 2CH₂), 2.22 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.15 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.8 (C), 161.1 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.7 (C), 155.6 (C), 140.2 (C), 134.6 (C), 131.6 (C), 131.5 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.7 (CH), 122.9 (2CH), 106.5 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 55.4 (-O-CH₃), 19.5 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.5 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.67 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(4-fluorophényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (29)



$C_{28}H_{31}FN_3O_{10}P$

MM=619,17

Rendement: (49 %).

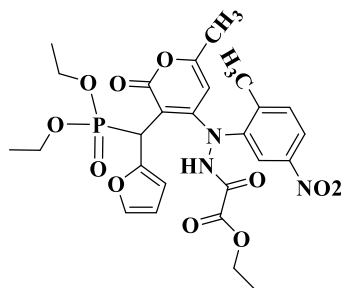
PF: 214 – 216 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.88 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.26 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (m, 4H, Ar), 5.84 (s, 1H, CH), 3.92 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH₂), 3.86 (m, 4H, 2CH₂), 2.17 (s, 6H, 2CH₃), 1.18 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.9 (C), 161.1 (C), 158.7 (C), 158.1 (C), 156.3 (C), 155.6 (C), 139.9 (C), 134.2 (C), 131.9 (C), 131.4 (C), 130.8 (2CH), 128.1 (2CH), 124.9 (CH), 122.9 (2CH), 106.9 (C), 101.6 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 19.5 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.5 (2CH₃), 14.0 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.76 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(furan-2-yl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (30)



$C_{26}H_{30}N_3O_{11}P$

MM=591,16

Rendement: (51 %).

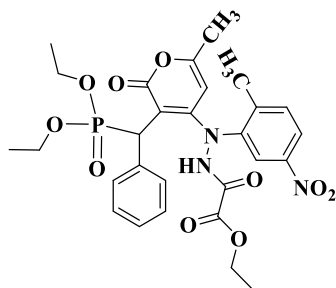
PF: 182-184 °C.

RMN 1H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ_H 11.86 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.97 (d, 1H, CH), 7.96 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.43 (d, 2H, 2CH) 7.18 (d, 1H, CH_{Ar}), 5.94 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.97 (m, 2H, CH₂), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 2.18 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.20 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.20 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.8 (C), 161.5 (C), 159.2 (C), 158.1 (C), 156.6 (C), 155.9 (C), 140.5 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 132.4 (C), 1301.6 (CH), 128.8 (2CH), 125.3 (CH), 123.3(2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.7 (2CH₂), 61.3 (CH₂), 19.7 (CH₃), 18.8 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.86 ppm.

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(phényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (31)



$C_{28}H_{32}N_3O_{10}P$

MM=601,18

Rendement: (52 %).

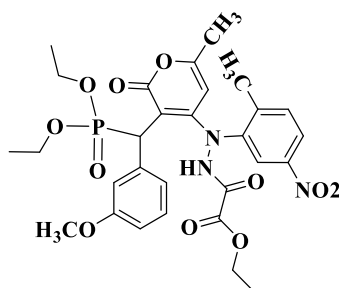
PF: 230-232 °C.

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 11.89 (s, 1H, NH), 8.14 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.99 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.24 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (m, 4H, Ar), 5.92 (s, 1H, CH), 3.98 (d, 1H, CH), 3.93 (m, 2H, CH_2), 3.92 (m, 4H, 2 CH_2), 2.19 (s, 6H, 2 CH_3), 1.18 (t, 6H, $J=7.21$ Hz, 2 CH_3), 1.16 (t, 3H, $J=7.21$ Hz, CH_3),

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 164.8 (C), 161.1 (C), 158.8 (C), 158.1 (C), 156.3 (C), 155.6 (C), 139.8 (C), 136.6 (C), 133.6 (C), 132.5 (C), 130.6 (2CH), 128.1 (2CH), 124.9 (CH), 123.5 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.9 (2 CH_2), 61.3 (CH_2), 19.6 (CH_3), 18.8 (CH_3), 16.6 (2 CH_3), 14.1 (CH_3).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 24.66 ppm

Ethyl 2-(2-(3-((diéthoxyphosphoryl)(3-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(2-méthyl-5-nitrophényl)hydrazineyl)-2-oxoacétate (32)



$C_{29}H_{34}N_3O_{11}P$

MM=631,19

Rendement: (48 %).

PF: 192-194 °C.

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.88 (s, 1H, NH), 8.06 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.97 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (m, 4H, Ar), 5.91 (s, 1H, *CH), 3.97 (d, 1H, CH), 3.97 (m, 2H,

CH₂), 3.93 (m, 4H, 2CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 6H, 2CH₃), 1.19 (t, 6H, J= 7.21 Hz, 2CH₃), 1.16 (t, 3H, J= 7.21 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 164.8 (C), 161.1 (C), 158.9 (C), 158.1 (C), 156.1 (C), 155.5 (C), 140.1 (C), 134.5 (C), 131.5 (C), 131.6 (C), 130.4 (2CH), 128.2 (2CH), 124.6 (CH), 123.2 (2CH), 106.9 (C), 101.5 (CH), 62.8 (2CH₂), 61.4 (CH₂), 55.4 (-O-CH₃), 19.8 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.6 (2CH₃), 14.1 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 24.73 ppm.

Chapitre III
Synthèse et étude cristallographique, analyse de
surface Hirshfeld et étude DFT des nouveaux
dérivés α -amino-1H indazolyl-phosphonates

I- Etude Bibliographique sur la synthèse des α -amino-1H Indazolyl-phosphonates

Introduction

Les α -aminophosphonates et les bis-phosphonates ont été utilisés dans diverses applications biologiques telles que les antibiotiques, les antiviraux, les antibactériens, les antileishmaniens, les anticancéreux, les herbicides, les anti-VIH, les antifongiques et les inhibiteurs d'enzymes¹⁻⁵. Au cours des dernières décennies, la synthèse des dérivés α -aminophosphonates contenant des hétérocycles tels que la quinazoline, le benzimidazole, le pyrazole, le thiazole, la pyridine et la coumarine a suscité beaucoup d'intérêt, la plupart des composés présentent une forte activité biologique. D'autre part, les coumarines constituent une classe importante de composés d'origine naturelle et synthétique qui possèdent diverses activités pharmacologiques telles que des activités anticancéreuses sur les cellules cancéreuses KB humaines et les cellules HCT-116. Les hétérocycles à base de quinazoline et de pyrazole ont montré des activités antivirales significatives contre le Virus de la mosaïque du tabac (TMV), similaires à celles de l'agent antiviral commercial Ningnanmycin⁶⁻⁹. Plus récemment, α -aminophosphonates portant des fragments uracile, pyrazole, chromone ou thiazole ont montré des activités biologiques prometteuses en l'occurrence comme inhibiteurs potentiels de l'acétylcholinestérase, aussi des activités antioxydantes et anti-inflammatoires¹⁰⁻¹¹. Sur la base de cette stratégie, nous avons proposé d'incorporer un squelette indazole dans les α -aminophosphonates. Les indazoles de leurs parts sont importants en raison de toute une série d'activités biologiques et d'applications médicales¹²⁻¹⁴.

-
- 1) W.M. Abdou, R.F. Barghash, M.S. Bekheit, *J. Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 345 (2012) 884–895.
 - 2) U.R.S. Arigala, C. Matcha, K.R. Yoon. *Heteroat. Chem.* 23 (2012) 160–165.
 - 3) M.V.N. Reddy, A. Balakrishna, M.A. Kumar, *Chem. Pharm. Bull.* 57 (2009) 1391–1395.
 - 4) X.P. Rao, Z.Q. Song, L. He, *Heteroat. Chem.* 19 (2008) 512–516.
 - 5) S.R. Devineni, S. Doddaga, R. Donka, N.R. Chamarthi. *Chin. Chem. Lett.* 24 (2013) 759–763.
 - 6) H. Luo, D. Hu, J. Wu, M. He, L. Jin, S. Yang, B. Song. *Int. J. Mol. Sci.* 13 (2012) 6730-6746.
 - 7) Y.-J. Li, C.-Y. Wang, M.-Y. Ye, G.-Y. Yao, H.-S. Wang. *Molecules* 20 (2015) 14791-14809.
 - 8) G.V. Shitre, R.S. Bhosale, D.S. Karhale, P. Sujitha, C.G. Kumar, K.V.S. R. Krishna and S.V. Bhosale. *Chem. Biol. Inter.* 4 (2014) 48-57.
 - 9) L. Gu, C. Jin. *Org. Biomol. Chem.* 10 (2012) 7098-7102.
 - 10) R.S. Nayab, S. Maddila, M.P. Krishna, J.J.T. Salam, B.S. Thaslim, V. Chinthra, R. Wudayagiri, V. Nagam, V. Tarte, S. Chinnam, N.R. Chamarthi. *J Recept Signal Transduct Res.* 40 (2020) 166-172.
 - 11) M. Sudileti, V. Chinthra, S. Nagaripati, M. Gundluru, S.H. Yasmin, R. Wudayagiri, S.R. Cirandur. *Med. Chem. Res.* 28 (2019) 1740-1754.

- 12) P.A. Harris, A. Bloor, M. Cheung, R. Kumar, R.M. Crosby, R.G. Davis-Ward, A.H. Epperly, K.W. Hinkle, R.N. Hunter, J.H. Johnson, V.B. Knick, C.P. Laudeman, D.K. Luttrell, R.A. Mook, R.T. Nolte, S.K. Rudolph, J.R. Szewczyk, A.T. Truesdale, J.M. Veal, L. Wang, J.A. Stafford. *Med. Chem.*, 51 (2008) 4632–4640.
- 13) J. Zhang, Q. Yang, J. A. C. Romero, J. Cross, B. Wang, K. M. Poutsika, F. Epie, D. Bevan, Y. Wu, T. Moy, A. Daniel, B. Chamberlain, N. Carter, J. Shotwell, A. Arya, V. Kumar, J. Silverman, K. Nguyen, C. A. Metcalf, D. Ryan, B. Lippa, R. E. Dolle. *ACS Med. Chem. Lett.* 6 (2015) 1080–1085.
- 14) K.G. Liu, A.J. Robichaud, R.C. Bernotas, Y. Yan, J.R. Lo, M.-Y. Zhang, Z.A. Hughe, C. Huselton, G.M. Zhang, J.Y. Zhang, D.M. Kowal, D.L. Smith, L.E. Schechter, T.A. Comery. *J. Med. Chem.* 53 (2010) 7639–7646.

I-1- Etude bibliographique sur les réactions d'alkylation de l'indazole

L'indazole, aussi connu sous le nom de 1,2-benzopyrazole ou encore 1,2-benzodiazole (**figure 20**), fait partie des composés organiques hétérocycliques d'importance capitale en chimie organique. Cet hétérocycle constitue une classe de composés renfermant d'intéressantes activités tant chimiques que biologiques^{15, 16}.

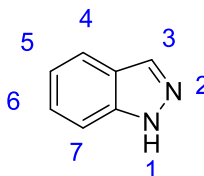


Figure 25: Structure de l'indazole

La réactivité chimique de l'indazole, revient à sa tautomérie et à son aromaticité. L'indazole contient deux atomes d'azote et peut exister sous deux formes (1H-indazole et 2H-indazole). Ceci est dû à la délocalisation des protons entre les deux atomes d'azote. Ce processus est appelé cycle Tautomérie protonique (**Schéma 32**). En raison de la différence d'énergie entre les tautomères, la forme 1H-indazole est très dominante en phase gazeuse, en solution et en phase solide, et ses dérivés sont généralement plus stable thermodynamiquement que la forme 2H-indazole¹⁷.

15) (a) Schmidt, A., Beutler, A., Snovydovych, B. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 24, 4073-4095. (b) Stadlbauer, W., Camp, N. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*; Thieme: Stuttgart, Germany. 2002, 12, 227-324. (c) Bernard, M. K., Kujawski, J., Skierska, U., Gzella, A. K., Jankowski, W. *Arkivoc.* 2012, 1-12. (d) Pordel, M., Beyramabadi, S. A., Mohammadinejad, A. *Dyes Pigm.* 2014, 102, 46-52. (e) Rodriguez, J., Olea-Azar, C., Barriga, G., Folch, C., Gerpe, A., Cerecetto, H., Gonzalez, M. *Spectrochim. Acta Part A.* 2008, 70, 557-564. (f) Catalán, J. *Arkivoc.* 2014, 57-70.

16) (a) Abbassi, N., Chicha, H., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Hajjaji, A., Geffken, D., Aiello, C., Gangemi, R., Rosano, C., Viale, M. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 57, 240-249. (b) Gaikwad, D. D., Chapolikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 90, 707-731. (c) Abbassi, N., Rakib, E. M., Chicha, H., Bouissane, L., Hannioui, A., Aiello, C., Gangemi, R., Castagnola, P., Rosano, C., Viale, M. *Arch. Pharm.* 2014, 347, 423-431. (d) Ali, N., Dar, B., Pradhan, V., Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2013, 13, 1792. (e) Boiani, L., Gerpe, A., Arán, V. J., Torres, S., Ortiz, E. S., Vera de Bilbao, N., Sanabria, L., Yaluff, G., Nakayama, H., Rojas de Arias, A., Maya, J. D., Morello, J. A., Cerecetto, H., Gonzalez, M. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1034-1040. (f) Rodriguez, J., Gerpe, A., Aguirre, G., Kemmerling, U., Piro, O. E., Aran, V. J., Maya, J. D., Olea-Azar, C., Gonzalez, M., Cerecetto, H. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1545-1553. (g) Muro, B., Reviriego, F., Navarro, P., Marín, C., RamírezMacías, I., Rosales, M. J., Sánchez-Moreno, M., Arán, V. J. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 74, 124-134.

17) Catalán, J., Valle, J. C., Claramunt, R. M., Boyer, G., Laynez, J., Gómez, J., Jiménez, P., Tomás, F., Elguero, J. *J. Phys. Chem.* 1994, 41, 10606-10612.

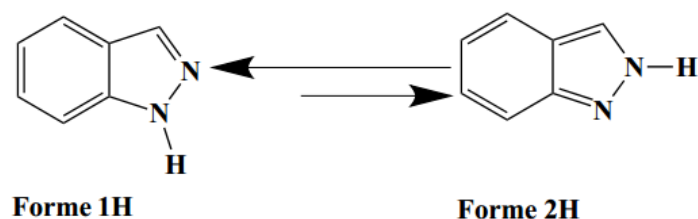


Schéma 33: Equilibre tautomérie de l'indazole

Lorsque l'hydrogène pyrazole est substitué, les structures 1H-indazole et 2H-indazole peuvent exister séparément. Plusieurs méthodes ont été développées pour obtenir des dérivés N-substitués de l'indazole. L'alkylation est l'une des méthodes utilisées pour préparer des dérivés d'indazole substitués aux positions N-1 et N-2. Et aussi la littérature¹⁸ sur l'alkylation des indazoles indique que l'acidité ou la basicité du milieu, l'utilisation de solvants protiques ou aprotiques et les effets électroniques et stériques affectent tous le rapport en isomères N-1 et N-2 alkyles formés.

Han Vinh Huynh et al.¹⁹ ont décrit la synthèse et l'alkylation d'indazoles avec du 1,2-dibromobutane en présence d'hydroxyde de sodium comme base de réaction dans l'acétonitrile. Ces conditions opératoires ont conduit à la formation de deux isomères en position N-1 et position N-2 alkylés avec des rendements proportionnels (**schéma 33**).

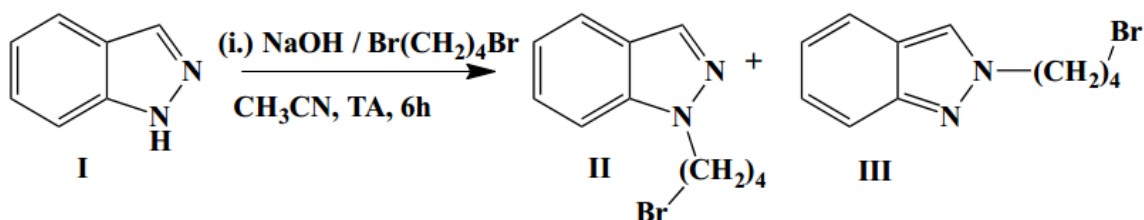


Schéma 34: Réaction d'alkylation de l'indazole par le 1,2-dibromobutane

18) (a) Schmidt, A., Snovydovych, B., Habeck, T., Dröttboom, P., Gjikaj, M., Adam, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 4909-4916. (b) Han, Q., Dominguez, C., Stouten, P. F. W., Park, J. M., Duffy, D. E., Galemme Jr, R. A., Luetgen, J. M., Knabb, R. M., Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4398-4415. (c) Teixeira, F. C., Ramos, H., Antunes, F., Curto, M. J. M., Duarte, M. T., Bento, I. *Molecules.* 2006, 11, 867-889. (d) Brown, F. J., Yee, Y. K., Cronk, I. L. A., Hebbel, K. C., Krell, R. D., Snyder, D. W. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1771-1781.

19) Haresh, S., Ramasamy, J., Han, V. H. *Organometallics.* 2012, 31, 1195-1203.

Dans le même axe, Teixeira et ses collaborateurs²⁰ ont synthétisé des esters d'indazole, à partir de l'alkylation des indazoles par les esters halogénés à différentes chaînes hydrocarbonées. Les isomères N-1 et N-2 sont obtenus avec des rendements et des proportions différents (schéma 34).

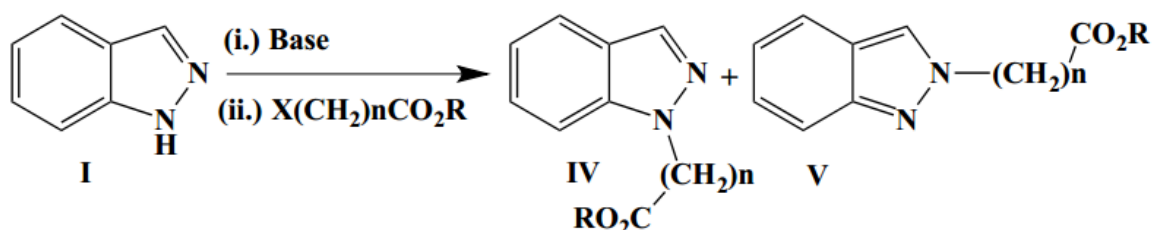


Schéma 35: Réaction d'alkylation des indazoles par les esters halogénés

Pour préparer des dérivés N-alkylés, Teixeira²⁰ et al. ont utilisé plusieurs conditions (base, solvant et agent alkylant) (tableau 9). Notez que l'isomère N-1 est le produit principal par rapport à l'isomère N-2. A température ambiante, en présence de t-BuOK, la réaction de l'indazole avec le chloroformiate de méthyle est régiosélective, ne produisant que l'isomère N-1, avec un rendement presque quantitatif (99%).

Tableau 9: Synthèse des dérivés N-alkylés de l'indazole

Condition	Base (solvant)	X	R	Rdt N-1	Rdt N-2	Rdt global (%)
A	t-BuOK (THF)	Cl	Me	99	-	99
B	t-BuOK (THF)	Br	Et	55	13	68
	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	67	22	89
C	NaH (THF)	Br	Et	47	39	86
	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	49	46	95
D	t-BuOK (DMSO)	Br	Et	49	12	61
	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	49	37	96
E	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	61	36	97
F	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Me	63	34	97

²⁰) Teixeira, F. C., Ramos, H., Antunes, I. F., João, M., Curto, M., Duarte, M.T., Bento, I. *Molecules*. 2006, 11, 867-889.

Marminon et al.²¹ ont rapporté la benzylation du 7-nitroindazole (schéma 35, tableau 10). La première tentative de benzylation du 7-nitroindazole a produit un mélange d'isomères N-1 et N-2, avec une sélectivité très élevée en faveur de l'isomères N-2.

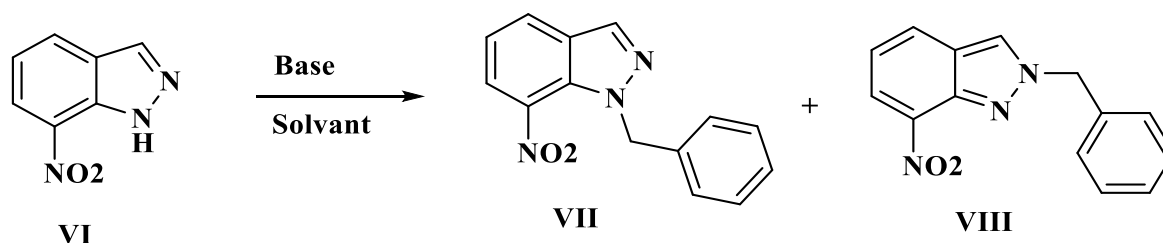


Schéma 36: La réaction de benzylation du 7-nitroindazole

Ensuite, Les auteurs ont étudié différentes conditions d'alkylation pour augmenter le rendement en isomère N-1. La température semble avoir un effet faible (**condition 2**), et le changement du THF en DMF en tant que solvant entraînera une augmentation significative en isomères N1 (**condition 3**). En revanche, le changement du temps de formation des anions (**conditions 4 et 5**) ou de la quantité de base (**condition 6**) ne peuvent pas améliorer le rapport. Enfin, l'utilisation de NaOH (**condition 7**) au lieu de NaH a entraîné une légère sélectivité en faveur du 1-alkyle dans la sélectivité et un rendement global quantitatif.

Tableau 10: Effet des paramètres physiques sur la benzylation du 7-nitroindazole

Condition	Base (éq)	Solvant	T (min)	T (°C)	Proportion VII / VIII	Rdt global (%)
1	NaH(1,2)	THF	20	20	2/98	85
2	NaH(1,2)	THF	20	0	6/94	71
3	NaH(1,2)	DMF	20	20	40/60	98
4	NaH(1,2)	DMF	2	20	39/61	85
5	NaH(1,2)	DMF	60	20	39/61	67
6	NaH(2,0)	DMF	60	20	43/57	100
7	NaOH(1,2)	DMF	60	20	52/48	99

21) Marminon, C., Gentili, J., Barret, R., Nebois, P. *Tetrahedron*. 2007, 63, 735-739.

Récemment, notre équipe de recherche a développé la synthèse de N-alkyl-4-nitroindazoles, en élaborant différentes conditions d'alkylation²². Ces investigations ont montré que l'alkylation du 4-nitroindazole, dans une solution basique (KOH) d'acétone, conduit aux isomères N-1 et N-2 avec une sélectivité modérée pour la position N-1. Par ailleurs, elles ont également montré que l'utilisation de THF en présence du t-BuOK comme condition d'alkylation, accroît considérablement la sélectivité de l'isomère N1 (**schéma 36, tableau 11**).

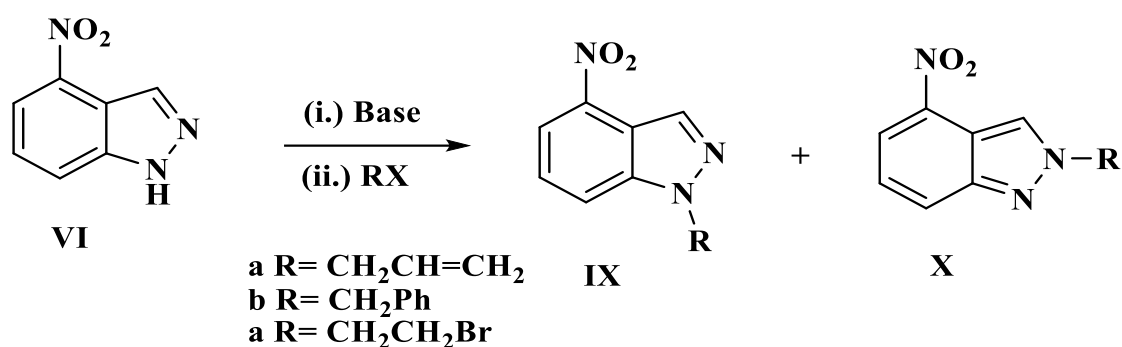


Schéma 37: Réaction d'alkylation du 4-nitroindazole par différents agents alkylants

Tableau 11: Effet du solvant et de base sur l'alkylation du 4-nitroindazole

R-X	Base / solvant	Ratio IX / X	Rdt IX	Rdt X	Rdt global
(a) Bromure d'allyle	KOH/Acétone	68/32	49%	24%	73%
	t-BuOK/THF	80/20	57%	15%	72%
(b) Chlorure de benzyle	KOH/Acétone	62/38	52%	31%	83%
	t-BuOK/THF	100/0	78%	0%	78%
(c) 1,2-dibromoéthane	KOH/Acétone	58/42	33%	25%	58%
	t-BuOK/THF	60/40	45%	29%	74%

22) Abbassi, N., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., Geffken, D. *Heterocycles*. 2011, 83, 891-900.

A partir des données bibliographiques précédentes, on peut conclure que la réaction d'alkylation de l'indazole est très sensible aux conditions opératoires utilisées: température, temps de réaction, nature de l'agent alkylant, solvant, et type de base. Et aussi l'influence de la position du groupement nitro et du substituant en position 3 de l'indazole sur la réaction d'alkylation^{23, 24}.

Dans notre équipe Kouakou et al²⁵ ont amélioré les conditions opératoires d'alkylation des nitroindazoles **1-4** et leurs dérivés '3-chloro' par le bromure d'allyle et/ou l'iodométhane dans l'acétone en présence d'hydroxyde de potassium à température ambiante, ces réactions ont conduit à un mélange de deux isomères : isomères N-1 **1-4(a-b)** et isomères N-2 **1-4(c-d)** (schéma 37, tableau 12).

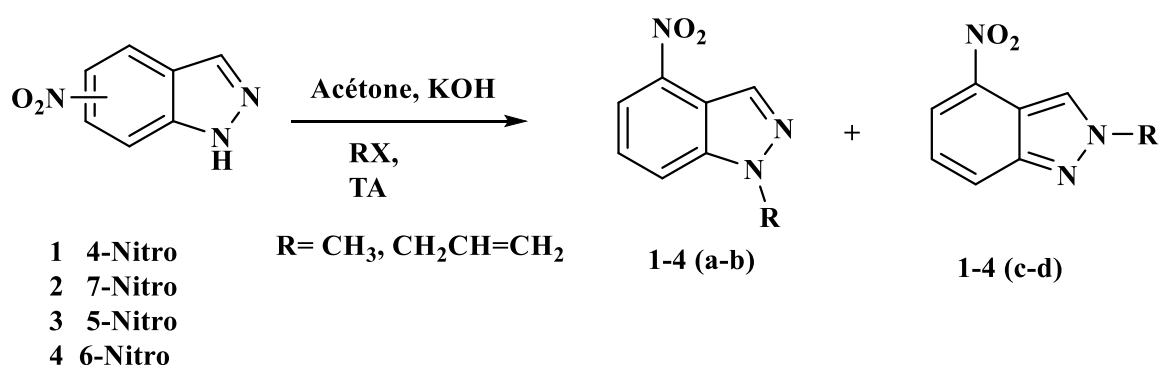


Schéma 38: Réaction d'alkylation des nitroindazoles (**1-4**) par le bromure d'allyle et l'iodométhane

23) (a) Baddam, S. R., Kumar, N. U., Reddy, A. P., Bandichhor, R. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1661-1663.

(b) Shumeiko, A. E., Afon'kin, A. A., Pazumova, N. G., Kostrikin, M. L. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 294-295.

24) (a) Fernandez, A., Bellamy, T., Kling, M., Madge, D. J., Sel-wood, D. L. *Heterocycles.* 2001, 55, 1813-1816. **(b)** Collot, V., Varlet, D., Rault, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4363-4366.

25) Kouakou, A., Rakib, E. M., Spinelli, D., Saadi, M., Ammari, L. E. *Acta Cryst. E.* 2013, 69, o1603-o1604.

Tableau 12: Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles

Produit	R-X	Rendement N- 1	Rendement N- 2	Rendement global
2 (4-Nitro-)	Iodométhane	2a (63%)	2c (28%)	91%
	Bromure d'allyle	2b (58%)	2d (37%)	95%
3 (7-Nitro-)	Iodométhane	3a (42%)	3c (38%)	80%
	Bromure d'allyle	3b (trace)	3d (42%)	42%
4 (5-Nitro-)	Iodométhane	4a (48%)	4c (30%)	78%
	Bromure d'allyle	4b (60%)	4d (30%)	90%
5 (6-Nitro-)	Iodométhane	5a (47%)	5c (28%)	75%
	Bromure d'allyle	5b (40%)	5d (32%)	72%

Les résultats du **tableau 12** montrent une sélectivité modérée en faveur des composés alkylés en position N-1, quel que soit le type d'agent alkylant utilisé. Ces résultats sont cohérents avec les travaux antérieurs de notre équipe sur l'alkylation du 4-nitroindazole²².

La différence observée dans les rendements totaux peut être attribuée aux différentes positions du groupe nitro. Ceux-ci affecteront la réaction d'alkylation et guideront la fixation du groupe alkyle.

I-2- Rappels bibliographiques sur la réduction des nitrohétérocycles

La réduction des dérivés nitrés est l'une des réactions les plus étudiées en chimie. Elle constitue un thème de recherche important en synthèse organique, et ce en raison de l'importance de ces composés comme intermédiaires dans le développement des produits à visée thérapeutique.

Elle s'effectue généralement, au moyen d'une réduction chimique ou d'une hydrogénation catalytique. A noter, parmi les premières réactions catalysées décrites la plus ancienne méthode²⁶ est l'hydrogénation catalytique du groupe nitro en présence de palladium (Pd), Nickel (Ni) ou Platine (Pt) (**Schéma 38**).

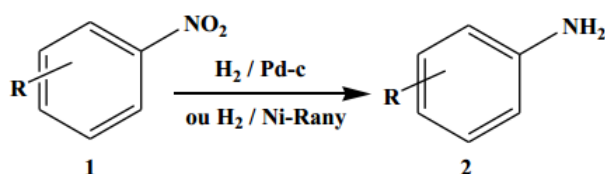


Schéma 39: Réaction de réduction de la fonction nitro par hydrogénation catalytique

Plusieurs procédures de réduction faisant intervenir divers métaux²⁷ ont été développées. En raison de sa non-toxicité, de ses propriétés anticorrosives, anti-oxydantes, et catalytiques exceptionnelles, de sa très grande solubilité dans l'eau et la plupart des solvants organiques, le chlorure d'étain ou chlorure stanneux (SnCl₂) est devenu le centre d'intérêt dans plusieurs axes de recherches en chimie organique. Nous citons ci-dessous quelques exemples de travaux de recherche utilisant le SnCl₂ comme réducteur, et catalyseur de transformation dans la synthèse organique.

26) (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, 1985. (b) Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*. A. P.: New York, 1967, pp 168-202. (c) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*. A. P.: New York, 1985. (d) Siegel, S. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, 8, pp 418-442. (e) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*. Ellis Horwood Ltd: Chichester, 1984, pp 1-13. (f) Smith, G. V., Nothessiz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. A. P.: New York, 1999, pp 71-79.

27) (a) James, G., Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* 1983, 13, 495-499. (b) Abinash, A., Paul, G. T. *Env. Sci. & Tech.* 1996, 30, 153-160. (c) Channe, G. D., Mahesh, B., Shankare, G. *Ind. J. Chem.* 2001, 40, 75-77. (d) Narayan, P., Anjali, P., Tarasankar, P. *Coll. and Surf.* 2002, 196, 247-257. (e) Lin, H., Lu-Cun, W., Hao, S., Ji, N., Yong, C., He-Yong, H., Kang-Nian, F. *Ang. Chem.* 2009, 48, 9538-9541. (f) Leyla, P., Estelle, M., Stéphane, L., Wissam, D., Patrice, D., Gérard, M., Marc, L., Pehlivan, L. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1939-1942.

Mark J. Kurth et ses collaborateurs²⁸ ont reporté la synthèse des 2,3-dihydro-1Hquinazolin-4-ones **4** à partir de la réduction des o-nitrobenzamides **3** par le SnCl₂ anhydre dans différents alcools (**Schéma 39**). Cette étude démontre clairement le pouvoir catalytique du chlorure stanneux. En effet, il assure à la fois, la réduction du groupe nitro, et la condensation de l'amine résultante avec le dérivé aldéhydique issue de l'oxydation de l'alcool.

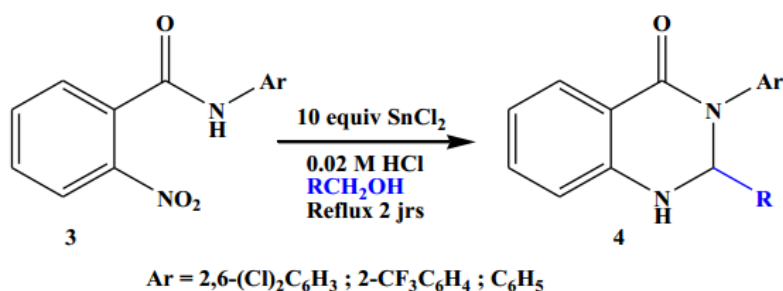


Schéma 40: Réaction de la synthèse des 2,3-dihydro-1Hquinazolin-4-ones (**4**) à partir de la réduction des o-nitrobenzamides (**3**) par le SnCl₂

En 2002, Dallas K. Bates et Li²⁹ ont décrit la synthèse de l'éthyl-5,11-dihydro-dibenzo[b,e][1,4]thiazepin-11-yl-acétate **6**, à partir de la réduction du 2-(2-nitrophényl)-thiochroman-4-one (**5**) par le SnCl₂ à reflux d'éthanol. Les auteurs ont expliqué la synthèse du composé **6** par la formation initiale de l'hydroxylamine suivie de l'attaque nucléophile du carbonyle. Enfin, la cyclisation intramoléculaire puis l'éthanololyse de la fonction amide permettent d'aboutir au produit **6** (**Schéma 40**).

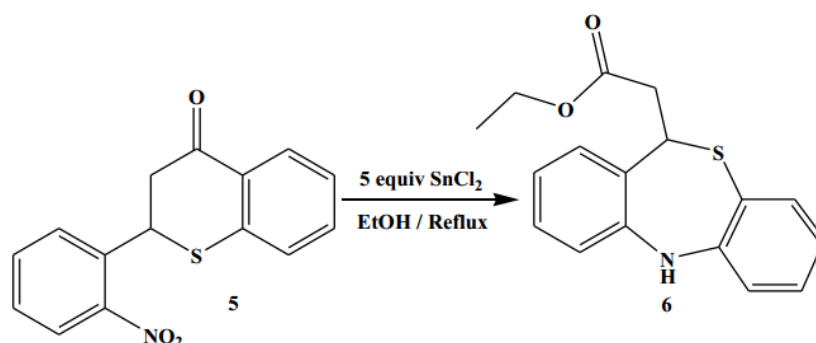


Schéma 41: Synthèse de l'éthyl-5,11-dihydro-dibenzo[b,e][1,4]thiazepin-11-yl-acétate (**6**) à partir de la réduction du 2-(2-nitrophényl)-thiochroman-4-one (**5**) par le SnCl₂

28) Yoo, C. L., Fettinger, J. C., Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6941-6943.

29) Bates, D. K., Li, K. *J. Org. Chem.* 2002, 24, 8662-8665.

De leur côté, Jay Chauhan et Steven Fletcher³⁰ ont reporté la synthèse des 2,1-Benzisoxazoles (**8**), en une seule étape, via la réduction des 2-nitroacylbenzènes **7** par le $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange : acétate d'éthyle/méthanol (**Schéma 41**).

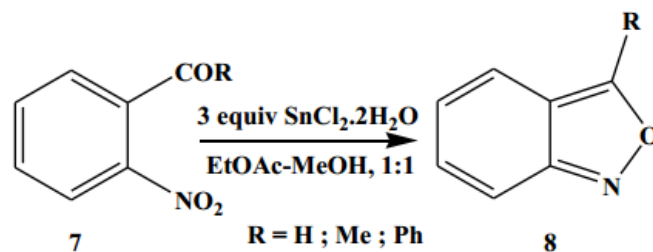


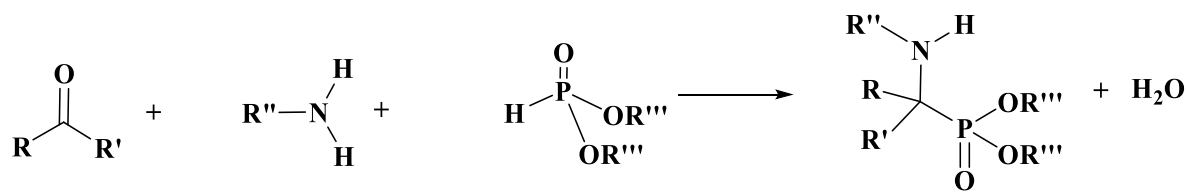
Schéma 42: Synthèse des 2,1-Benzisoxazoles (**8**) à partir de la réduction des 2-nitroacylbenzènes (**7**) par le SnCl_2

30) Chauhan, J., Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 4951-4954.

I-3- Rappel bibliographique sur la synthèse des α -aminophosphonates

A ce jour, l'importance des phosphonates a encouragé de nombreux chercheurs à découvrir de nouvelles façons de synthétiser ces composés. Dans de telles circonstances, plusieurs méthodes et procédures de préparation de phosphonates et de leurs dérivés ont été développées et décrites dans la littérature ^{31,33}. Parmi ces procédures nous citons la réaction de **Kabachnik-Fields** et celle d'**Arbuzov**.

En effet, ces réactions multi-composantes sont les plus utilisées pour la préparation d' α -aminophosphonates. Le **schéma 42** montre le processus de réaction de trois composants en une seule étape (one-pot): une amine, un dérivé carbonyle et un phosphite de dialkyle. Généralement, la réaction Kabachnik-Fields nécessite l'utilisation de catalyseurs, en particulier des acides de Lewis, pour accélérer leur vitesse ^{34,35}.



R, R', R'', R''' = H, Alkyle, Aryle

Schéma 43: Réaction de la synthèse des α -aminophosphonates à trois composants (One-pot) selon Kabachnik-Fields

Par ailleurs, Arbuzov³⁶ ou d'Abramov et Pudovik³⁷ ont préparé de leur part les α -aminophosphonates en conduisant directement un trialkylephosphite ou un dialkylephosphite sur une imine ($-\text{C}=\text{N}$) (**schéma 43**).

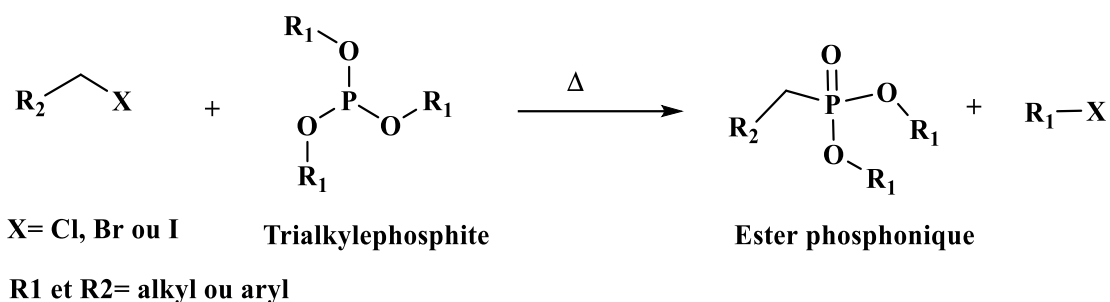


Schéma 44: Synthèse des α -aminophosphonates selon la Réaction de **Michaelis-Arbuzov**

En 2003, **Manjula** et *al*³⁸ ont réalisé la réaction de Kabachnik-Fields catalysée par le chlorure d'aluminium pour préparer une série d' α -aminophosphonates en utilisant la procédure de réaction à trois composants en une seule étape entre un aldéhyde, une amine et le phosphite de triméthyle à température ambiante (**Schéma 44**).

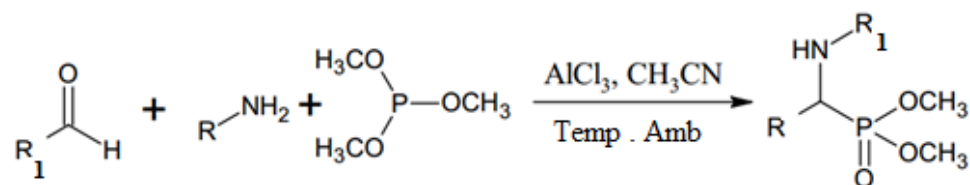


Schéma 45: Synthèse d' α -aminophosphonates à partir d'un aldéhyde, une amine et le phosphite de triméthyle

-
- 31) M.I. Kabachnik, T.Y. Dokl Akad Nauk SSSR. 83 (1952) 689 - 692.
 32) E.K. Fields. *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 1528–1531.
 33) B.C. Ranu, A. Hajra, U. Jana. *Org Lett* 1 (1999) 1141–1143.
 34) N. Azizi, M. R.Saidi. *Eur. J. Org. Chem* 23 (2003) 4630–4533.
 35) A.K. Bhattacharya, K.C. Rana. *Tet Lett* 49 (2008) 2598–2601.
 36) A.E. Arbuzov. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 38 (1906) 687–688.
 37) A.N. Pudovik, G.A. Zametaeva. *Russian Chemical Bulletin* 1 (1952) 825 - 830.
 38) A. Manjula, B.V. Rao, P. Neelakantan. *Synth. Comm* 33 (2003) 2963 - 2969.

Varalakshmi et al ³⁹ ont préparé une série d' α -aminophosphonates en employant la réaction de Kabachnik-Fields entre trois composés le 4-amino-2,6-dibromophenol, une série d'aldéhydes hétérocyclique/phényle substitués et le diethylphosphite, et catalysée par le $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) sous irradiation micro-ondes (**schéma 45**). Les résultats observés indiquent que l'activation des réactions de synthèse des α -aminophosphonates par irradiation micro-ondes est une méthode plus facile, efficace et avantageuse à la fois en temps de réaction et en rendement. Ces auteurs ont également évalués, *in vitro*, les activités antimicrobiennes et antioxydantes des α -aminophosphonates synthétisés.

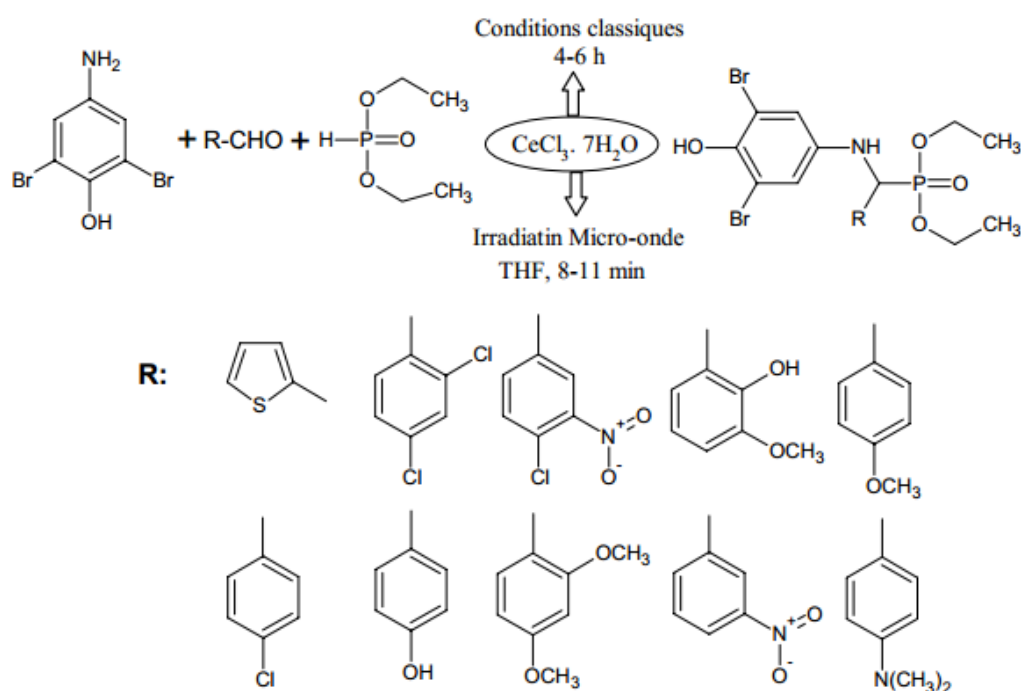
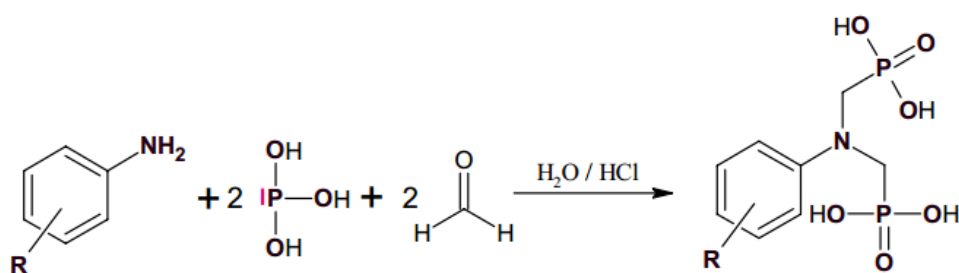


Schéma 46: Synthèse des α -aminophosphonates à partir de 4-amino-2,6-dibromophenol, d'aldéhydes et le diethylphosphite catalysée par le CeCl_3

Une nouvelle série d'acides α -aminophosphoniques dérivés d'aminophénols a été préparée par **Hellal et al** ⁴⁰ en 2016, en utilisant la procédure de Moedritzer-Irani. La stratégie de synthèse consiste à faire réagir l'acide phosphoreux et le formaldéhyde avec une série d'aminophénols en présence d'acide chlorhydrique concentré (**schéma 46**).



R : o-OH, m-OH, p- OH

Schéma 47: Synthèse d'acides α -aminophosphoniques à partir de l'acide phosphoreux, formaldéhyde et d'aminophénols

La même année, **Hellal** et *al.*⁴¹, ont développé une nouvelle stratégie écologique pour synthétiser une série d'esters α -aminoéthylephosphonates (**schéma 47**). En se basant sur la réaction de Kabachnik-Fields, les auteurs ont fait réagir en une seule fois une série d'aldéhydes aromatiques et d'aminophénols avec le diéthylephosphite en utilisant une série d'acides naturels (acide citrique, acide malique, acide tartrique et acide oxalique) comme catalyseurs. Cette procédure a montré que l'utilisation d'acides naturels comme catalyseurs améliore significativement le rendement de la réaction de Kabachnik-Fields.

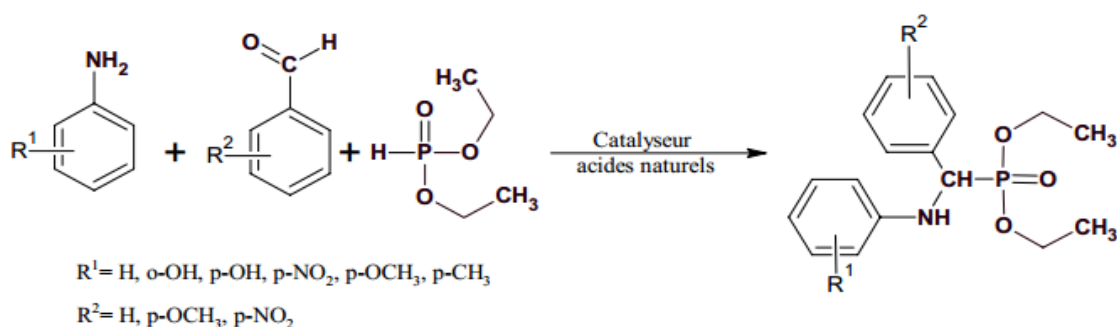


Schéma 48: Synthèse d'esters α -aminoéthylephosphonates à partir d'aminophénols, d'aldéhydes aromatiques et de phosphite de diéthyle en présence d'acides naturels

39) M. Varalakshmi, D. Srinivasulu, D. Rajasekhar, C. Naga Raju, S. Sreevani. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 189 (2014) 106 - 112.

40) A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai. *J. Mol. Struct.* 1103 (2016) 110–124.

41) A. Hellal, S. Chafaa, L. Touafri. *Korean J. Chem. Eng.* 33 (2016) 2366–2373.

II- Etude de la réaction de synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates via la réduction de 7-nitroindazole

II-1- Synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates

Dans ce chapitre, nous avons effectué et étudié la réduction du 7-nitroindazole à différentes conditions expérimentales. Ainsi, nous présentons nos études détaillées sur la réduction du 7-nitroindazole par le SnCl_2 dans différents solvants. Dans tous les cas, l'amine attendue a été obtenue avec un bon rendement. Les mêmes résultats sont observés lorsque nous avons utilisé l'indium comme catalyseur réducteur du groupe nitro de l'indazole (schéma 48).

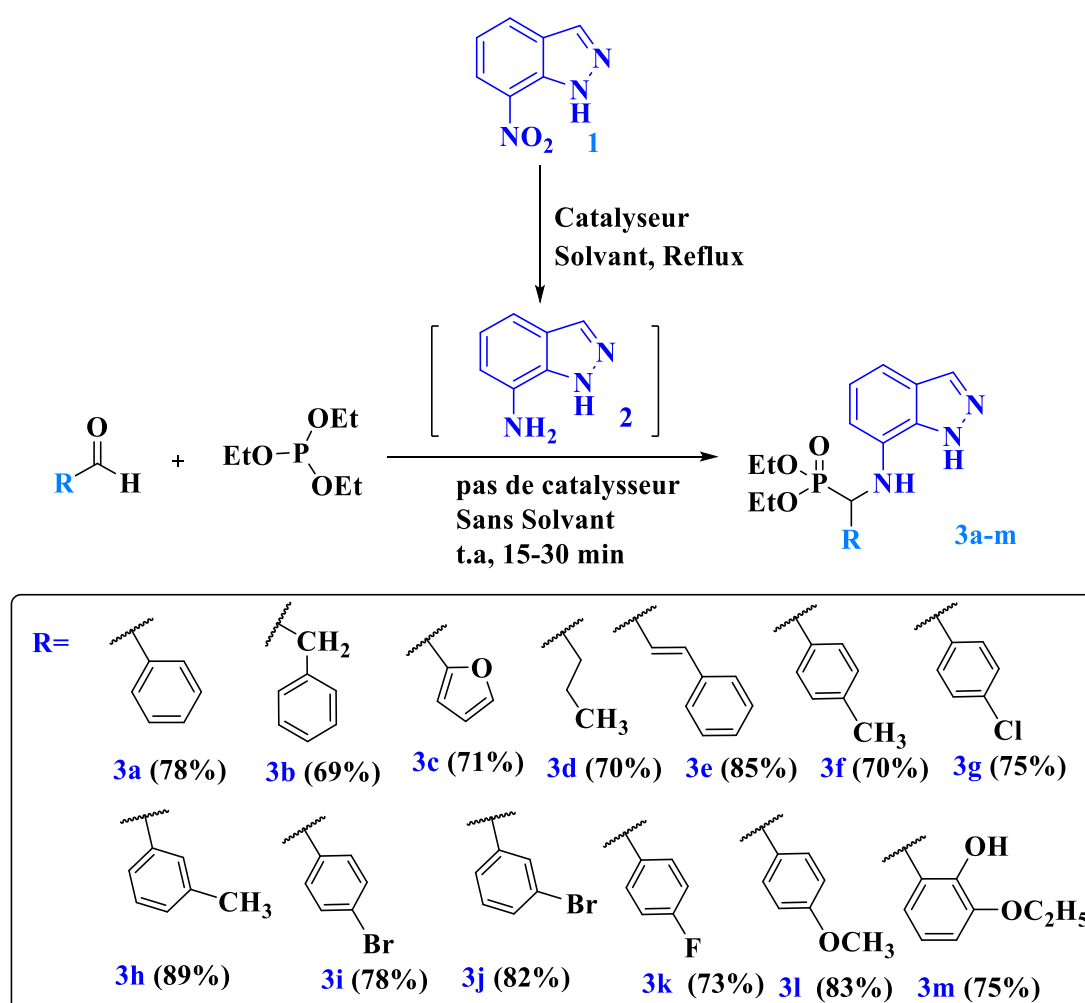


Schéma 49: Synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates à partir de différentes aldéhydes et de phosphite de triéthyle (3a-m)

La synthèse des N-aryl substitués α -aminophosphonates portant la fraction indazole **3a-e** a suivi la voie générale décrite dans le schéma 48. Les composés ont été synthétisés sans solvant par une réaction en un seul pot du 7-aminoindazole, des aldéhydes et du phosphite de triéthyle à température ambiante sans catalyseur. Notons que le 7- aminoindazole a été utilisés in situ. Tous les composés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 50 à 85% (tableau 13). Les données de caractérisation des nouveaux composés **3a-e** synthétisés sont présentées dans la partie expérimentale. Les structures des composés ont été vérifiées par RMN spectrale (RMN ^1H , RMN, ^{13}C , 2D) (Figure 21 - 26) et confirmées par cristallographie par rayons X.

Tableau 13: Conditions de synthèse des dérivés de α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonate (**3a-e**)

Entrée	Produit	Catalyseur	Solvant	Temps (min)	Rdt % (3a-e)
1	3a	SnCl ₂	THF	25	53
2	3a	In	MeOH	25	54
3	3a	Hydrazine, Pd/C	EtOH	10	78
4	3b	SnCl ₂	THF	20	49
5	3b	In	MeOH	15	51
6	3b	Hydrazine, Pd/C	EtOH	5	69
7	3c	SnCl ₂	THF	10	51
8	3c	In	MeOH	15	50
9	3c	Hydrazine, Pd/C	EtOH	10	71
10	3d	SnCl ₂	THF	20	52
11	3d	In	MeOH	25	55
12	3d	Hydrazine, Pd/C	EtOH	10	70
13	3e	SnCl ₂	THF	25	57
14	3e	In	MeOH	30	60
15	3e	Hydrazine, Pd/C	EtOH	15	85

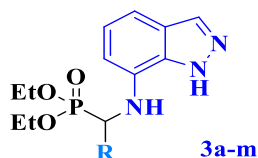
En cherchant à améliorer les conditions expérimentales afin de maximiser les rendements en 7-aminoindazole, nous avons étudié la réduction du 7-nitroindazole par l'hydrazine en présence de Pd/C dans différents solvants. Comme prévu, l'amine correspondante a été formée, selon le solvant utilisé, avec d'excellents rendements (tableau 14 méthode C).

L'utilisation de SnCl₂ ou de l'indium comme catalyseur de réduction n'a conduit qu'à des rendements moyens en produit **2** (tableau 14).



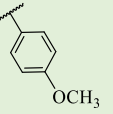
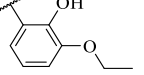
Tableau 14: Conditions de la réaction de réduction et rendement en 7-aminoindazole (produit 2).

Entrée	méthode	catalyseur	solvant	Temps (min)	Rendement (2) %
1	A	SnCl ₂	AcOH	240	61
2	A	SnCl ₂	THF	240	65
3	B	In	AcOH	300	60
4	B	In	THF	240	62
5	B	In	MeOH	240	65
6	C	Hydrazine/ Pd/C	AcOH	120	85
7	C	Hydrazine/ Pd/C	THF	90	90
8	C	Hydrazine/ Pd/C	EtOH	30	96

Tableau 15: Synthèse des dérivés d' α -amino Indazol-7-yl-phosphonates (**3a-m**)



Produit *	R	Temps (min)	Rendement (3a-m) (%)
3a		10	78
3b		5	69
3c		10	71
3d		10	70
3e		15	85
3f		15	70
3g		10	75
3h		20	89
3i		5	78

Produit	R	Temps (min)	Rendement (3a-m) (%)
3j		10	82
3k		15	73
3l		15	83
3m		20	75

* Le 7-aminoindazole intermédiaire a été obtenue par l'utilisation de l'hydrazine sur Pd/C dans l'éthanol (**tableau 15**).

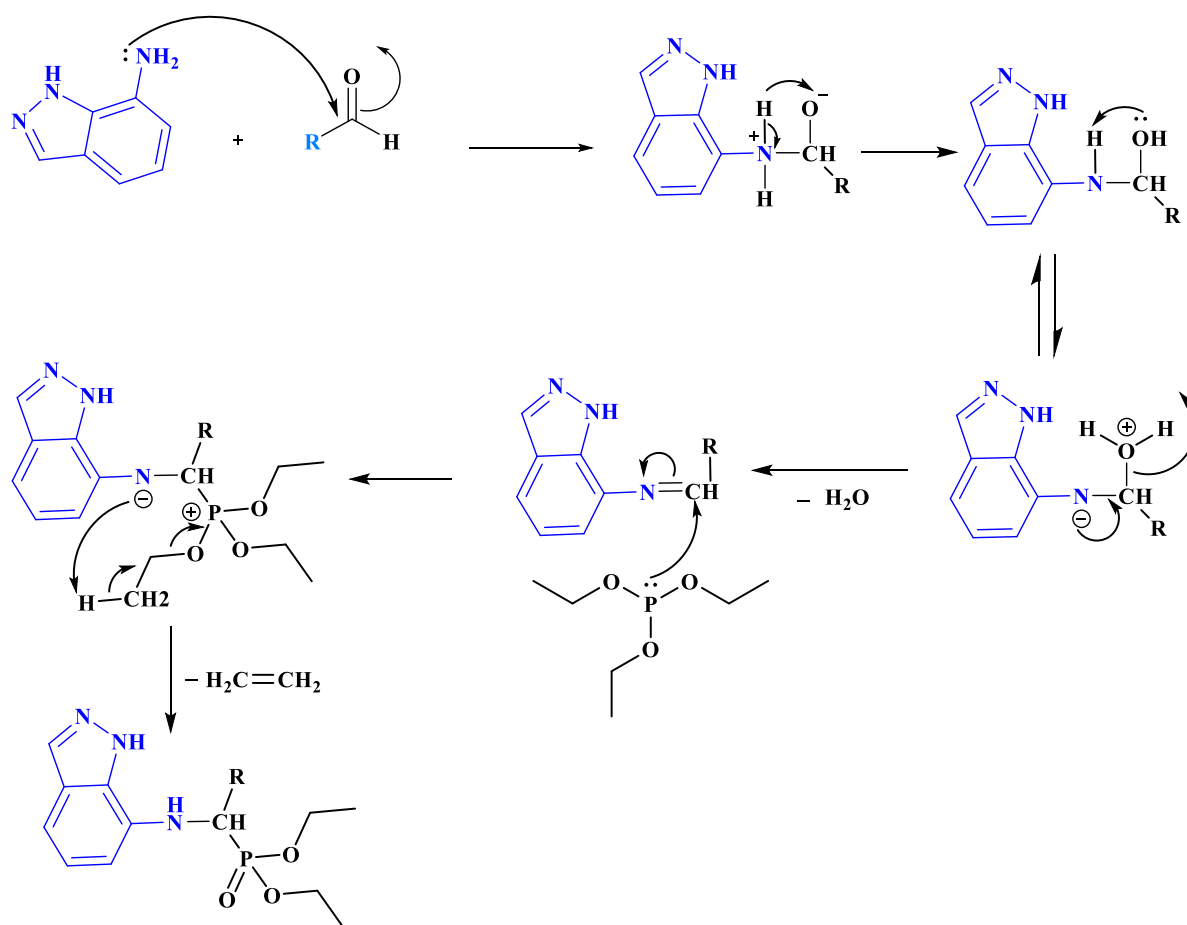


Schéma 50: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates via la condensation de Kabachnik-Fields

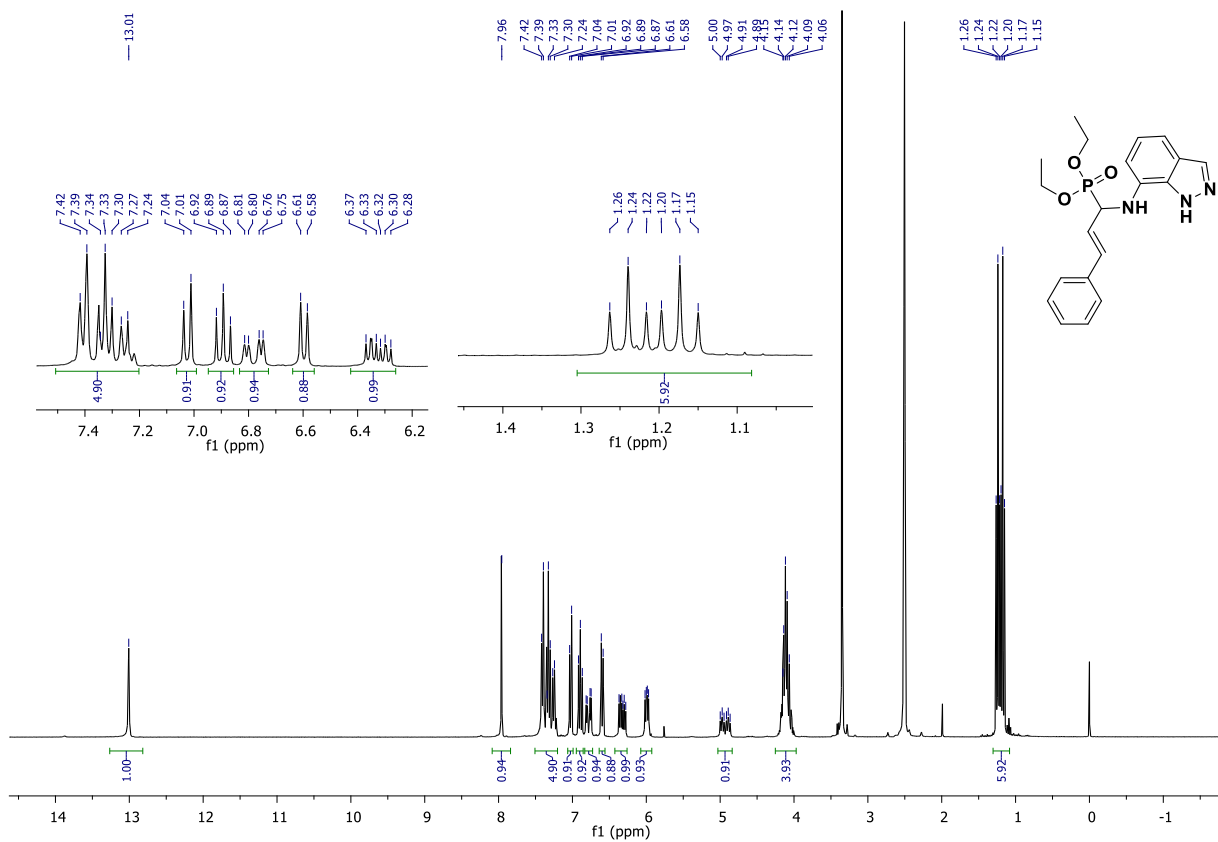


Figure 26: Spectre RMN ^1H du composé **3e** dans DMSO-d_6

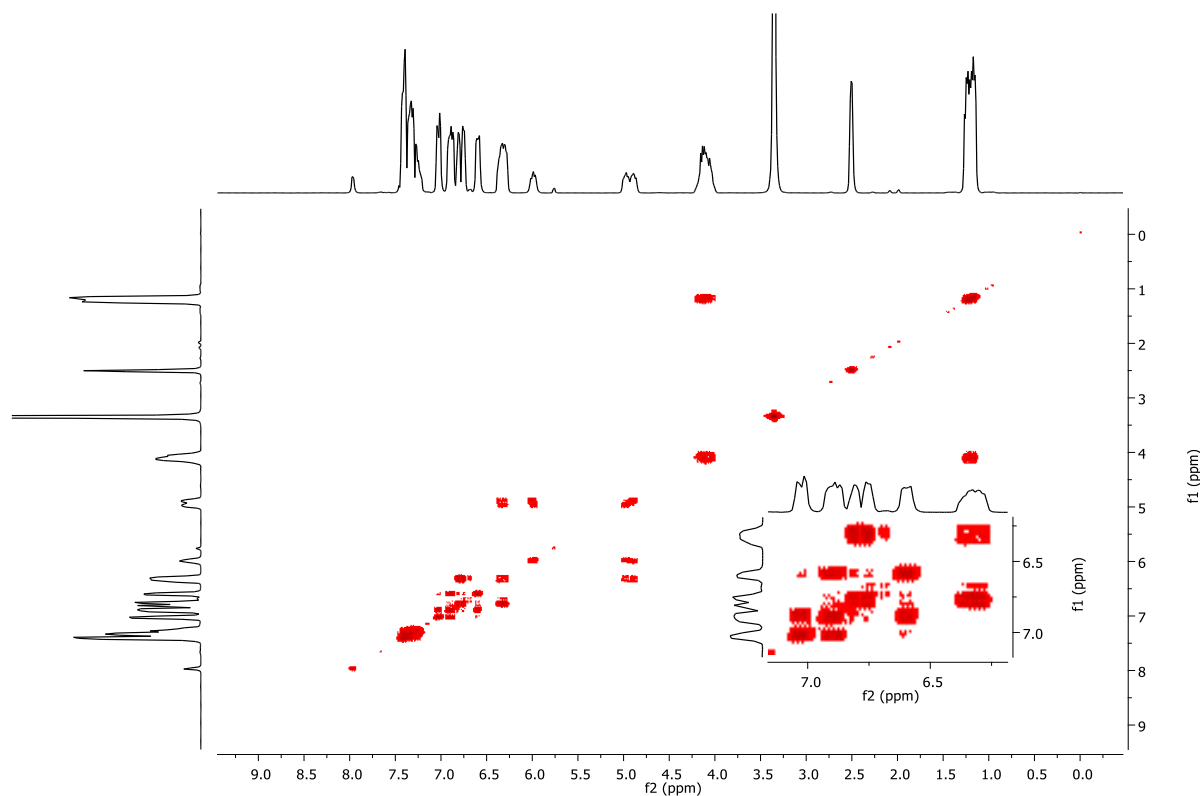


Figure 27: Spectre COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) du composé **3e** dans DMSO-d_6

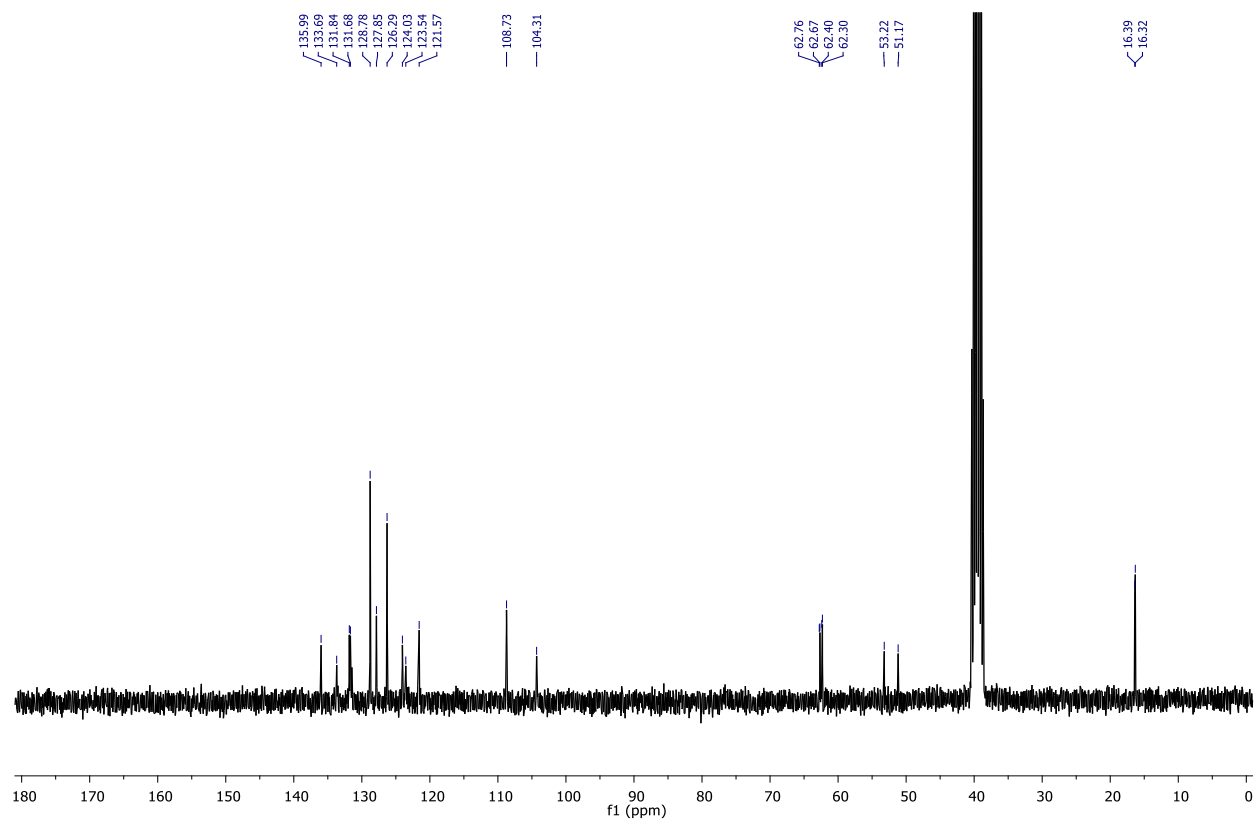


Figure 28: Spectre RMN ^{13}C du composé **3e** dans DMSO-d_6

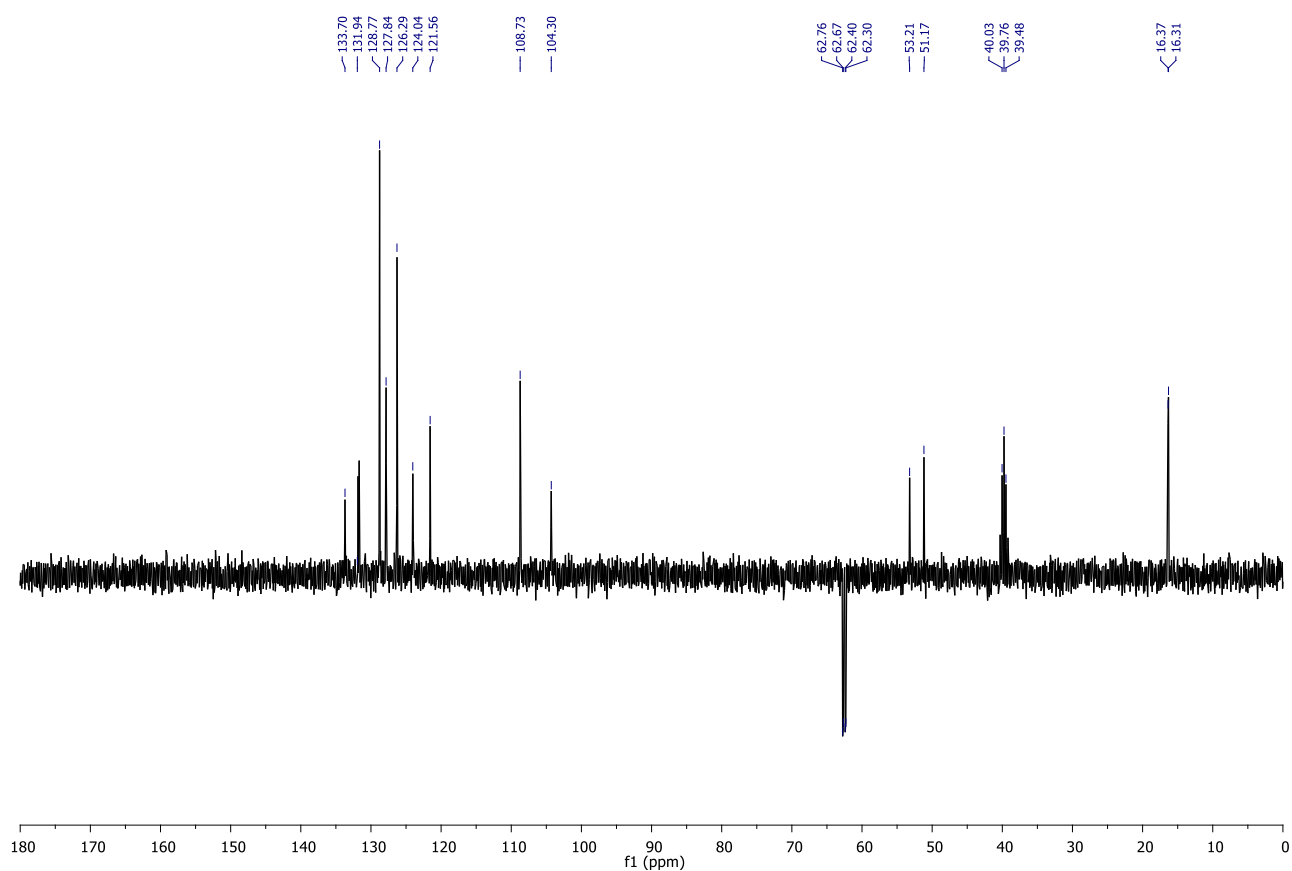


Figure 29: Spectre RMN ^{13}C DEPT 135 du composé **3e** dans DMSO-d_6

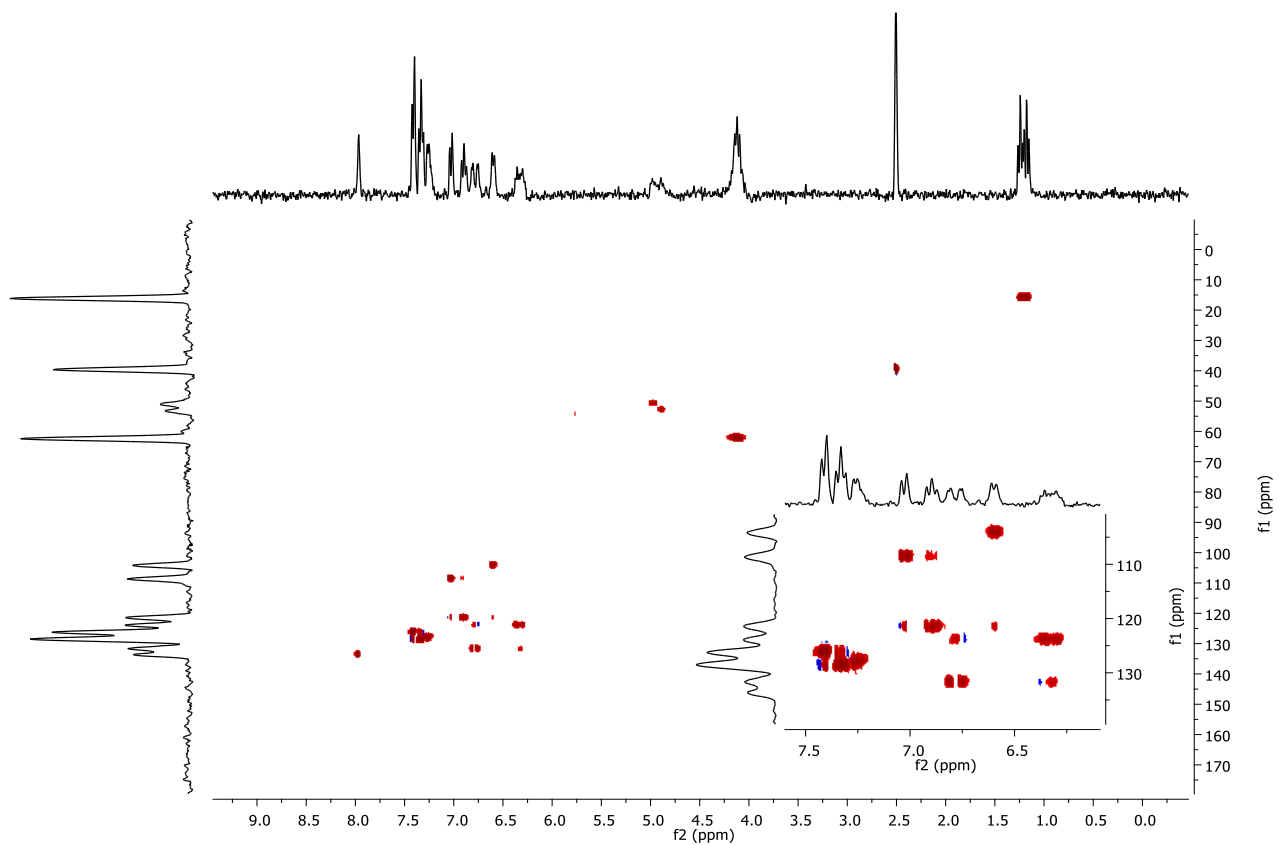


Figure 30: Spectre *g*-HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé **3e** dans DMSO-d_6

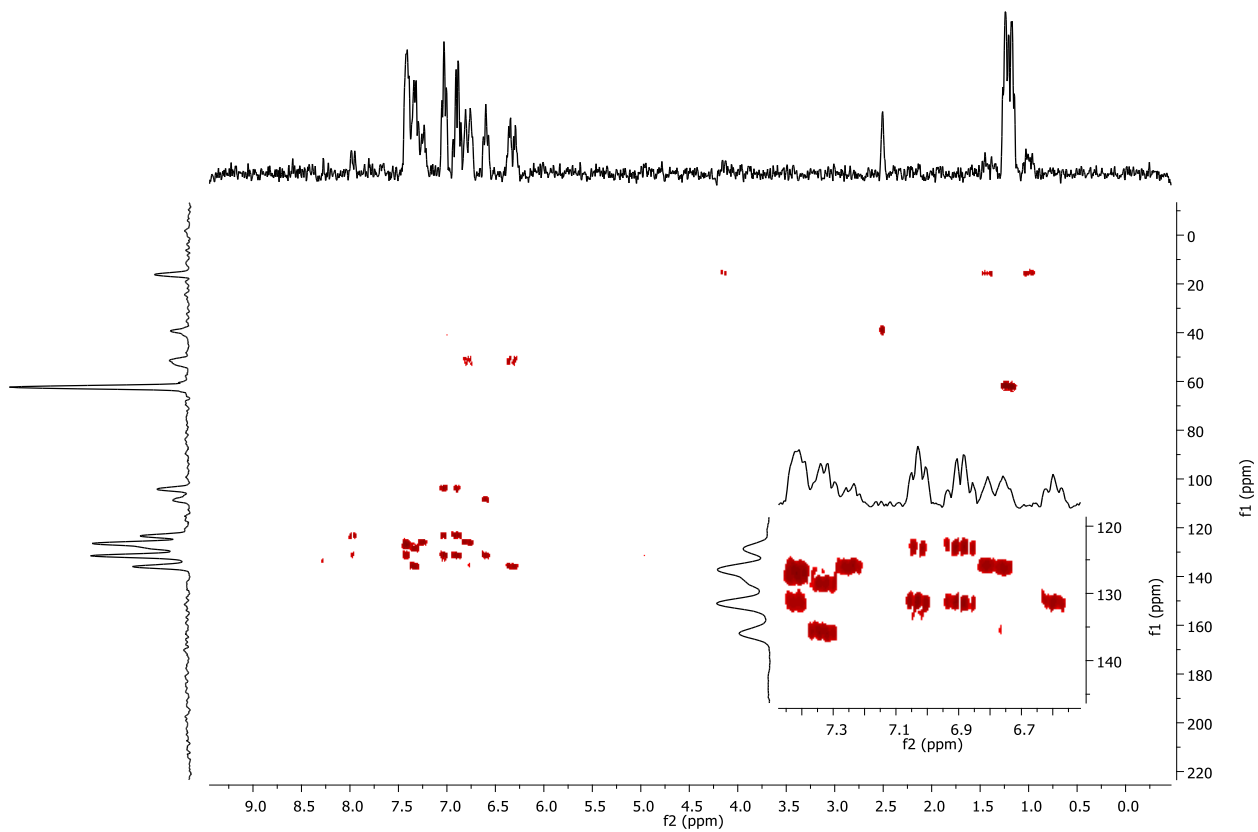


Figure 31: Spectre *g*-HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé **3e** dans DMSO-d_6

II-2- Etude cristallographique, analyse de surface Hirshfeld et études DFT du α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates

II-2-1- Collecte de données par rayons X sur cristal

Les intensités de réflexion pour **3a-e** ont été mesurées sur le diffractomètre Bruker D8 VENTURES Super DUO équipé d'un détecteur de surface CMOS Photon100 et du rayonnement monochromatique au graphite MoK α ($= 0,71073 \text{ \AA}$). Le programme SAINT+ 6.02 a été utilisé pour l'extraction et l'intégration des intensités de diffraction⁴² et le programme SADABS a été réalisé pour la correction de l'effet d'absorption⁴³. Les structures ont été résolues par des méthodes directes en utilisant SHELXTL-2014/5⁴⁴ et refined (par des techniques de moindres carrés matriciels complets pondérés sur F2) jusqu'à la convergence en utilisant le programme SHELXL-2018/3⁴⁵. Tous les atomes autres que l'hydrogène ont été raffinés de manière anisotrope. Tous les atomes d'hydrogène ont été fixés géométriquement et ont pu être raffinés à l'aide d'un modèle d'équitation. Les atomes H liés à C ont été placés géométriquement (C-H = 0,93-0,99 \AA) et raffinés en utilisant un modèle de conduite avec $U_{iso}(H) = 1,2-1,5 U_{eq}(C)$. L'atome **H** lié à **N** a été placé dans une carte de Fourier de différence et affiné librement. Dans le composé **3c**, un groupe éthoxy est désordonné sur deux positions, avec des facteurs d'occupation de 0,587 (4) et 0,413 (4). Les paramètres de déplacement des atomes désordonnés ont en outre été fixés avec l'instruction EADP.

Les données sur les cristaux, la collecte de données et les détails du raffinement de la structure sont résumés dans le **tableau 16**. Les détails des études cristallographiques, ainsi que les paramètres de déplacement des atomes, sont donnés comme informations complémentaires sous forme de fichiers CIF. Les distances et les angles de liaison sélectionnés sont indiqués dans le **tableau 17**. Le tracé de la molécule et le dessin tridimensionnel de la structure cristalline sont obtenus en utilisant respectivement les programmes Ortep3 et Diamond⁴⁶⁻⁴⁷.

II-2-2- Surface de Hirshfeld et empreintes digitales en 2D.

Les surfaces de Hirshfeld calculées pour les composés **3a-e** fournissent des informations supplémentaires sur les contributions distinctives apportées à l'emballage moléculaire par les molécules indépendantes. Ainsi, une analyse de surface Hirshfeld⁴⁸ et les tracés d'empreintes digitales bidimensionnelles associés⁴⁹ ont été réalisés à l'aide de Crystal Explorer 17.5⁵⁰ pour déterminer la distance de contact normalisée (d_{norm}), qui dépend des

distances de contact avec les atomes les plus proches à l'extérieur (de) et à l'intérieur (di) de la surface.

II-2-3- Calculs chimiques quantiques

L'optimisation de la géométrie de toutes les molécules a été réalisée au moyen du programme Gaussian 09 W et du logiciel de visualisation moléculaire GaussView ^{51,52}, basé sur la théorie fonctionnelle de la densité DFT, en utilisant l'échange fonctionnel hybride à trois paramètres de Beck ⁵³, avec des ensembles de base 6-311G (d, p) et la corrélation fonctionnelle Lee-Yang-Parr (B3LYP)⁵⁴⁻⁵⁵. La carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) permet de visualiser les régions à charge variable de toutes les molécules (3a-e).

-
- 42) Bruker (2016). APEX3 (Version 5.054), SAINT+ (Version 6.36A), SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 43) L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke. *Appl. Cryst.* 48 (2015) 3–10.
- 44) G.M. Sheldrick, SHELXT: Integrating space group determination and structure solution, *Acta Cryst.* A71 (2015) 3–8.
- 45) G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Cryst.* C71 (2015) 3–8.
- 46) L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for Windows: an update, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849–854.
- 47) K. Brandenburg, (2006). DIAMOND. *Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.*
- 48) M.A. Spackman, D. Jayatilaka. *CrystEngComm.* 11 (2009) 19– 32.
- 49) J.J., McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman. *Chem. Commun.* (2007) 3814-3816.
- 50) M.J. Turner, J.J. MacKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, (2017). *Crystal Explorer17.5.* University of Western Australia, Perth, Australia.
- 51) M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria. Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009). <https://gaussian.com/g09citation/>
- 52) A. Frisch, A.B. Nielson, A.J. Holder, GAUSSVIEW User Manual, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2000.
- 53) A.D. Becke. *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652.
- 54) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. *Phys. Rev B.* 37 (1998) 785-789.
- 55) B. Miehlich, A. Savin, A. Stoll, H. Preuss. *Chem. Phys. Lett.* 157 (1989) 200-206.

II-2-4- Structure cristalline de 3a-e

Les composés 3b, 3c et 3d cristallisent dans le système monoclinique tandis que les cristaux de 3a et 3e sont tricliniques. Les atomes C8 sont substitués par C₆H₅-, C₆H₅CH₂-, C₄H₃O-, C₃H₇- et C₆H₅-CHCH- comme dans **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e**, respectivement. Les diagrammes de structure des cinq structures cristallines déterminées dans cette étude sont présentés dans le (schéma 48), et les contenus des unités cristallographiques asymétriques sont présentés dans la (figure 32).

Tableau 16: Crystal Data, résumé de la collecte de données sur l'intensité et affinement de la structure

	3a	3b	3c	3d	3e
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₃ P	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₃ P	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ O ₄ P	C ₁₅ H ₂₄ N ₃ O ₃ P	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₃ P
Formula weight	359.35	373.38	349.32	325.34	385.39
Temperature (K)	173(2)	173(2)	173(2)	173(2)	173(2)
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P $\bar{1}$	monoclinic, P2 ₁ /n	monoclinic, P2 ₁ /c	monoclinic, P2 ₁ /n	Triclinic, P $\bar{1}$
a, b, c (Å)	9.0322(5), 9.9768(5), 10.0978(5)	9.3859(4), 14.3857(6), 14.3066(6)	8.5057(4), 13.6910(6), 14.9392(7)	11.6614(6), 10.2628(6), 14.1833(9)	7.8156(7), 10.0231(9), 13.4522(12)
α, β, γ (°)	99.327(2), 93.929(2), 93.810(2)	90, 94.054(2), 90	90, 92.820(2), 90	90, 94.397(2), 90	78.081(3), 74.014(3), 87.390(3)
Volume (Å³)	893.01(8)	1926.88(14)	1737.59(14)	1692.44(17)	991.13(15)
Z	2	4	4	4	2
Calculated density (g/cm³)	1.337	1.287	1.335	1.277	1.291
μ (mm⁻¹)	0.176	0.166	0.183	0.178	0.164
Crystal shape and color	Plate, colourless	Block, colourless	Block, colourless	Plate, colourless	Block, colourless
Crystal size (mm)	0.23x0.20x0.15	0.25x 0.21x 0.18	0.26 x 0.20 x 0.17	0.36 x 0.24 x 0.16	0.32 x 0.25 x 0.20
Theta range for data collection (°)	2.267 – 27.099	2.516- 27.101	2.397 – 24.999	2.351 – 27.103	2.356 – 25.000
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, - 12 ≤ k ≤ 12, -12 ≤ l ≤ 12	-12 ≤ h ≤ 12, - 18 ≤ k ≤ 18, - 18 ≤ l ≤ 18	-10 ≤ h ≤ 10, - 16 ≤ k ≤ 16, - 17 ≤ l ≤ 17	-14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -18 ≤ l ≤ 18	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 15
Diffractometer	Bruker D8 VENTURE Super DUO	Bruker D8 VENTURE Super DUO	Bruker D8 VENTURE Super DUO	Bruker D8 VENTURE Super DUO	Bruker D8 VENTURE Super DUO
Absorption correction	Multi-scan (SADABS, Bruker, 2016)	Multi-scan (SADABS, Bruker, 2016)	Multi-scan (SADABS, Bruker, 2016)	Multi-scan (SADABS, Bruker, 2016)	Multi-scan (SADABS, Bruker, 2016)
Tmin. Tmax.	0.6583, 0.7462	0.6195, 0.7463	0.6638, 0.7460	0.6901, 0.7463	0.6924, 0.7462
No. of measured, independent and observed [I > 2σ(I)] reflections	27605, 3936, 3186 [R(int) = 0.041]	41137, 4245, 3397 [R(int) = 0.056]	33268, 3050, 2439 [R(int) = 0.047]	35079, 3728, 2843 [R(int) = 0.105]	31971, 3487, 3030 [R(int) = 0.036]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3936/0/236	4245/ 0 / 245	3050/0/251	3728/0/209	3487/0/246

R [$F^2 > 2\sigma(F^2)$], wR (F^2), S	0.044; 0.118, 1.14	0.048, 0.126, 1.04	0.056, 0.156, 1.03	0.0453, 0.134, 1.12	0.042, 0.126, 1.07
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.39, -0.46	0.50, -0.42	0.77, -0.42	0.33, -0.44	0.68, -0.41

Tableau 17: Sélection de paramètres géométriques expérimentaux et calculés (\AA , $^\circ$) de **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e**

Bond lengths	3a	3b	3c	3d	3e
P1—O1	1.473(2)	1.474(2)	1.462(3)	1.477(2)	1.471(2)
	<i>1.489</i>	<i>1.487</i>	<i>1.485</i>	<i>1.487</i>	<i>1.485</i>
P1—O2	1.560(2)	1.574(2)	1.555(3)	1.562(2)	1.562(2)
	<i>1.603</i>	<i>1.610</i>	<i>1.616</i>	<i>1.610</i>	<i>1.617</i>
P1—O3	1.564(2)	1.554(2)	1.578(4)	1.570(2)	1.558(2)
	<i>1.606</i>	<i>1.616</i>	<i>1.601</i>	<i>1.615</i>	<i>1.605</i>
P1—C8	1.816(2)	1.812(2)	1.810(3)	1.799(2)	1.813(2)
	<i>1.854</i>	<i>1.847</i>	<i>1.857</i>	<i>1.843</i>	<i>1.853</i>
O2 — C9	1.459(2)	1.448(3)	1.457(4)	1.461(3)	1.457(3)
	<i>1.457</i>	<i>1.453</i>	<i>1.455</i>	<i>1.454</i>	<i>1.454</i>
O3—C11	1.468(2)	1.395(3)	1.354(11)	1.447(3)	1.433(4)
	<i>1.457</i>	<i>1.457</i>	<i>1.452</i>	<i>1.452</i>	<i>1.454</i>
N1—N2	1.362(2)	1.360(2)	1.358(3)	1.363(3)	1.355(2)
	<i>1.357</i>	<i>1.357</i>	<i>1.357</i>	<i>1.357</i>	<i>1.357</i>
N1—C1	1.317(3)	1.317(3)	1.318(4)	1.320(3)	1.320(3)
	<i>1.318</i>	<i>1.318</i>	<i>1.318</i>	<i>1.318</i>	<i>1.318</i>
N2—C7	1.354(2)	1.359(2)	1.355(3)	1.363(2)	1.358(2)
	<i>1.370</i>	<i>1.370</i>	<i>1.369</i>	<i>1.372</i>	<i>1.370</i>
N3—C6	1.395(2)	1.377(2)	1.391(3)	1.400(2)	1.387(2)
	<i>1.397</i>	<i>1.401</i>	<i>1.404</i>	<i>1.394</i>	<i>1.402</i>
N3—C8	1.451(2)	1.449(2)	1.453(3)	1.461(2)	1.441(3)
	<i>1.451</i>	<i>1.455</i>	<i>1.458</i>	<i>1.456</i>	<i>1.452</i>
O4—C13	-----	-----	1.358(3)		
			<i>1.365</i>		
O4 — C16	-----	-----	1.360(4)		
			<i>1.363</i>		
Angles					
O1—P1—O2	116.2(1)	113.4(1)	114.7(2)	113.9(1)	113.9(1)
	<i>117.4</i>	<i>117.5</i>	<i>114.2</i>	<i>114.2</i>	<i>114.2</i>
O1—P1—O3	115.6(1)	114.4(1)	123.9(3)	115.2(1)	116.5(1)
	<i>114.6</i>	<i>114.0</i>	<i>118.1</i>	<i>117.1</i>	<i>117.9</i>
O1—P1—C8	112.4(1)	114.3(1)	113.0(2)	113.4(1)	113.3(1)

	<i>112.5</i>	<i>113.4</i>	<i>113.8</i>	<i>113.9</i>	<i>113.9</i>
O2—P1—O3	99.3(1)	105.8(1)	99.0(2)	102.8(1)	105.0(1)
	<i>101.7</i>	<i>102.0</i>	<i>102.1</i>	<i>102.3</i>	<i>101.5</i>
O2—P1—C8	105.6(1)	103.4(1)	107.1(2)	108.4(1)	105.6(1)
	<i>101.0</i>	<i>101.4</i>	<i>105.8</i>	<i>106.1</i>	<i>106.2</i>
O3A—P1—C8	106.3(1)	104.3(1)	96.4(2)	101.9(1)	101.2(1)
	<i>108.3</i>	<i>107.1</i>	<i>101.0</i>	<i>101.6</i>	<i>101.5</i>
P1—O2—C9	123.1(2)	121.5(2)	123.3(2)	124.1(2)	123.7(2)
	<i>122.3</i>	<i>121.2</i>	<i>122.8</i>	<i>123.2</i>	<i>121.7</i>
P1—O3A—C11	121.6(2)	125.5(2)	129.5(7)	120.7(2)	123.8(2)
	<i>121.1</i>	<i>122.7</i>	<i>121.2</i>	<i>120.9</i>	<i>121.0</i>
N2—N1—C1	105.2(2)	105.7(2)	105.2(2)	105.3(2)	105.6(2)
	<i>105.9</i>	<i>105.9</i>	<i>105.9</i>	<i>105.9</i>	<i>105.9</i>
N1—N2—C7	112.0(2)	111.6(2)	111.9(2)	111.8(2)	111.6(2)
	<i>112.2</i>	<i>112.3</i>	<i>112.3</i>	<i>112.2</i>	<i>112.2</i>
C6—N3—C8	119.1(2)	125.2(2)	121.2(2)	121.4(2)	121.8(2)
	<i>123.6</i>	<i>124.2</i>	<i>121.9</i>	<i>126.1</i>	<i>122.9</i>
N1—C1—C2	112.4(2)	112.1(2)	112.4(2)	112.3(2)	112.2(2)
	<i>111.9</i>	<i>111.8</i>	<i>111.8</i>	<i>111.9</i>	<i>111.8</i>
N3—C6—C5	124.5(2)	125.8(2)	124.9(2)	125.5(2)	124.9(2)
	<i>125.1</i>	<i>125.9</i>	<i>125.7</i>	<i>125.9</i>	<i>125.3</i>
N3—C6—C7	119.8(2)	119.0(2)	119.6(2)	119.3(2)	119.4(2)
	<i>119.0</i>	<i>118.5</i>	<i>118.3</i>	<i>118.6</i>	<i>118.7</i>
N2—C7—C2	106.7(2)	106.9(2)	106.9(2)	106.8(2)	107.1(2)
	<i>106.1</i>	<i>106.0</i>	<i>106.1</i>	<i>106.0</i>	<i>106.1</i>
N2—C7—C6	130.3(2)	129.9(2)	129.9(2)	129.8(2)	129.9(2)
	<i>131.1</i>	<i>131.0</i>	<i>131.1</i>	<i>130.9</i>	<i>131.1</i>
P1—C8 - N3	107.3(2)	107.8(2)	107.9(2)	106.7(2)	107.3(2)
	<i>103.9</i>	<i>109.4</i>	<i>103.4</i>	<i>104.1</i>	<i>103.4</i>
P1—C8—C13	113.4(2)	110.4(2)	112.0(2)	112.5(2)	110.8(2)
	<i>111.8</i>	<i>110.8</i>	<i>114.0</i>	<i>112.1</i>	<i>112.5</i>
N3—C8—C13	114.8(2)	110.7(2)	115.5(2)	113.2(2)	116.5(2)
	<i>116.9</i>	<i>110.9</i>	<i>115.7</i>	<i>114.8</i>	<i>117.6</i>
C13—O4—C16	-----	-----	106.5(3)	-----	
			<i>107.1</i>		

Tableau 18: Liaisons hydrogène (Å , °) pour les composés **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e** Cg1, Cg2, Cg3 et Cg4 représentent respectivement les centroïdes des cycles N1/N2/C1/C2/C7, C2-C7, C12-C17 et O4/C13-C16

	D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A	Symmetry codes
3a	N2—H2N...O1	0.87	2.04	2.866(2)	159	1-x, 1-y, 1-z
	N3—H3N...O1	0.87	2.24	3.075(2)	162	1-x, 1-y, 1-z
	C18—H18...O2	0.95	2.50	3.418(2)	163	1-x, -y, 1-z
	C12—H12B...Cg2	0.98	2.84	3.717(3)	149	x, y, 1+z
3b	N2—H2N...O1	0.86	1.98	2.808(2)	164	- x, - y, -z
	N3—H3N...O1	0.83	2.22	3.048(2)	172	- x, - y, -z
	C1—H1...O3	0.95	2.53	3.432(2)	158	-1/2+x, 1/2- y
	C10—H10B...Cg1	0.98	2.82	3.662(3)	145	-1/2+x, 1/2- y, 1/2+z
	C12—H12B...Cg3	0.98	2.97	3.888(3)	156	1/2 - x, -1/2 + y, 1/2 - z
	C12—H12C...Cg2	0.98	2.87	3.725(3)	147	1/2 - x, -1/2 + y, 1/2 - z
	C17—H17...Cg1	0.95	2.62	3.496(3)	154	1 + x, y, z
3c	N2—H2N...O1	0.79	2.02	2.772(3)	163	1-x, -y, -z
	N3—H3N...O1	0.81	2.24	3.035(3)	168	1-x, -y, -z
	C12B—H12D...Cg4	0.96	2.92	3.760(4)	148	x, 1/2-y, 1/2+z
	C16—H16...Cg2	0.93	2.67	3.568(4)	160	-1+x, y, z
3d	N2—H2N...O1	0.82	2.02	2.811(2)	161	1-x, 1- y, 1- z
	N3—H3N...O1	0.84	2.19	3.036(2)	178	1-x, 1- y, 1- z
	C5—H5...Cg1	0.95	2.97	3.906(2)	167	1/2 - x, -1/2 + y, 1/2 - z
	C14—H14A...Cg2	0.99	2.77	3.682(2)	153	1/2 - x, -1/2 + y, 1/2 - z
3e	N2—H2N...O1	0.88	1.93	2.792(2)	167	-x, 1-y, 1-z
	N3—H3N...O1	0.88	2.32	3.182(2)	168	-x, 1-y, 1-z
	C13—H13...N1	0.95	2.61	3.551(2)	172	x, -1+y, z
	C14—H14...N3	0.95	2.51	2.898(2)	105	x, y, z
	C20—H20...N1	0.95	2.60	3.521(2)	165	x, -1+y, z
	C10—H10A...Cg2	0.98	2.94	3.422(3)	111	1-x, 1-y, -z

Dans tous les composés, l'atome P1 a une géométrie tétraédrique déformée impliquant deux atomes O des groupes éthoxy (O2, O3), un atome C8 (chiral), et une double liaison avec l'atome O (O1). Les angles de liaison de O1-P1-O2 [113.4(1)-116.2(1)°], O1-P1-O3 [114.4(1)- 116.5(1)°] et O1-P1-C8 [112.4(1)- 114.3(1)°] sont plus grands que ceux de O2-P1-O3 [98.3(2) -105]. 8(1)°], O2-P1-C8 [103.4(1)- 108.4(1)°], et O3-P1-C8 [101.2(1)- 106.3(1)°], les angles de liaison indiquant une configuration tétraédrique déformée pour l'atome de phosphore. Dans tous les composés, la liaison P1-C8 a une conformation décalée, la liaison C-H étant en position Trans par rapport à la double liaison P O. La longueur de la liaison C (sp³) -N 1.441(3) - 1.461(2) Å est intermédiaire entre la liaison simple C-N normale [1.47 (1) Å] et les doubles liaisons [1.28 (1) Å], ce qui indique son caractère de double liaison partielle. Le centre chiral du carbone alpha C (8) fixé à l'atome de phosphore à les configurations R (3a), S (3b), R (3c), R (3d) et S (3e).

Toutes les molécules sont reliées par des liaisons hydrogène intermoléculaires N-H---O=P pour former des dimères Centrosymétriques (**Figure 33** et **Tableau 18**). Ces interactions de liaisons hydrogène produisent un motif cyclique qui peut être décrit par la notation $R_2^2(10)$ du jeu de graphiques, qui est le motif caractéristique de toutes les molécules d'aminophosphonates étudiées. En outre, le $R_2^1(7)$ est également formé par la liaison hydrogène NpyH---O---HN dans laquelle l'oxygène du groupe phosphonate agit comme un double accepteur. En outre, une faible interaction C-H--- impliquant différents groupes donneurs et systèmes d'anneaux accepteurs est présente dans tous les cristaux. Les paramètres géométriques décrivant les interactions intermoléculaires sont énumérées dans le (**Tableau 18**) et sont en bon accord avec ceux des composés apparentés ⁴⁸⁻⁵⁰.

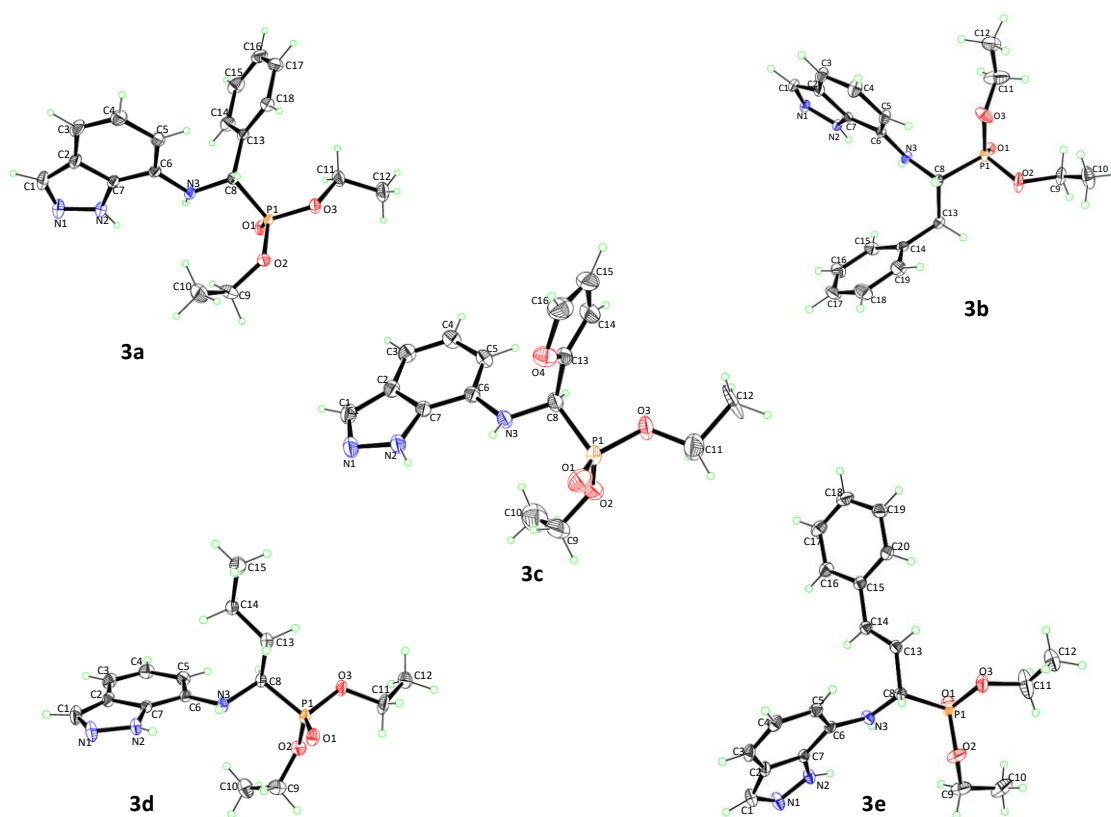


Figure 32: Structures **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e** montrant la numérotation des atomes avec des ellipsoïdes dessinés au niveau de probabilité de 50 %

- 48) A. Ouahrouch, J. Krim, M. Taourirte, H.B. Lazrek, J.W. Engels, J.W. Bats. *Acta Cryst.* C69 (2013) 1157–1163.
 49) R. Zhang, Y. Zhang, C. Ge, J. Miao, X. Zhang. *Acta Cryst.* C73 (2017) 57-60.
 50) M. Mirzaei, H. Eshghi, F. Akhlaghi Bagherjeri, M. Mirzaei, A. Farhadi. *J. Mol. Struct.* 1163 (2018) 316-326.

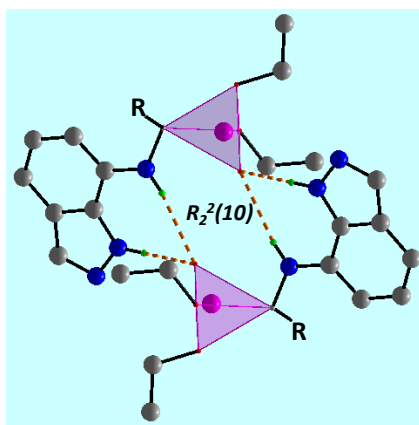


Figure 33: Motif dimérique des liaisons hydrogène N-H---O (=P) présentes dans tous les cristaux étudiés

En **3a**, le système du cycle indazole est essentiellement plan (déviations r.m.s. = 0,0129 Å). Le cycle indazole est presque perpendiculaire au cycle phényle avec un angle dièdre de 85,61(8)°. Les dimères centrosymétriques reliés par deux liaisons hydrogène N-H---O=P sont reliés par C18-H18---O2=P pour former une chaîne le long de l'axe b. Les chaînes voisines sont reliées par une faible interaction intermoléculaire C-H--- formant une couche parallèle à (011) (**Figure 34**).

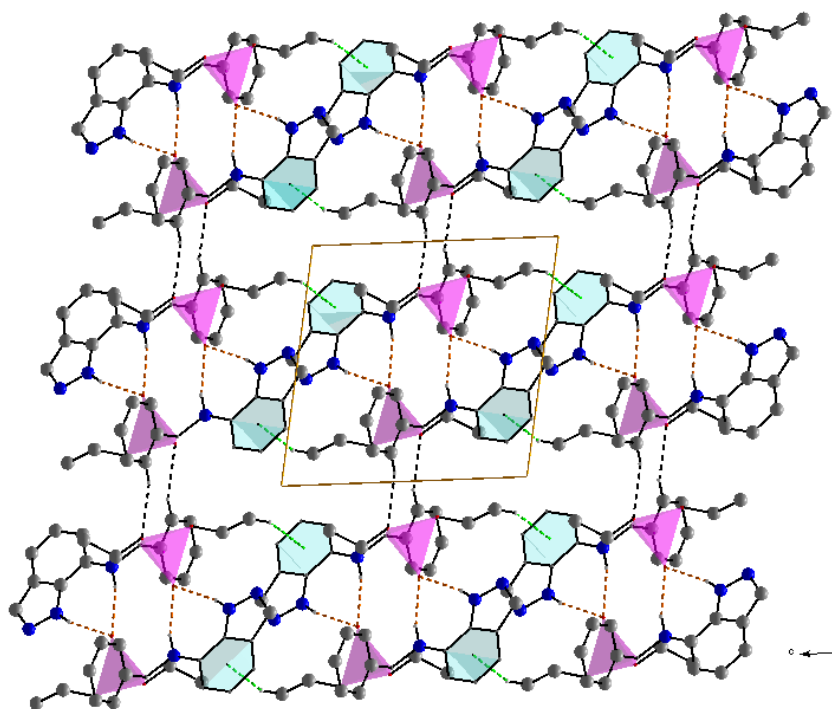


Figure 34: Paquet de cristaux de (**3a**), vu de haut [100]. Les contacts N-H---O et C-H---O sont représentés par des lignes pointillées. Les atomes H liés à C ont été émis pour plus de clarté

Dans le cristal **3b**, le système d'anneaux indazole est essentiellement plan [angle dièdre entre les anneaux = 0,12 (11)°]. L'angle dièdre entre les anneaux indazole et phényle est de 72,33(10)°. Les dimères adjacents R22(10) sont reliés à quatre autres dimères par C1-H1--O3 et complétés par quatre faibles C-H--- π (**tableau 18**) qui stabilisent le réseau supramoléculaire tridimensionnel (**Figure 35**).

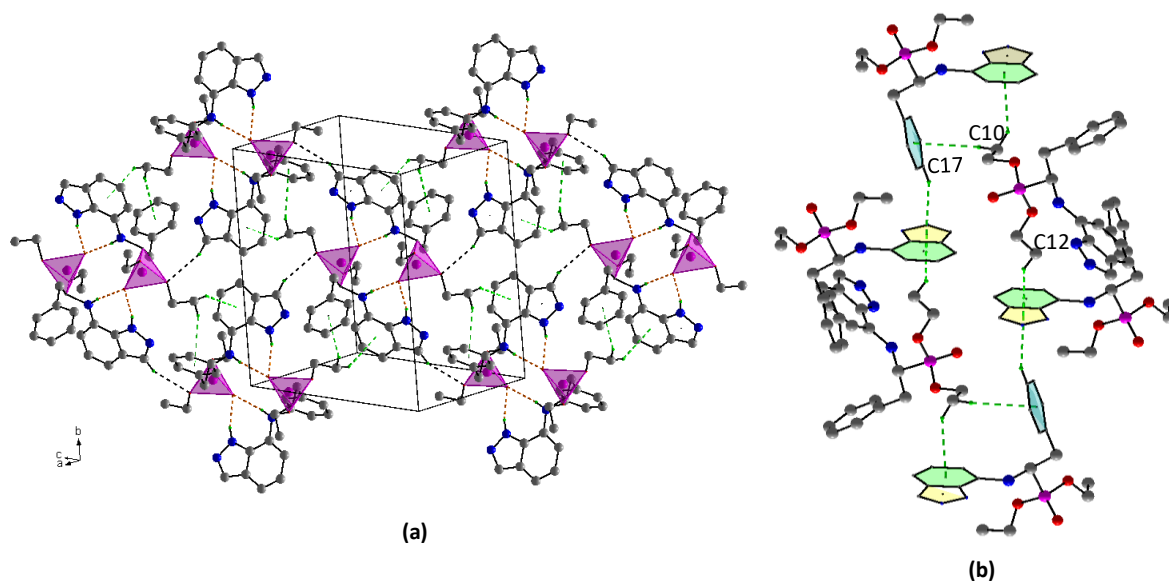


Figure 35: (a) Emballage partiel de (**3b**), montrant les contacts **N-H...O** et **C-H...O** qui relie les molécules en dimères, est représenté par des lignes pointillées et (b) quatre interactions **C-H... π** vues le long de l'axe c.

Le composé **3c** contient un cycle à cinq membres (2-furyle) attaché à un atome de C8. Le cycle furanique est incliné par rapport au cycle indazole 76.72(15). Un des groupes éthyle (C11/C12) est désordonné sur deux ensembles de sites avec des occupations 0,587 (4) et 0,413 (4). Dans le cristal de **3c**, les dimères sont liés par des interactions C12-H12D...Cg3 (**Tableau 18**), formant ainsi des rubans qui se propagent dans la direction [011] (**Figure 36a**). Les faibles contacts C16-H16...Cg2 interconnectent les colonnes adjacentes pour former une couche parallèle à (101) (**Figure 36b**).

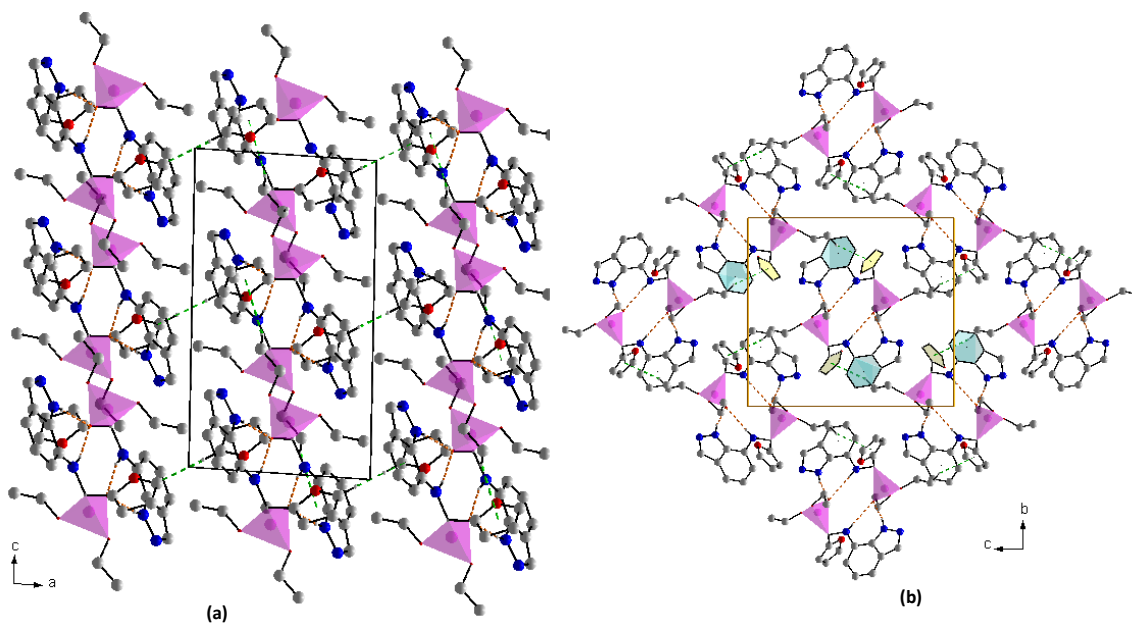


Figure 36: Paquet de cristaux de (**3c**), (a) vu de haut **[010]** et (b) dans la direction **a**. Les contacts **N-H...O** et les interactions **C-H...O** sont représentés par des lignes pointillées. Les atomes **H** liés à **C** ont été émis pour plus de clarté

Dans la structure cristalline de **3d**, le système d'anneaux indazole est essentiellement plan [angle dièdre entre les anneaux = 0,40 (11) °]. L'indazole et C8/C13/C14/C15 sont presque perpendiculaires [angle entre les plans = 84,34(17) °]. Les dimères adjacents R22(10) sont reliés par des chaînes C10-H10...O2 formant une liaison hydrogène le long de la direction **a** (**Figure 37a**). Deux interactions C-H...π des molécules voisines interconnectent les chaînes moléculaires ensemble, générant une couche parallèle à (101) (**Figure 37b**). Une autre caractéristique importante de l'empilement en **3d** est une série de dimères R22(10) adjacents, forts et liés à l'inversion, qui sont liés par des chaînes génératrices d'interaction C-H... parallèles au plan **ac**. Les contacts C10-H10C...O2 servent à relier ces feuilles (**Tableau 18 et Figure 37c**).

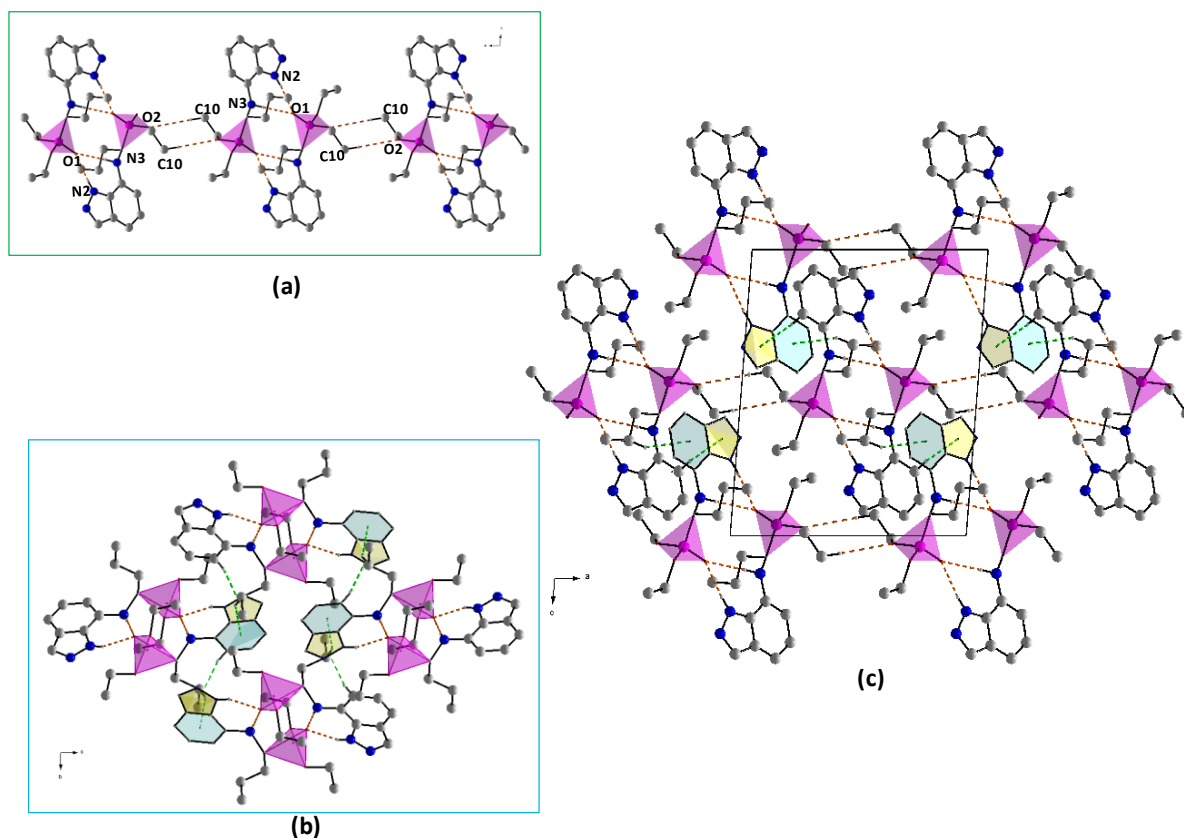


Figure 37: (a) **R22(10)** lié à **C10-H10...O2** liaisons hydrogène le long de l'axe **a** (b) **C-H... π** les interactions, qui relient les molécules en dimères, sont représentées par des lignes pointillées. (c) tassement cristallin de (3d), vu le long de l'axe **b**

Dans le phosphonate de phénylallyle **3e** (**Figure 32**), le système cyclique de l'indazole est essentiellement plan [angle dièdre entre les cycles = 0,40 (11) °] et l'angle dièdre entre lui et le phényle est de 78,22(9) °. Le composé adopte la configuration E par rapport à la liaison C13-C14 [1,319(3) Å] avec un angle de torsion C8/C13/C14/C15 de -179,56(18) °. Dans le cristal de 3e, les paires de liaisons hydrogène N2-H2N---O1 et N3-H3N...O1 liées à l'inversion forment des dimères qui sont reliés en chaînes suivant la direction de l'axe b par des paires de liaisons hydrogène C13-H13---N1 et C20-H20---N1 liées à l'inversion (**Tableau 18 et figure 38a**). L'hydrogène lié des interactions C10-H10A---Cg2 de **3e** associé (**Figure 38b**) pour former une couche parallèle à (110) (**Figure 38c**).

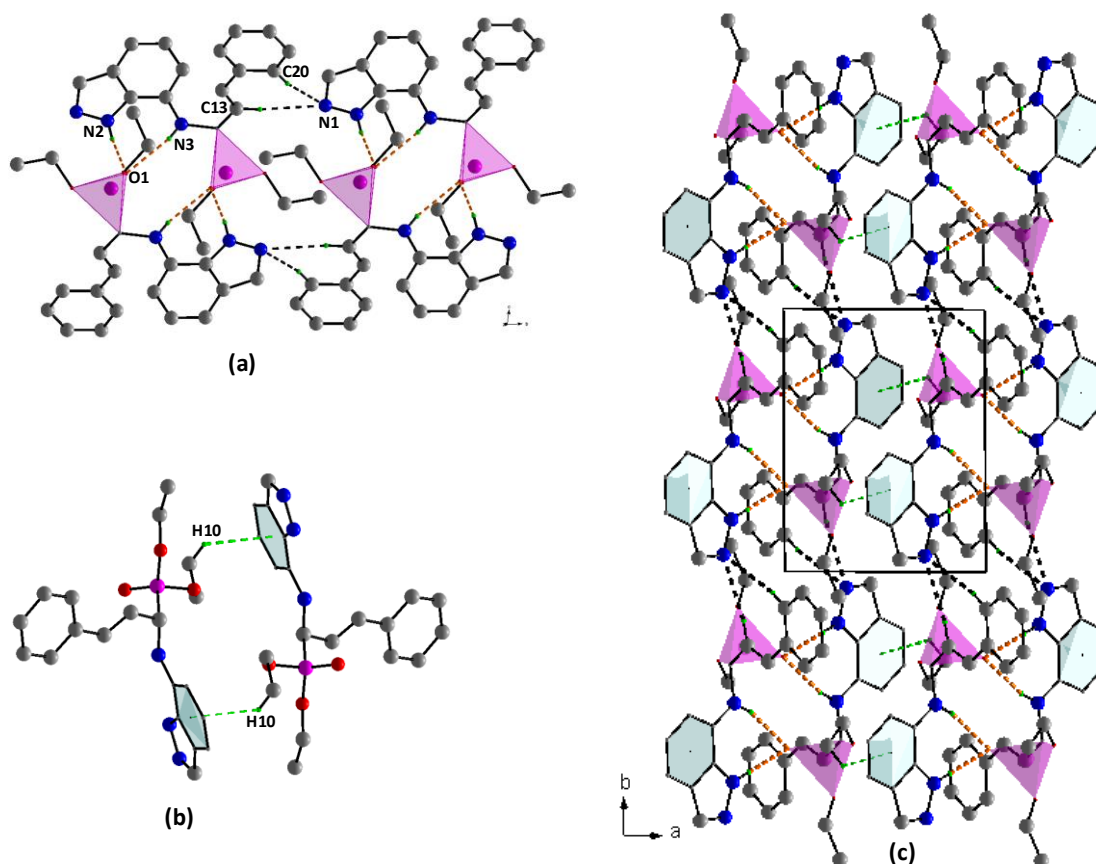


Figure 38: (a) contacts $\text{N-H}\cdots\text{O}$ et $\text{C-H}\cdots\text{N}$, qui relient les molécules en dimères, sont représentés par des lignes pointillées, (b) les interactions $\text{C-H}\cdots\text{O}$ (c) le tassement cristallin de (**3e**), vu de haut [001]. Les atomes **H** liés à **C** ont été omis pour plus de clarté

II-2-5- Analyse de surface Hirshfeld

Afin d'examiner les interactions dans les structures cristallines de **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e**, l'analyse de surface Hirshfeld et les tracés d'empreintes digitales 2D ont été obtenus à l'aide de CrystalExplorer 17.1. Les composés de l'étude montrent que les contacts intermoléculaires $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$, $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ et $\text{N}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{N}$ ont un rôle majeur dans les empilements de cristaux en **3a-e**. Les calculs des surfaces moléculaires de Hirshfeld (HS) ont été effectués en utilisant une résolution de surface standard (élevée), les surfaces d_{norm} tridimensionnelles étant cartographiées (**Figure 39**). Les points rouges représentent les contacts plus étroits et les valeurs négatives de d_{norm} sur la surface correspondant au $\text{N-H}\cdots\text{O}$ dans tous les composés, ceux-ci correspondent au $\text{N2-H2N}\cdots\text{O1}$ et au $\text{N3-H3N}\cdots\text{O1}$ (**tableau 18** et **figure 39**). Le point rouge clair indique leur implication dans l'intermoléculaire $\text{C-H}\cdots\text{O}$ est visualisé pour les composés **3a** et **3b** et $\text{C-H}\cdots\text{N}$ pour le composé **3e** (**Figure 39**).

Les tracés des empreintes digitales sont donnés à la **figure 40A**, révélant des tendances similaires pour les principaux contacts intermoléculaires. Selon l'analyse de surface de

Hirshfeld, pour toutes les molécules, les contacts intermoléculaires H···H, qui représentent de 54,7 (3e) à 65,2 % (3d) (**Figure 40b**) du nombre total de contacts, sont les principaux responsables de l'empilement des cristaux. Les interactions de H···H sont représentées par les pics caractéristiques (de + di 2,2 - 2,4 Å).

Les structures de toutes les molécules de 3a-e sont également dominées par les contacts H···C/C···H, qui représentent de 12,2 (3d) à 25,6 % (3e) (**Figure 40c**) de la surface totale de Hirshfeld. Ces contacts dans les tracés d'empreintes digitales correspondants sont représentés sous la forme "ailes" avec le plus court de + di \approx 2,6-2,8 Å, qui sont reconnues comme caractéristiques des interactions C-H... (**Tableau 18 et figure 39**). Les proportions des interactions O···H/H···O comprennent 9,4, 14,1, 14,8, 12,2 et 10,8 % des surfaces Hirshfeld totales pour **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e**, respectivement. Les deux paires de longues pointes adjacentes sur les tracés d'empreintes digitales délimités dans O···H/H···O, **Figure 39d**, avec la paire de pointes à de + di 1,8 - 1,95 Å, respectivement, indiquent la présence de liaisons hydrogène N-H···O conventionnelles dans toutes les structures. Dans le cas de 3e, les points rouges les plus intenses correspondent aux contacts H···N/N···H, qui sont associés aux liaisons hydrogène C-H···N et apparaissent également dans l'empreinte digitale sous la forme de deux pointes à de + di 2,5 Å (**Figure 39e**), alors que cette interaction n'a pas été observée dans les autres composés. Les histogrammes de la **Figure 40B** présentent le résumé des contributions en pourcentage des différents types d'interactions potentielles. La faible contribution de O···N/O···C (0,2-1,2%), %) pour les composés 3a et 3c, O···N/N···O (0,1-0,4%) pour **3c** et **3e**, (N···N 0,8%) et (O···O 0,1%) contacts dans **3b** a également un effet négligeable sur le conditionnement.

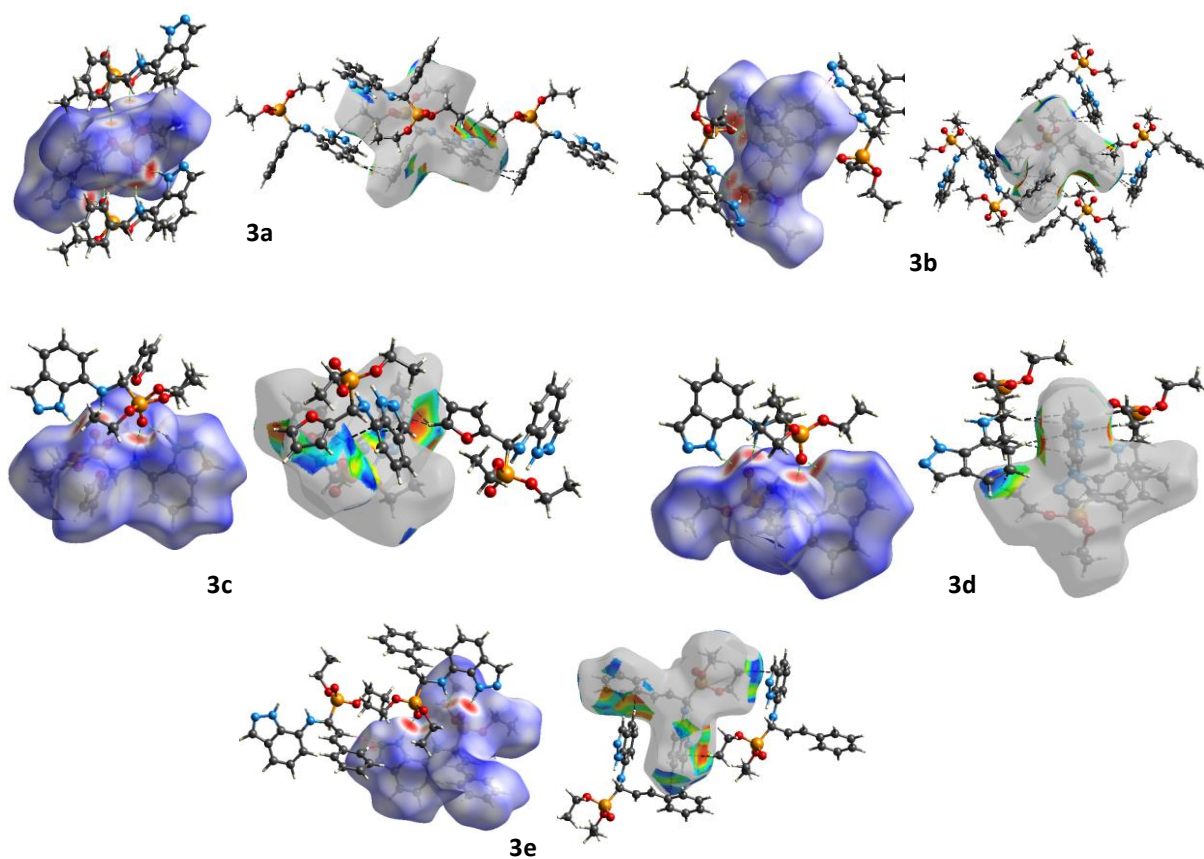


Figure 39: Vue de la surface tridimensionnelle de Hirshfeld de tous les composés **3a-e** tracée sur **dnorm** et **shape-index** montrant les interactions à travers les lignes pointillées noires

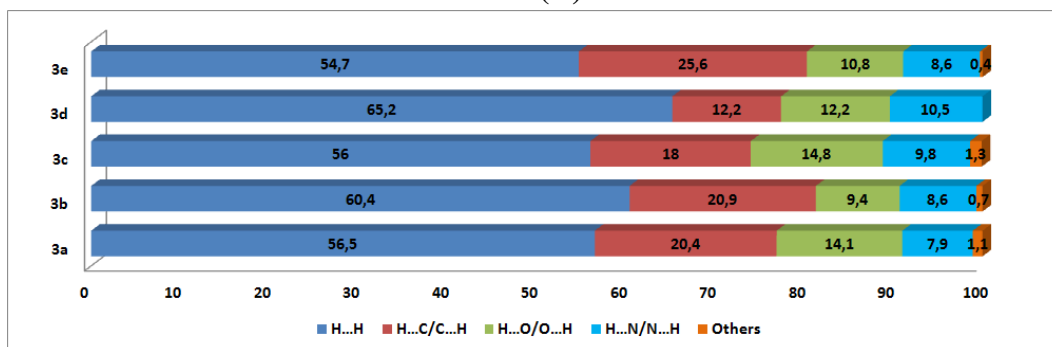
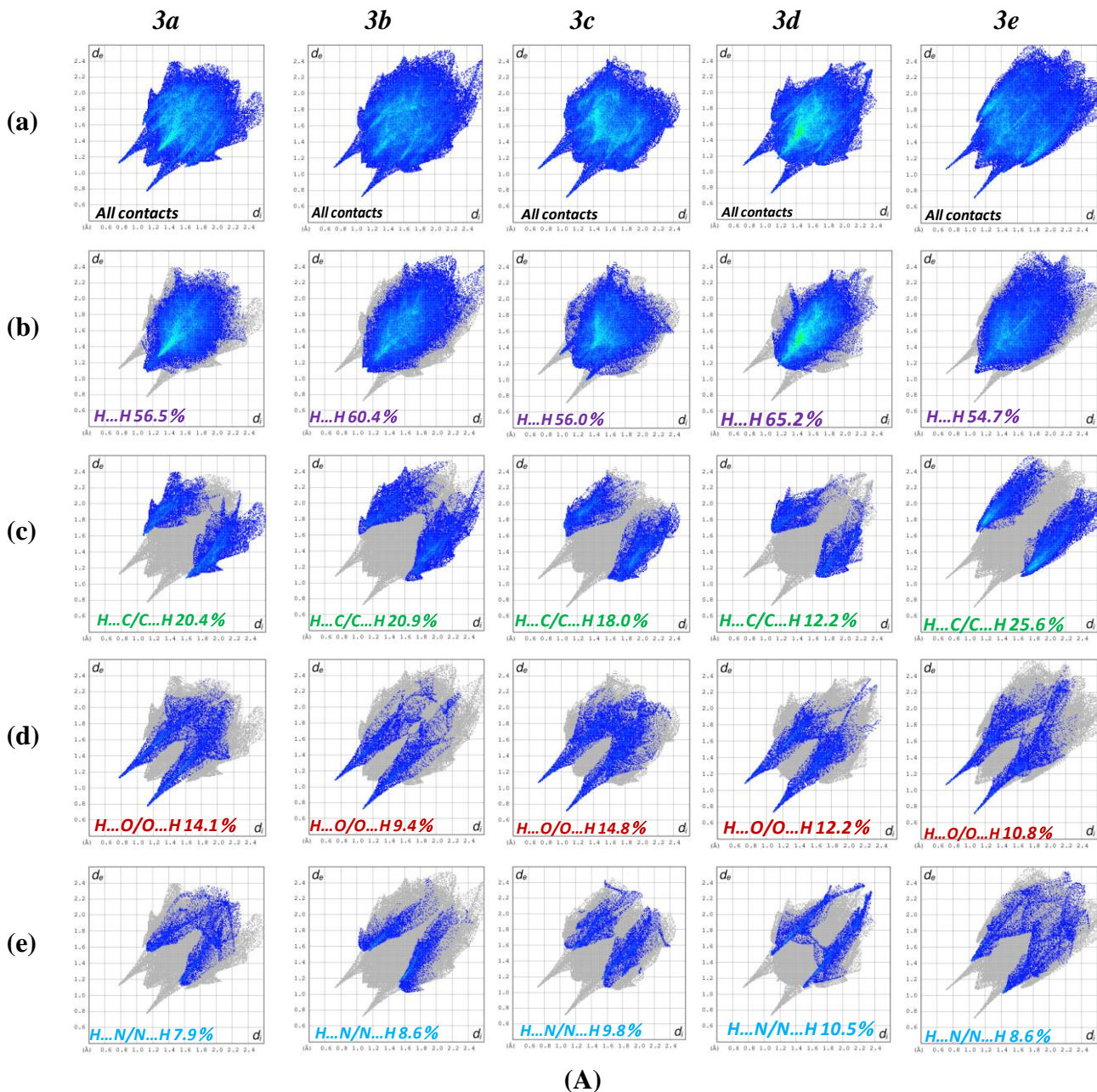


Figure 40: (A) Tracés d'empreintes digitales bidimensionnels et contributions relatives de diverses interactions à la surface de Hirshfeld des composés **3a**, **3b**, **3c**, **3d** et **3e** correspondant à (a) toutes les interactions, (b) $H\cdots H$, (c) $C\cdots H/H\cdots C$, (d) $H\cdots O/O\cdots H$ (e) et $N\cdots H/H\cdots N$, (B) Contribution en pourcentage de diverses interactions intermoléculaires obtenues à partir de tracés d'empreintes digitales décomposés

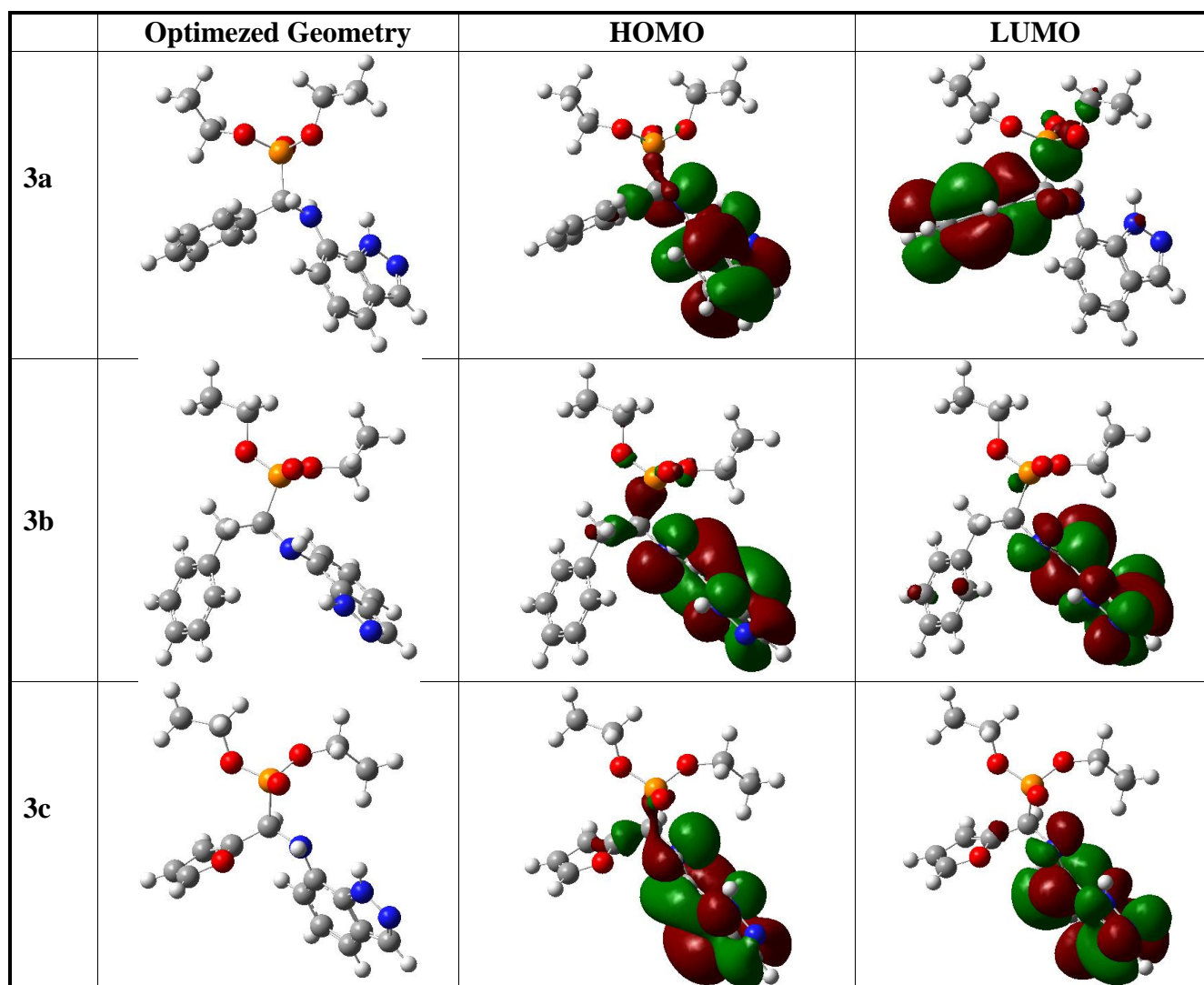
II-2-6- Orbitales moléculaires frontières (FMOs)

Tous les calculs moléculaires ont été effectués en phase gazeuse à l'aide de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonction de corrélation d'échange B3LYP. Les longueurs de liaison, les angles de liaison, sont énumérés dans le **tableau 17**, ainsi que les paramètres des rayons X. Les différences entre les longueurs et les angles de liaison calculés et expérimentaux se situent à quelques Angstroms et degrés près, respectivement, par rapport aux paramètres expérimentaux, ce qui indique que nos calculs sont acceptables. Cet écart sensible est attribué à la différence entre le modèle en phase solide et le modèle en phase gazeuse. Les calculs de la DFT fournissent des informations importantes sur la réactivité et la sélectivité du site du cadre moléculaire. La géométrie optimisée et l'orbite moléculaire limite de HOMO et LUMO pour tous les composés sont présentées à la **figure 41**. Les phases positives et négatives sont représentées en rouge et en vert, respectivement. La densité électronique de HOMO dans tous les composés est concentrée sur l'indazole. Le LUMO est localisé sur l'indazole pour 3b, 3c et 3d, mais il est localisé uniquement sur le cycle phényle pour 3a et 3e. Les énergies de HOMO et de LUMO, la différence d'énergie, l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η), la souplesse globale (ξ), le moment dipolaire (D) et l'indice d'électrophilie (ψ) sont calculés et présentés dans le **tableau 19**. Il est clair que la valeur de E pour les différentes molécules étudiées augmente de l'ordre de 3e < 3a < 3d < 3b < 3c ; cela indique que les composés **3e** présentent une réactivité chimique plus élevée. En outre, l'indice de potentiel chimique de 3e est supérieur à celui d'autres composés ($\mu = -3,390$), ce qui fait que **3e** se comporte comme un bon donneur d'électrons. Le moment dipolaire (D) du composé 3a est supérieur à celui des autres composés étudiés, on peut donc dire que ce composé est plus réactif que les autres composés. D'autre part, l'électronégativité de **3e** (**Tableau 19**) est supérieure à celle d'autres composés ; par conséquent, **3d** est capable d'attirer les électrons d'autres composés. La dureté chimique de **3e** est plus faible que celle des autres composés, ce qui indique que les électrons sont attirés par le composé **3e**. Selon le calcul de l'électrophilie de **3a-e**, on observe que la molécule **3e** a un indice électrophile global plus important que les autres molécules, elle est donc plus stable que les autres composés.

Tableau 19: Energies HOMO-LUMO et valeurs des paramètres chimiques quantiques calculés par B3LYP/6-311G (d,p)

Propriété	valeurs				
	3a	3b	3c	3d	3e
E_T (eV)	-38917.84	-39987.44	-38857.39	-35840.66	-41023.71
E_{HOMO} (eV)	-5.348	-5.498	-5.556	-5.426	-5.539
E_{LUMO} (eV)	-0.750	-0.699	-0.651	-0.670	-1.241
$\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ (eV)	4.598	4.799	4.905	4.756	4.298
Dureté globale (η)	2.299	2.399	2.452	2.378	2.149
Douceur (ξ)	0.217	0.208	0.204	0.210	0.233
Potentiel chimique (μ)	-3.049	-3.097	-3.104	-3.048	-3.390
Électrophilicité (ψ)	2.017	1.996	1.965	1.953	2.678
Electronégativité (χ)	3.049	3.097	3.104	3.048	3.390
Moment de dipôle (D)	5.111	3.619	4.333	3.622	3.717

$$\eta=1/2[E_{LUMO}-E_{HOMO}], \xi=1/2\eta, \mu=-[1/2(E_{LUMO}+E_{HOMO})], \psi=\mu^2/2\eta, \chi=-\mu$$



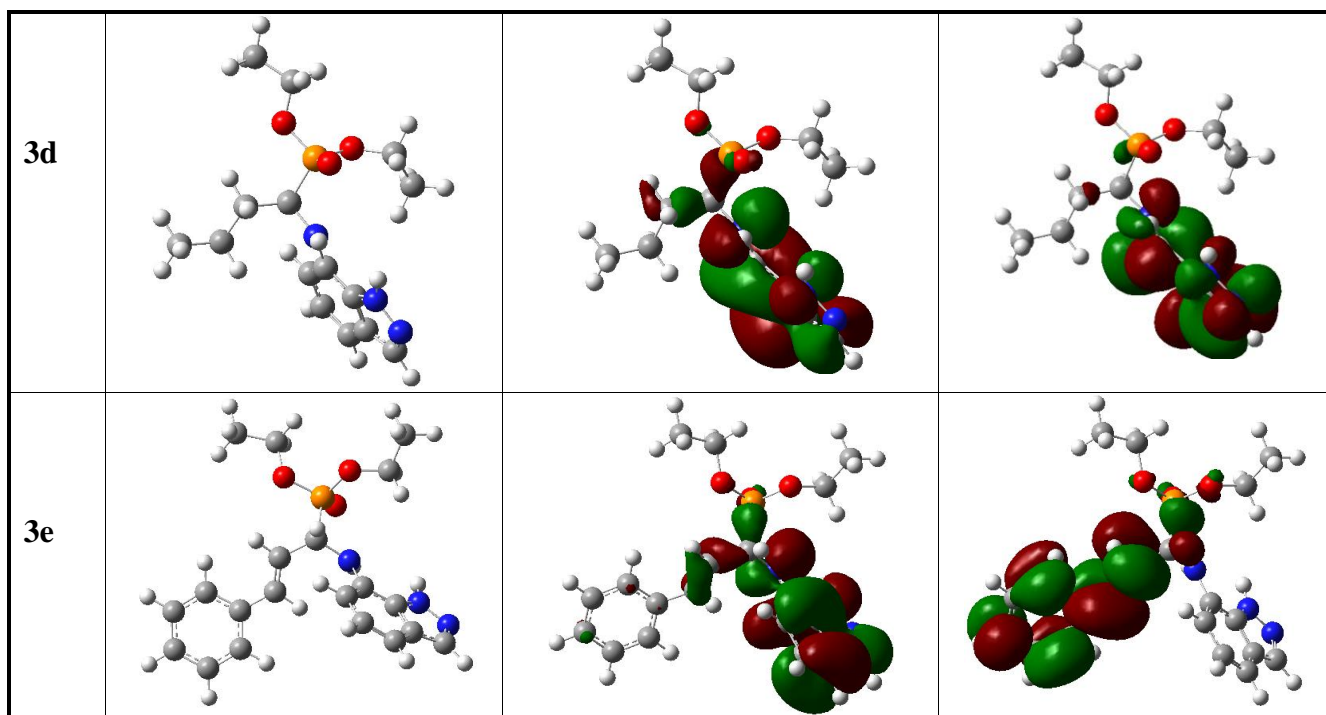


Figure 41: Géométrie optimisée et tracés 3D des orbitales moléculaires frontières de **3a-e**

II-2-7- Propriétés moléculaires

II-2-7-1- Analyse de la population Mulliken

Les valeurs calculées de la charge Mulliken en utilisant les fonctions B3LYP avec l'ensemble de base 6-311G (d,p) sont énumérées dans le (**Tableau 20**) Les atomes C1/C6/C7 de toutes les molécules présentent une charge positive tandis que les autres carbones ont des charges négatives.

La charge atomique Mulliken de tous les composés montre que les atomes de nitogène N2 (-0,374e) et N3 (-0,491e) ont des valeurs de charge négative maximales. De plus, l'atome d'hydrogène attaché à N2 et N3 a une charge atomique positive plus importante (0,240 et 0,231) que les autres atomes d'hydrogène. L'oxygène a une valeur de charge négative maximale comprise entre (-0,523) et (-0,602) dans le groupe phosphonique. La charge atomique multiple montre que l'atome O1 présente des valeurs de charge négative maximales. Ce résultat révèle qu'il y a un transfert de charge par les liaisons hydrogène N—H···O.

Tableau 20: Charges Mulliken de 3a-e utilisant les niveaux B3LYP/6-311g (d,p)

	3a	3b	3c	3d	3e
P1	1.244	1.232	1.237	1.238	1.230
O1	-0.602	-0.588	-0.587	-0.595	-0.587
O2	-0.523	-0.538	-0.535	-0.538	-0.541
O3	-0.537	-0.547	-0.524	-0.536	-0.536
O4	-----	-----	-0.259	-----	-----
N1	-0.175	-0.174	-0.172	-0.173	-0.172
N2	-0.374	-0.371	-0.374	-0.373	-0.375
H2N	0.240	0.235	0.240	0.238	0.240
N3	-0.491	-0.491	-0.477	-0.498	-0.500
H3N	0.231	0.220	0.238	0.228	0.230
C1	0.117	0.120	0.118	0.118	0.118
H1	0.096	0.098	0.098	0.098	0.098
C2	-0.275	-0.271	-0.276	-0.269	-0.274
C3	-0.073	-0.074	-0.070	0.075	-0.072
H3	0.079	0.082	0.082	0.081	0.082
C4	-0.108	-0.103	-0.106	-0.101	-0.105
H4	0.086	0.089	0.088	0.088	0.090
C5	-0.098	-0.122	-0.087	-0.120	-0.099
H5	0.104	0.100	0.099	0.093	0.100
C6	0.258	0.253	0.233	0.245	0.221
C7	0.278	0.288	0.284	0.283	0.292
C8	-0.280	-0.267	-0.333	-0.285	-0.263
H8	0.182	0.172	0.182	0.166	0.176
C9	-0.018	-0.034	-0.035	-0.031	-0.023
H9A	0.128	0.142	0.139	0.135	0.127
H9B	0.140	0.142	0.120	0.118	0.137
C10	-0.296	-0.297	-0.296	-0.294	-0.295
H10A	0.119	0.111	0.126	0.134	0.115
H10B	0.109	0.111	0.108	0.107	0.118
H10C	0.124	0.117	0.116	0.116	0.111
C11	-0.031	-0.020	-0.018	-0.019	-0.015
H11A	0.140	0.131	0.141	0.128	0.142
H11B	0.143	0.139	0.128	0.139	0.132
C12	-0.294	-0.296	-0.295	-0.296	-0.299
H12A	0.117	0.118	0.125	0.118	0.118
H12B	0.110	0.110	0.109	0.110	0.122
H12C	0.114	0.121	0.118	0.121	0.111
C13	-0.097	-0.204	0.218	-0.189	-0.116
H13/H13A	-----	0.137	-----	0.118	0.116
H13B	-----	0.151	-----	0.136	-----
C14	-0.039	-0.075	-0.119	-0.224	-0.038
H14/H14A	0.094	-----	0.096	0.103	0.098
H14B	-----	-----	-----	0.125	-----
C15	-0.090	-0.053	-0.154	-0.290	-0.065
H15A	0.100	0.069	0.104	0.105	-----
H15B	-----	-----	-----	0.111	-----
H15C	-----	-----	-----	0.102	-----
C16	-0.089	-0.092	0.072	-----	-0.074
H16	0.099	0.094	0.113	-----	0.091
C17	0.098	-0.088	-----	-----	-0.093
H17	0.098	0.095	-----	-----	0.095
C18	-0.093	-0.090	-----	-----	-0.085
H18	0.089	0.093	-----	-----	0.095
C19	-----	-0.066	-----	-----	-0.096
H19	-----	0.085	-----	-----	0.093
C20	-----	-----	-----	-----	-0.061
H20	-----	-----	-----	-----	0.092

II-2-7-2- Potentiel électrostatique moléculaire

Afin d'étudier le site de **3a-e** disponible pour une attaque électrophile et nucléophile, la carte du potentiel électrostatique moléculaire a été tracée. Le potentiel électrostatique moléculaire de la **3a-e** a été calculé à l'aide de la géométrie optimisée B3LYP/6-311G (d, p). La carte des contours et des surfaces est présentée à la figure 28. Le potentiel électrostatique négatif est indiqué par des régions rouges, la région bleue indique la charge partiellement positive, la région jaune révèle l'électron légèrement riche et la région verte indique le neutre. Le potentiel électrostatique de **3a-e** se situe respectivement dans la plage de $-5,244 \times 10^{-2}$ V à $5,244 \times 10^{-2}$ V, $-5,865 \times 10^{-2}$ V à $5,865 \times 10^{-2}$ V, $-5,686 \times 10^{-2}$ V à $5,686 \times 10^{-2}$ V, $-5,669 \times 10^{-2}$ V à $5,669 \times 10^{-2}$ V et $-5,740 \times 10^{-2}$ V à $5,740 \times 10^{-2}$ V. Pour les composés α -aminophosphonates, la surface de densité électronique totale cartographiée avec le potentiel électrostatique indique la présence d'une charge négative élevée sur les atomes d'oxygène du groupe phosphite et près de l'atome N1. Alors que la région positive de la carte MEP est localisée sur le groupe N-H, ce qui indique qu'il s'agit de sites susceptibles d'être attaqués par des nucléophiles.

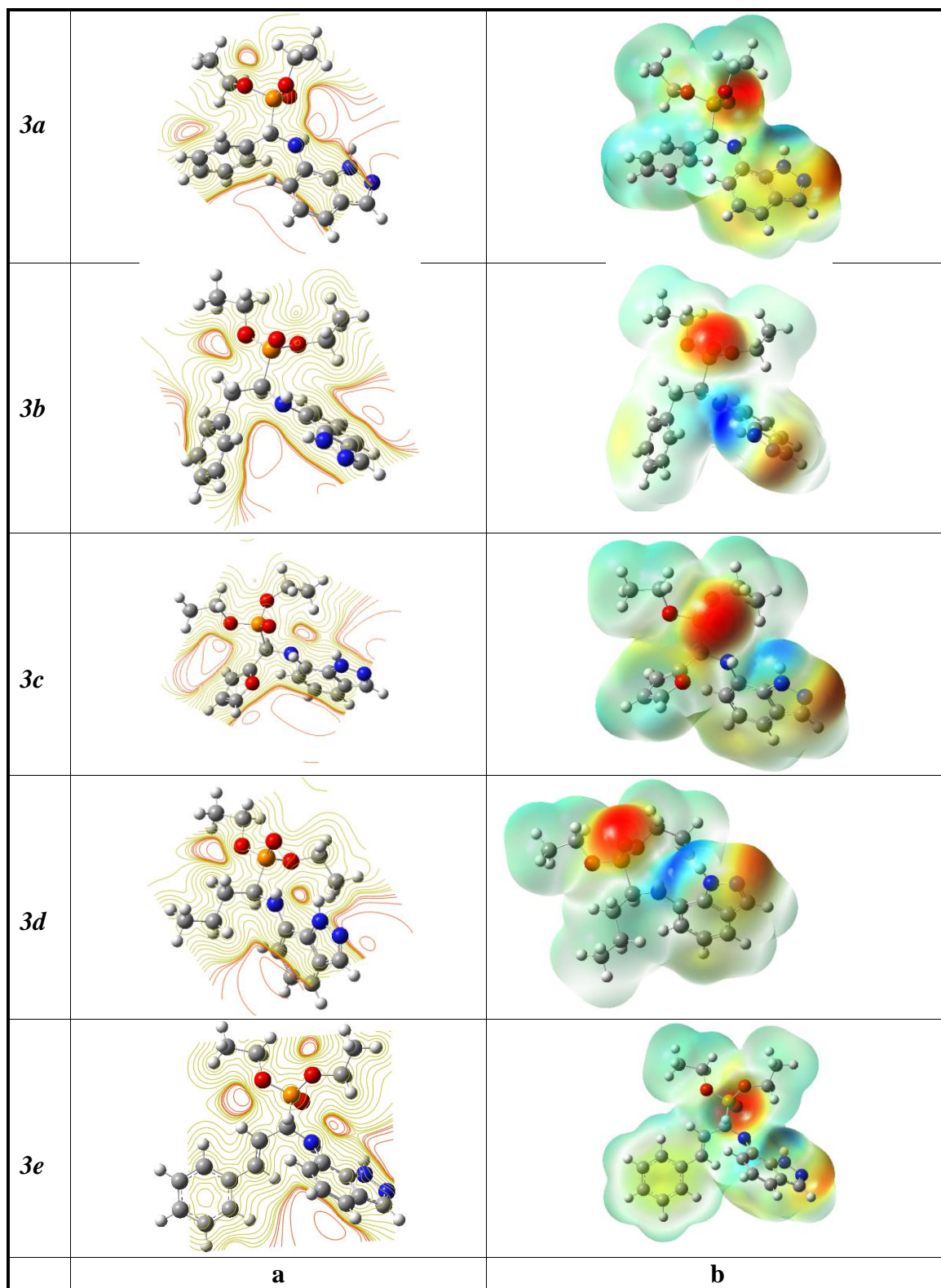


Figure 42: (a) la carte de contour du potentiel électrostatique et (b) la densité électronique totale cartographiée avec un potentiel électrostatique de **3a-e** à une valeur d'isosurface de 0,020 u.a. et une isodensité de 0,0004 u.a.

Tableau 21: Etude de la réaction d'alkylation des 3-chloro-5-nitro et 6-nitroindazoles

Produit	RX	Temps (h)	Rdt N1	Rdt N2	Rendement global
4 (3-Cl-5-nitro-)	Iodométhane	5	4a (75%)	4c (8%)	83%
	Bromure d'allyle	4 h 45min	4b (71%)	4d (7%)	78%
5 (3-Cl-6-nitro-)	Iodométhane	6 h 30min	5a (78%)	5c (10%)	88%
	Bromure d'allyle	5 h	5b (77%)	5d (8%)	85%

III-2- Préparation de : α -amino-1H indazol-5-yl et α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés.

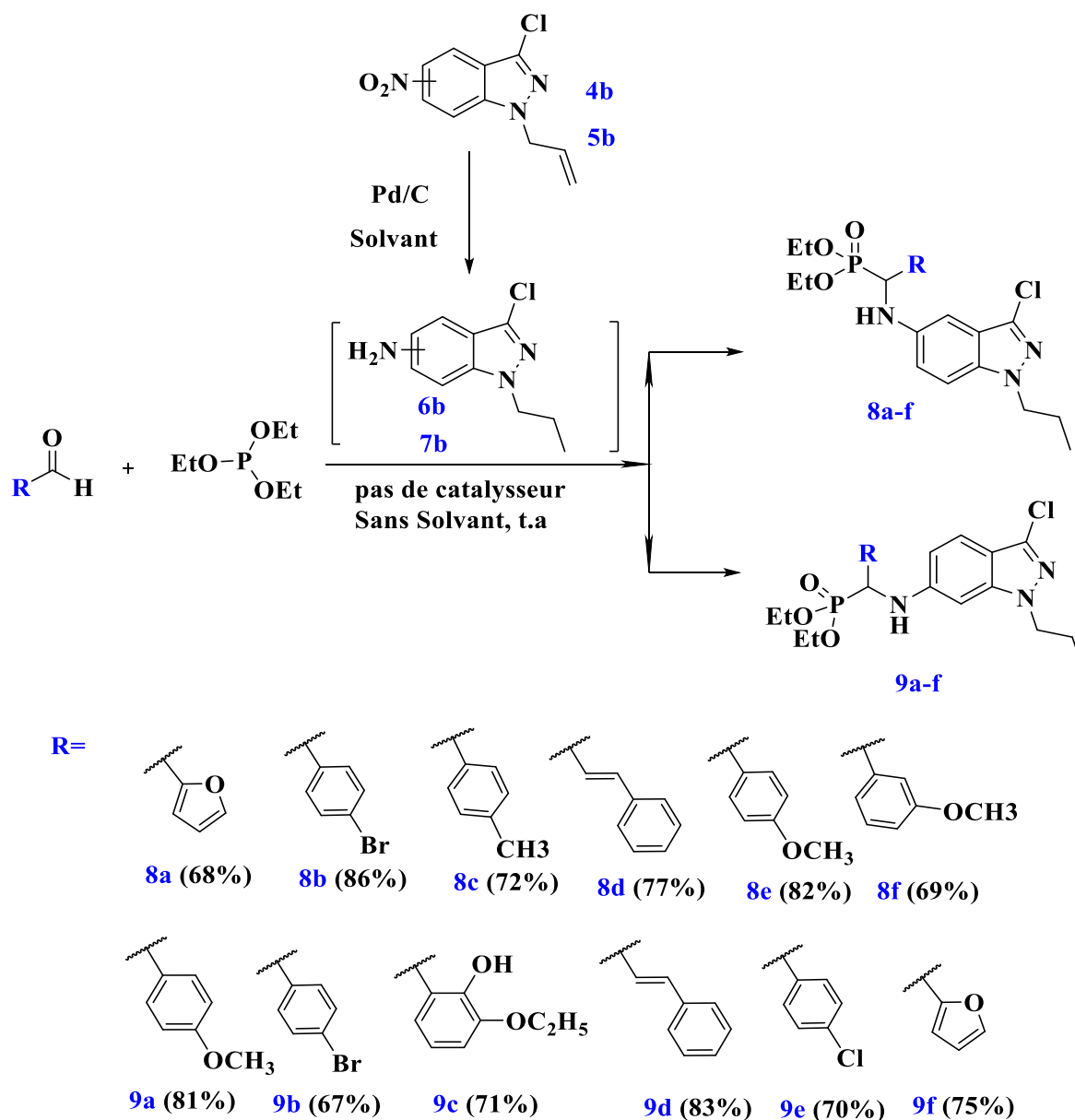


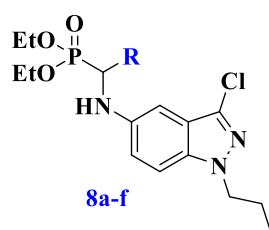
Schéma 53: Synthèse des α -amino-1H indazol-5-yl et α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés à partir de dérivés 5-nitro et 6-nitroindazoles, différents aldéhydes et le phosphite de triéthyle

L'objectif de cette partie de notre travail, est consacré la synthèse et l'étude de la réactivité de nouveaux dérivés d' **α -amino-1H Indazol-5-yl-phosphonates** et **α -amino-1H Indazol-6-yl-phosphonates**, par chloration de 5-nitro et 6-nitroindazole en position 3 et alkylation de l'azote pyrazolique par bromure d'allyle. Généralement l'alkylation, comme nous l'avons précédemment cité, donne deux produits alkylés en azote pyrazolique N1 et N2 en pourcentages sensiblement égaux. Cependant, dans notre cas, les conditions opératoires (THF, tert-butylate de potassium) que nous avons utilisées, nous ont permis d'orienter l'alkylation sur la position N1 du noyau pyrazolique avec un pourcentage d'environ 90 % (**tableau 21**).

Suite à ces résultats, la réduction de la fonction nitro de 5-nitro et 6-nitroindazole est réalisée uniquement sur l'indazole chloré en position 3 et alkylé par le bromure d'allyle en position N1. La réduction, en présence de Palladium/Charbon, suivie de la condensation à trois composants (réaction de Kabachnik-Fields) en l'occurrence 5-amino et 6-aminoindazole, phosphite de triéthyle et différents aldéhydes, nous ont permis d'obtenir de nouvelles séries de **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl-aminophosphonates** et **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl-aminophosphonates** avec de bons rendements (Schéma 52, tableau 22 et 23).

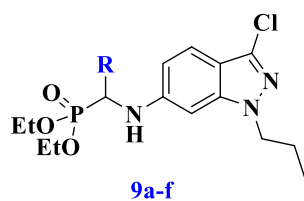
A partir des données spectrales RMN ^1H , ^{13}C , DEPT et ^{31}P , nous avons confirmé les structures de **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl-aminophosphonates** et **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl-aminophosphonates**. Il est important de signaler que la réduction, selon la procédure que nous avons utilisée, ne se limite pas à la fonction nitro mais aussi à la réduction du groupe allyle. Il faut donc chercher d'autres alternatives afin de réduire sélectivement la fonction nitro soit en utilisant d'autres catalyseurs de réduction, soit effectuer, dans un premier temps, la réaction de phosphonation et ensuite réaliser la réaction d'alkylation.

Tableau 22: Synthèse des dérivés et d' α -amino-1H indazol-5-yl phosphonates alkylés (**8a-f**)



Produit	R	Catalyseur	Solvant	Temps (min)	Rendement (8a-f) (%)
8a		Pd/C	MeOH	65	68
8b		Pd/C	MeOH	70	86
8c		Pd/C	MeOH	75	72
8d		Pd/C	MeOH	55	77
8e		Pd/C	MeOH	60	82
8f		Pd/C	MeOH	70	69

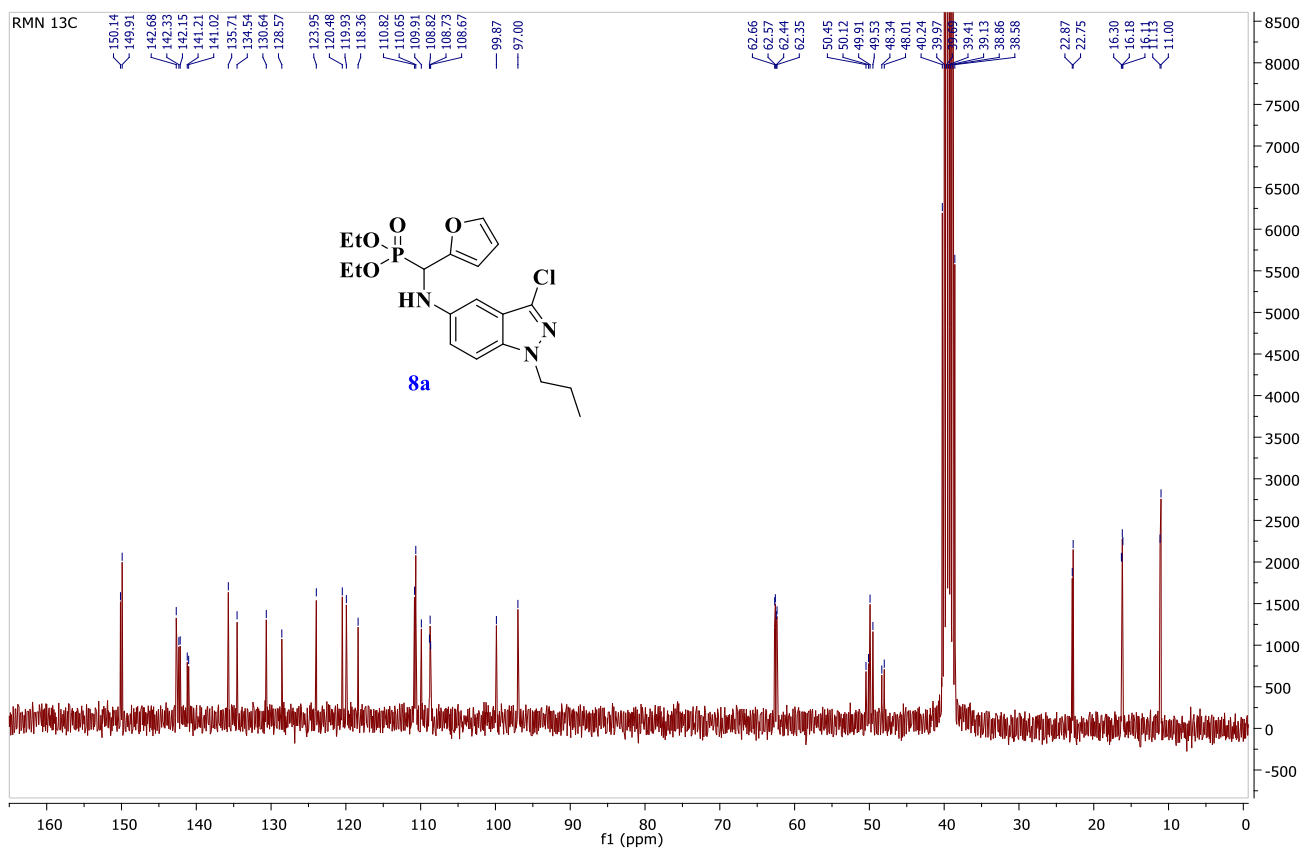
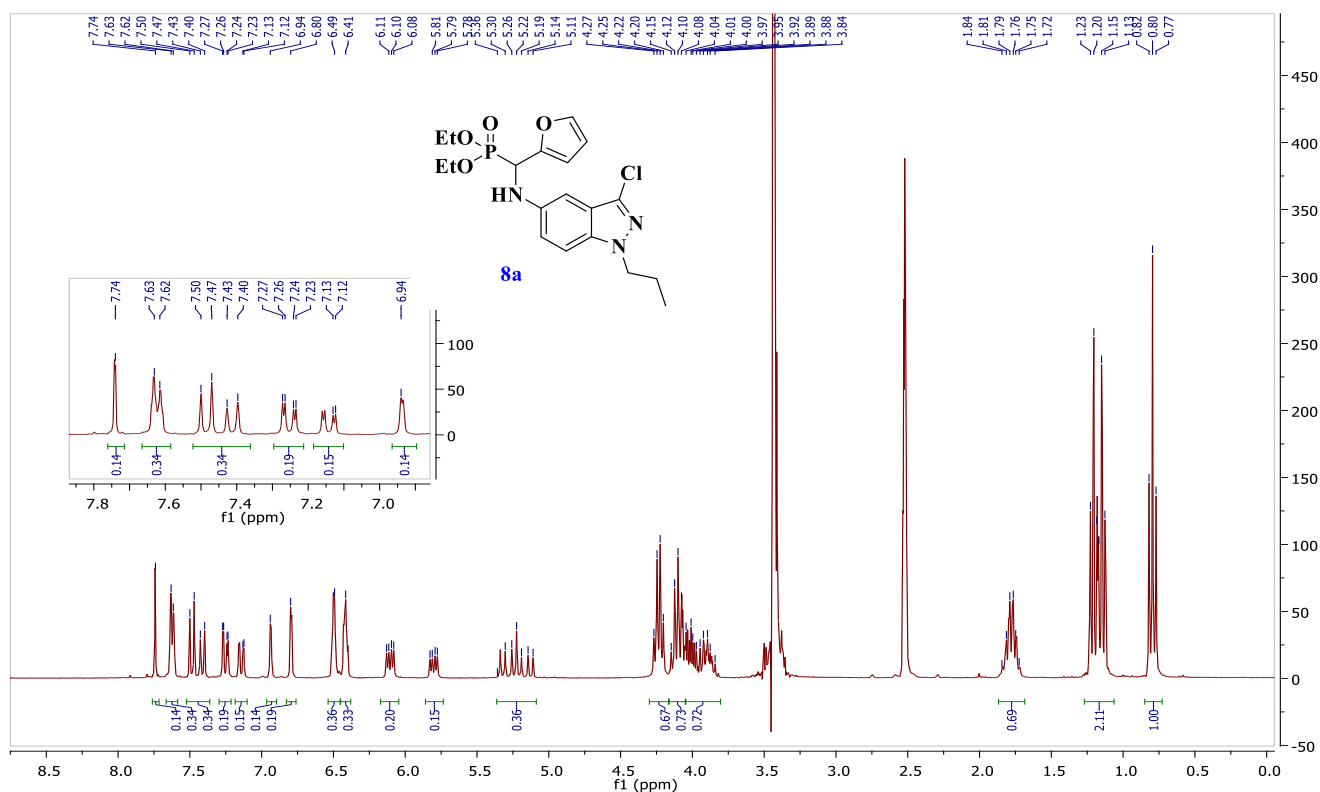
Tableau 23: Synthèse des dérivés d' α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates alkylés (**9a-f**)



Produit	R	Catalyseur	Solvant	Temps (min)	Rendement (9a-f) (%)
9a		Pd/C	MeOH	55	81
9b		Pd/C	MeOH	60	67
9c		Pd/C	MeOH	45	71
9d		Pd/C	MeOH	70	83
9e		Pd/C	MeOH	50	70
9f		Pd/C	MeOH	75	75

Les structures des composés **8a-f** et **9a-f** ont été établies sur la base des données spectrales RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN ^{31}P .

Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple de spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN DEPT et RMN ^{31}P du composés **8a** et **9a**.



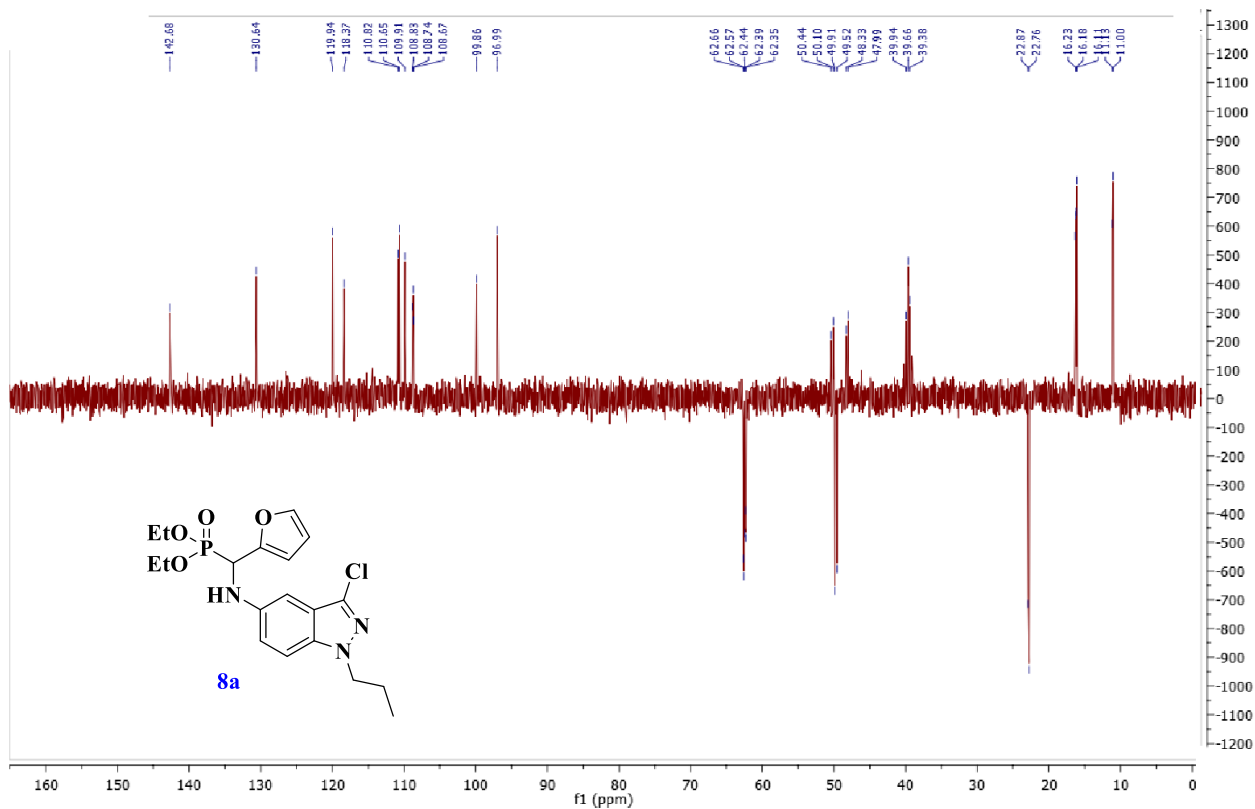


Figure 45: Spectre RMN ^{13}C DEPT du composé **8a** dans DMSO-d6

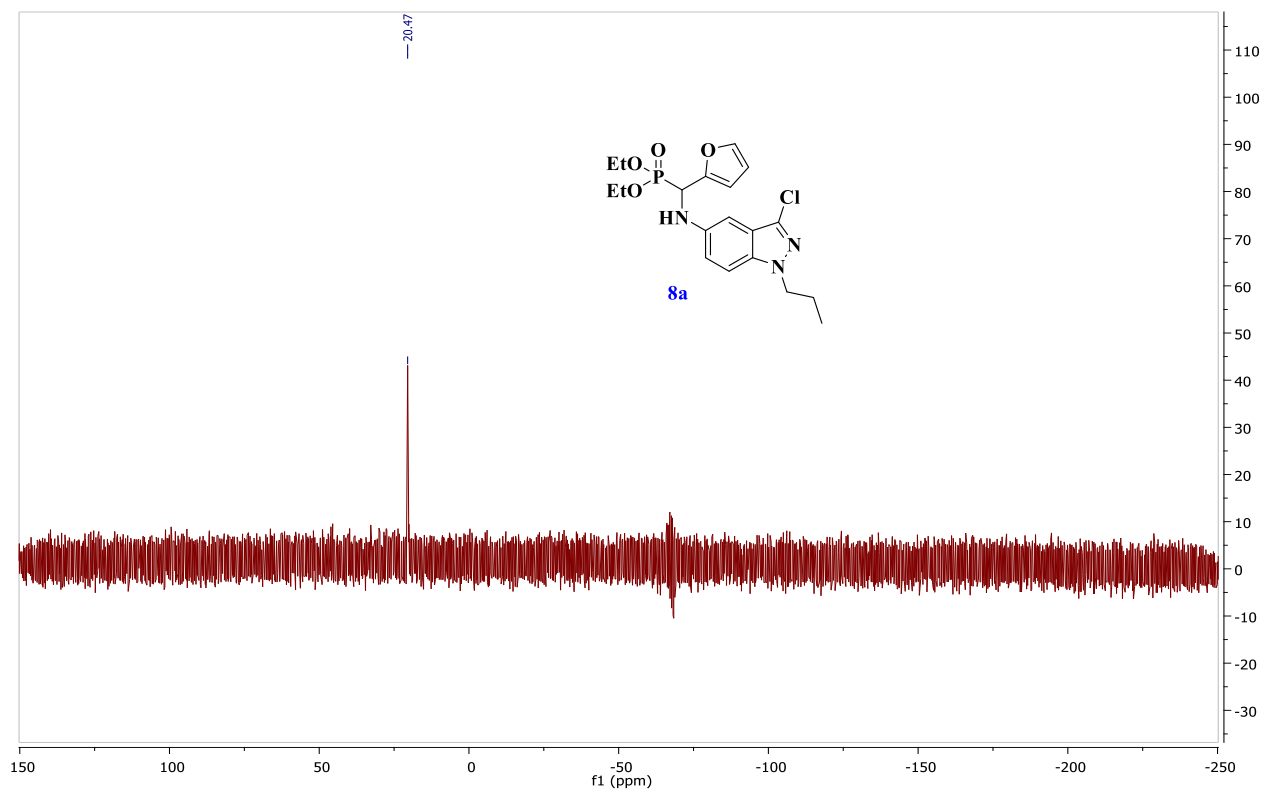


Figure 46: Spectre RMN ^{31}P du composé **8a** dans DMSO-d6

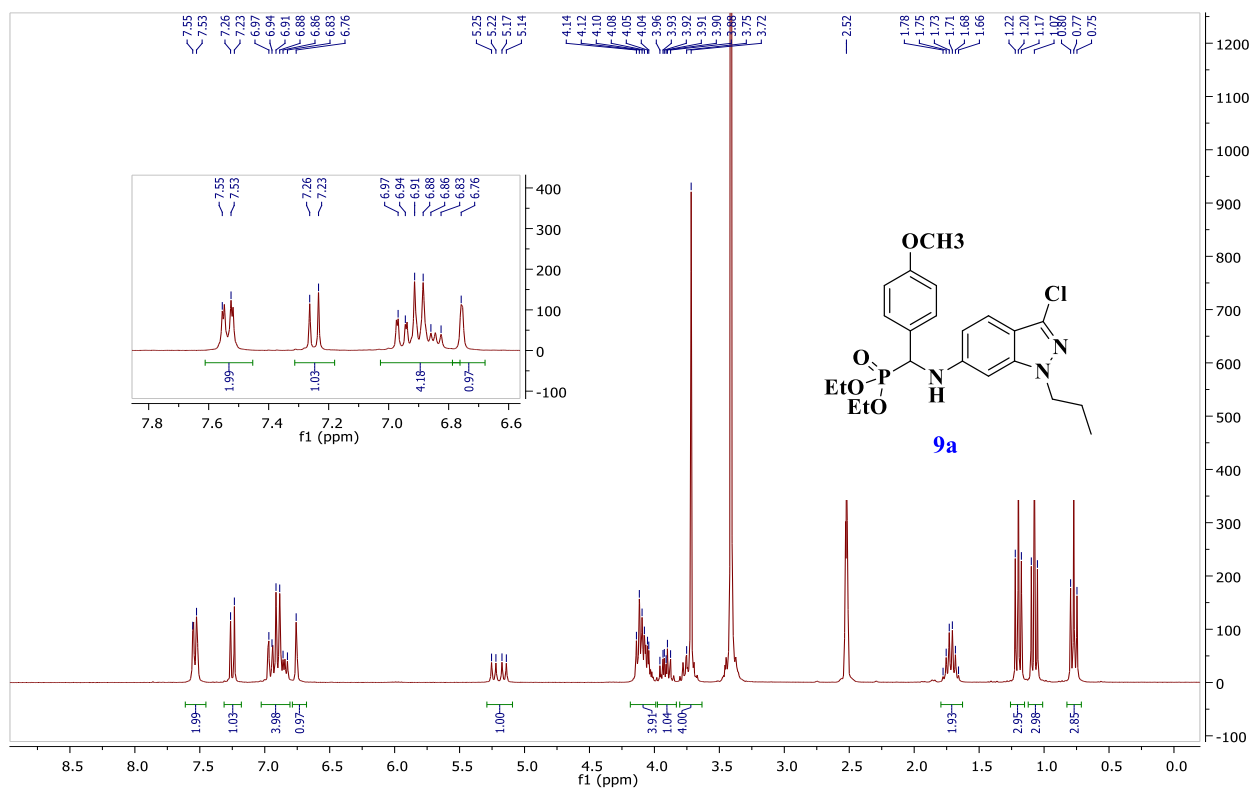


Figure 47: Spectre RMN ^1H du composé **9a** dans DMSO- d_6

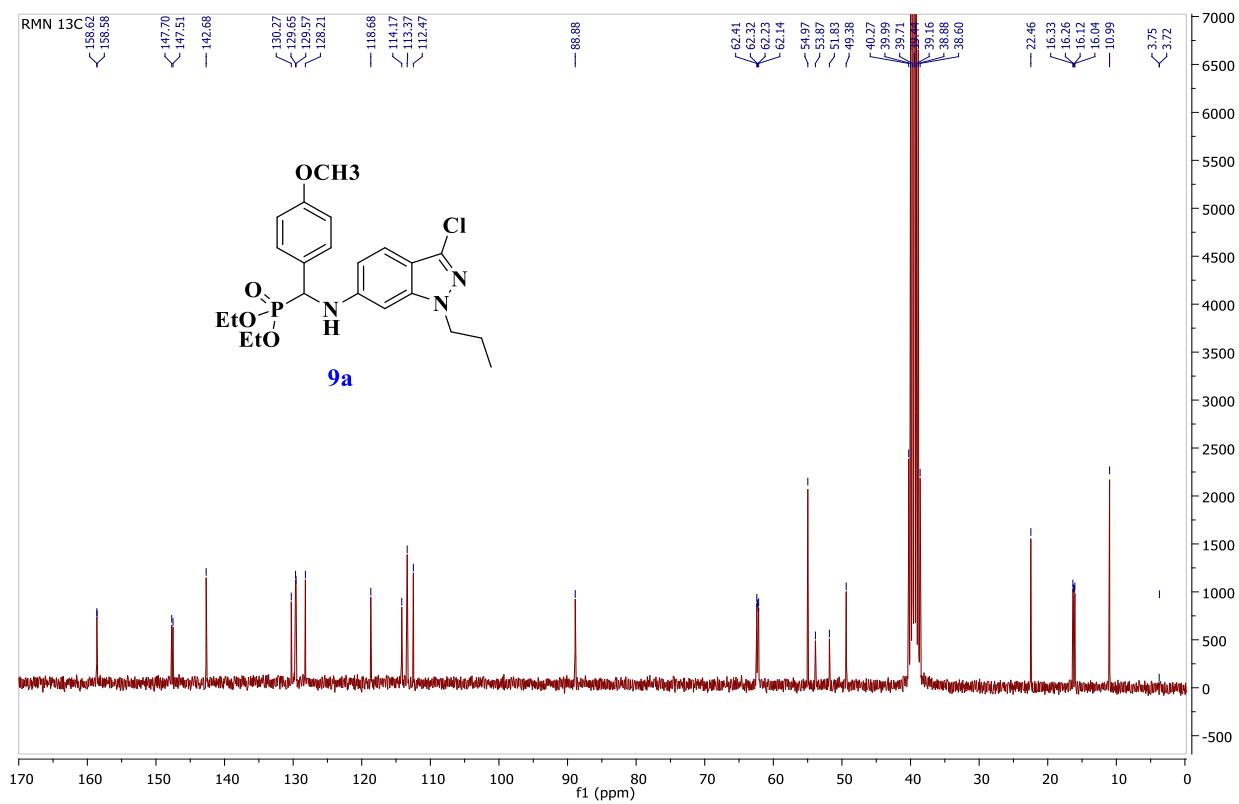


Figure 48: Spectre RMN ^{13}C du composé **9a** dans DMSO- d_6

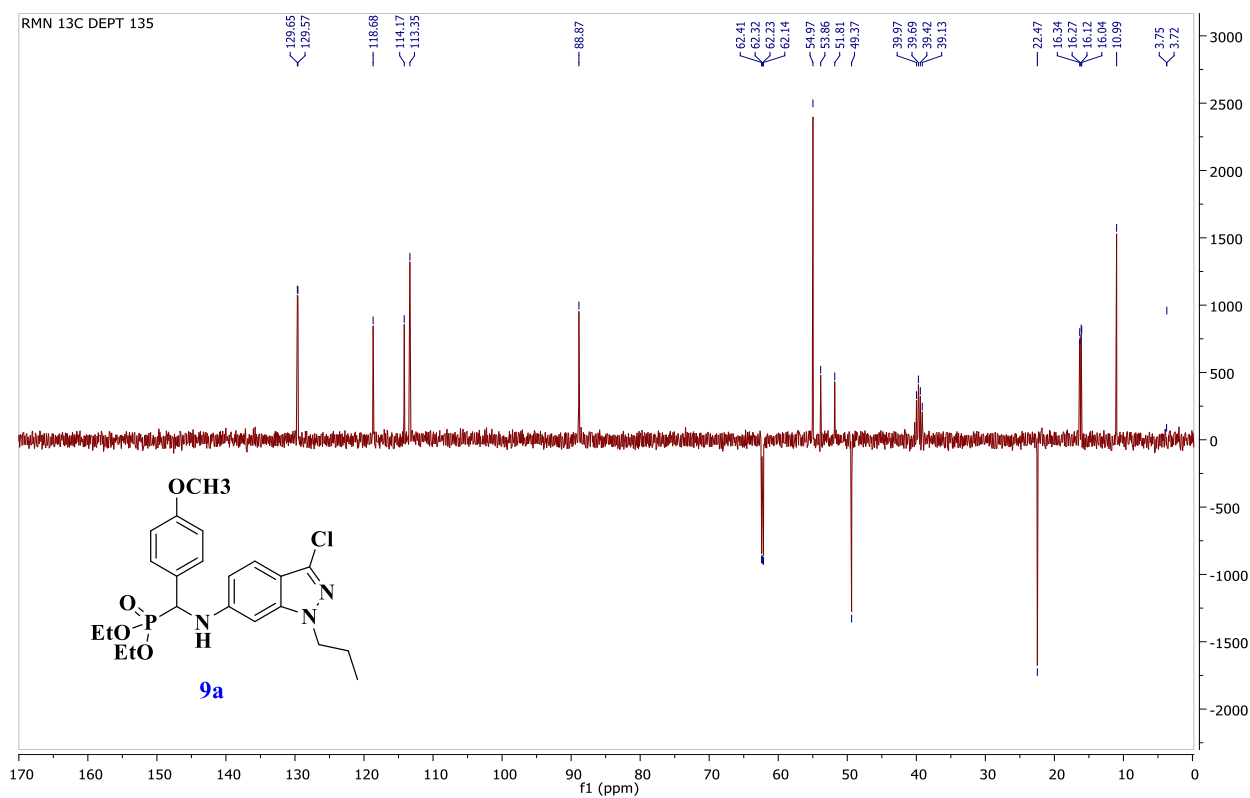


Figure 49: Spectre RMN ^{13}C DEPT du composé **9a** dans DMSO-d6

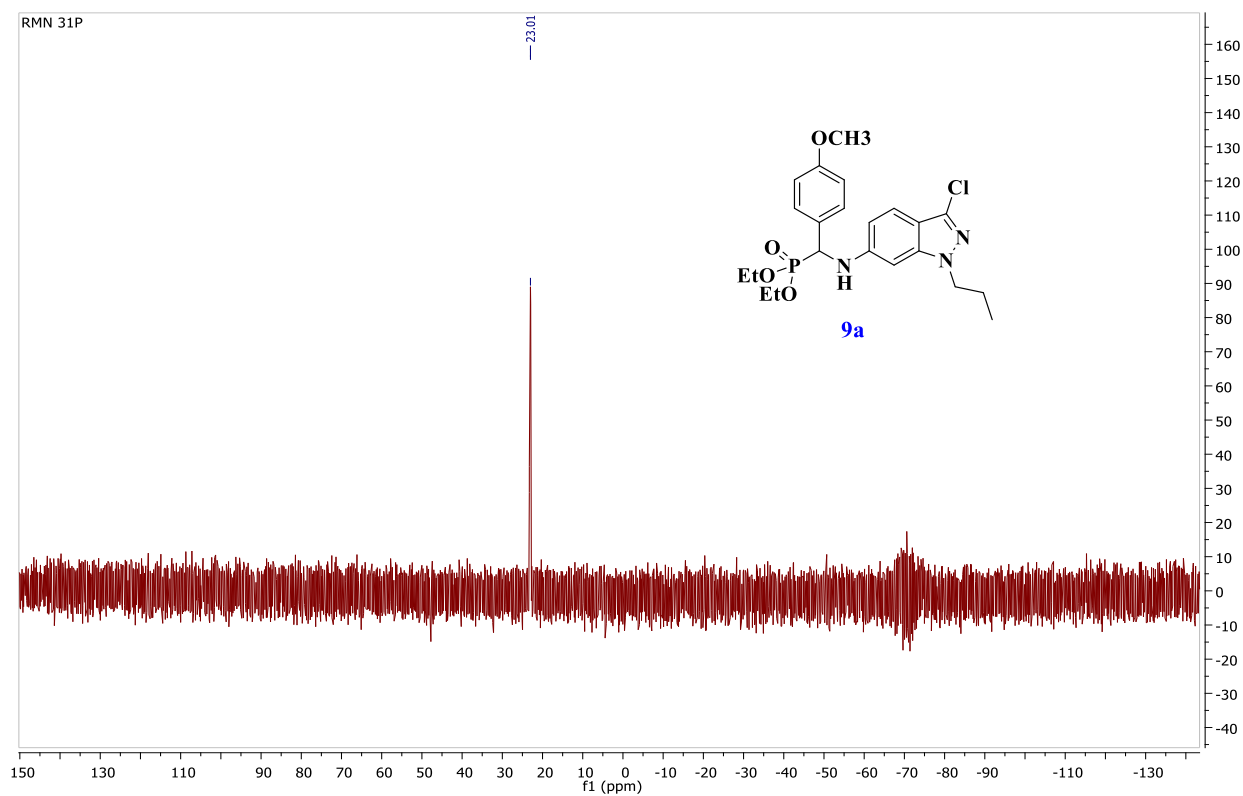


Figure 50: Spectre RMN ^{31}P du composé **9a** dans DMSO-d6

IV- Conclusion

La synthèse des **α -aminoindazol-7-yl-phosphonates** a été réalisée par un procédé de réaction à un seul pot à trois composants; il met en jeu le 7-aminoindazole, des aldéhydes aromatiques substitués et le phosphite de triéthyle en l'absence de solvant et de catalyseur. Nous avons mis au point une méthodologie qui a permis d'obtenir des rendements élevés, des temps de réaction courts, un traitement facile et des réactions propres. L'intérêt de cette stratégie de synthèse est, d'une part, obtenir des hétérocycles à base d'unités d'indazole et d'autre part chercher d'éventuelles applications en chimie médicinale.

Les études cristallographiques détaillées aux rayons X pour les dérivés 3a-e ont prouvé la configuration tétraédrique déformée pour le P dans ces composés. La liaison hydrogène N-H...O=P est l'interaction la plus favorable et les dimères qui en résultent caractérisent principalement les structures cristallines des composés aminophosphonates éthoxy. Les résultats de l'analyse du SH indiquent que les principales interactions ont été trouvées pour l'interaction H...H avec des contributions de 60,4, 56,5, 56,0, 65,2 et 54,7% de la surface totale du SH dans les produits 3a, 3b, 3c, 3d et 3e, respectivement. Ceci est en excellent accord avec les écarts énergétiques HOMO-LUMO de 3a-e qui dépendent du type de substituant sur le R. L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire donne les informations sur les régions d'interactions intermoléculaires.

La dernière partie de ce chapitre, a été dédiée à la synthèse de **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl-aminophosphonates** et **3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl amino-phosphonates** selon la méthodologie de condensation à trois composants (réaction de kabachnik-fields), mais cette fois-ci à partir de **5-nitro** et **6-nitroindazole** chlorés en position 3 et alkylés en position N1 pyrazolique.

Partie expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT) et, dans certains cas, par analyse du gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique (g- HSQC) et/ou du gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples (g-HMBC).

Les spectres de masse à faible résolution (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Sciex API 3000 Perkin-Elmer.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice.

Les structures des molécules synthétisées des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates sont confirmées par cristallographie Rayon X.

1- Synthèse des α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates

1-1- Procédure générale pour la synthèse des dérivés des α -amino-1H Indazol-7-yl phosphonates (3a-m)

Méthode A : 1g (6,13 mmol) de 7-Nitroindazole (**1**) sont dissous dans 25 ml de solvant (acétone ou THF selon le cas), on y ajoute 5,81 g (30,65 mmol) de SnCl_2 . Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 240 min. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est laissé refroidir à température ambiante, puis rendu légèrement basique (pH 7-8) par ajout de bicarbonate de potassium aqueux à 5 %. Ensuite, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous vide.

Le 7-aminoindazole (**2**) obtenu est immédiatement dissous dans 1,6 ml (9,2 mmol) de phosphite de triéthyle, puis à cette solution sont ajoutés les dérivés aldéhydiques (9,2 mmol). Le mélange

réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 à 30 minutes (contrôle CCM). Après l'évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / hexane 5/5). Les α -amino-indazol-7-yl phosphonates obtenus ainsi que leurs rendements sont représentés dans le **tableau 15**.

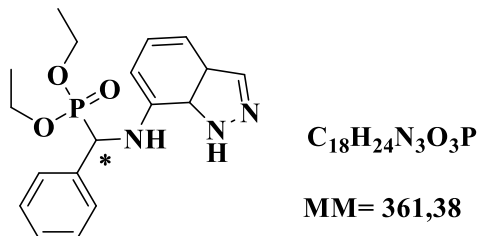
Méthode B : 1g (6,13 mmol) de 7-nitroindazole (**1**), en suspension dans 20 ml de solvant (éthanol, THF, méthanol) est ajouté à un mélange de poudre d'indium 3,44 g (30 mmol) et d'acide acétique (15 ml). Le mélange réactionnel est agité sous reflux. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est laissé refroidir à température ambiante, puis rendu légèrement basique (pH 7-8) par ajout de bicarbonate de potassium aqueux à 5 %. Ensuite, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec de la saumure et séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant est évaporé sous vide.

Le 7-aminoindazole (**2**) obtenu est immédiatement dissous dans 1,6 ml (9,2 mmol) de phosphite de triéthyle, puis à cette solution sont ajoutés les dérivés aldéhydiques (9,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 à 30 minutes (contrôle CCM). Après l'évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / hexane 5/5). Les α -amino-indazol-7-yl phosphonates obtenus ainsi que leurs rendements sont représentés dans le **tableau 15**.

Méthode C : De l'hydrate d'hydrazine (10 ml, 0,312 mol) et du palladium/charbon (240 mg, 24 %) ont été ajoutés à une solution de 7-Nitroindazole (**1**) (1 g, 6,13 mmol) dans 25 ml de méthanol. Le mélange est agité à reflux pendant 30 minutes. Le palladium/charbon a été filtré. L'évaporation du filtrat a donné le 7-Aminoindazole (**2**). Le produit obtenu est immédiatement dissous dans 1,6 ml (9,2 mmol) de phosphite de triéthyle, puis à cette solution sont ajoutés les dérivés aldéhydiques (9,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 à 30 minutes (contrôle CCM). Après l'évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / hexane 5/5). Les α -amino-indazol-7-yl phosphonates obtenus ainsi que leurs rendements sont représentés dans le **tableau 15**.

1-2- Caractéristiques physico-chimiques des dérivés de α -amino-1H Indazol-7-yl Phosphonates (3a-m)

Diéthyl(((1H-indazol-7-yl)amino)(phényl)méthyl)phosphonate (3a)



Rendement: (78 %).

PF: 192-194°C.

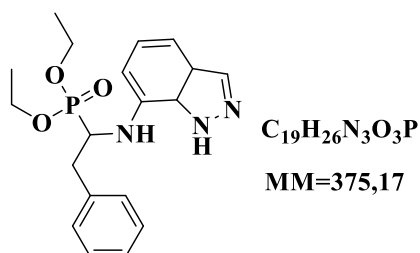
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.098 (s, 1H, NH_1), 7.91 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (m, 3H), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.38 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH), 5.22 (dd, 1H, $J = 9.30$ Hz), 3.88 (m, 4H, $2OCH_2$), 1.1 (t, 6H, $J = 6.90$ Hz, $2CH_3$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 136.3 (C), 134.1 (CH), 132.7 (C), 131.8 (C), 130.2 (2CH), 130.4 (2CH), 128.6 (CH), 124.0 (C), 121.8 (CH), 109.4 (CH), 105.2 (CH), 63.3 (CH_2), 62.9 (CH_2), 52.3 (CH), 50.3 (CH), 36.3 (CH_2), 16.7 (CH_3), 16.5 (CH_3).

Analyse élémentaire calculée (%) for $C_{18}H_{22}N_3O_3P \cdot 1/10 H_2O$ C 59.86, H 6.20, N 11.63;

Trouvé: C 60.05, H 6.25, N 11.67.

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl)amino)-2-phényléthyl)phosphonate (3b)



Rendement: (69 %).

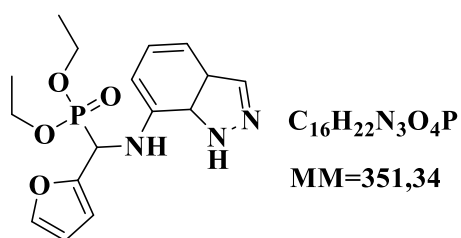
PF: 194-196°C.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.64 (s, 1H, NH_1), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 4.05 (m, 4H, $2OCH_2$), 3.25 (m, 1H, NH), 2.91 (m, 1H), 2.48 (d, 1H), 1.12 (t, 6H, $J = 6.90$ Hz, $2CH_3$).

¹³C (DMSO-d₆): δ (ppm) 138.3 (C), 134.1 (CH), 132.6 (C), 131.5 (C), 129.5 (2CH), 128.5 (2CH), 126.7 (CH), 123.7 (C), 122.0 (CH), 108.2 (CH), 103.8 (CH), 62.6 (CH₂), 62.1 (CH₂), 52.3 (CH), 50.2 (CH), 36.3 (CH₂), 16.7 (2CH₃).

Analyse élémentaire calculée (%) pour C₁₉H₂₄N₃O₃P•1/6 CH₃CO₂Et•1/12 C₆H₁₄ C 61.28, H 6.76, N 10.63; **Trouvé:** C 61.32, H 6.79, N 10.91.

Diéthyl(((3a,7a-dihydro-1H-indazol-7-yl)amino)(fura-2-yl)méthyl)phosphonate (3c)



Rendement: (71 %).

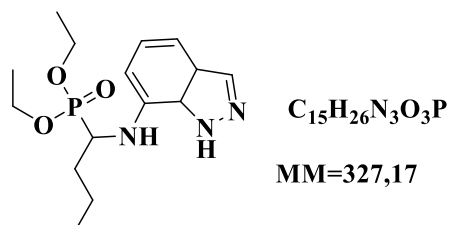
PF: 210-212 °C;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.034(s, 1H, NH₁), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.85 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J= 7.80 Hz), 6.51 (t, 1H, J= 7.80 Hz), 6.41 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.10 (t, 1H, , J= 9.6 Hz , NH), 5.37 (dd, 1H, J=9.6 Hz), 3.73 (m, 4H, 2OCH₂), 1.14 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

¹³C (DMSO-d₆): δ (ppm) 150.1 (C), 143.32 (CH), 134.1 (CH), 131.8 (C), 124.0 (C), 111.1 (C), 121.9 (CH), 111.2 (CH), 109.4 (2CH), 105.0 (CH), 63.3 (CH₂), 63.0 (CH₂), 49.8 (CH), 47.7 (CH), 16.7 (CH₃), 16.6 (CH₃).

Analyse élémentaire calculée (%) pour C₁₆H₂₂N₃O₃P•1/6 H₂O C 54.23, H 6.35, N 11.86; **Trouvé:** C 54.46, H 6.40, N 11.93.

Diéthyl(1-((1H-indazol-7-yl)amino)butyl)phosphonate (3d)



Rendement: (78 %);

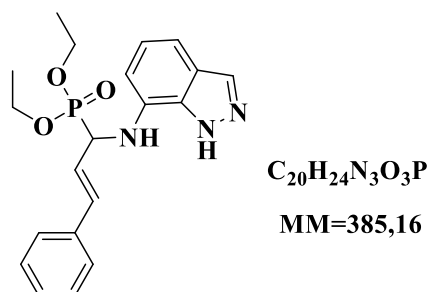
FP: 150-152 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 5.54 (d, 1H, J = 9.0 Hz, NH), 3.97 (m, 4H, 2OCH₂), 3.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.44 (m, 2H, CH₂), 1.14 (t, 6H, J = 6.90 Hz, 2CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

¹³C (DMSO-d₆): δ δ(ppm) 133.7 (CH), 132.7 (C), 131.2 (C), 123.3 (C), 121.7 (CH), 107.8 (CH), 103.4 (CH), 62.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 50.3 (CH), 48.2 (CH), 32.2 (CH₂), 18.7 (CH₂), 16.3 (2CH₃), 13.8 (CH₃).

Analyse élémentaire calculée (%) pour C₁₅H₂₄N₃O₃P•1/6 H₂O C 55.00, H 7.46, N 12.83;
Trouvé: C 55.16, H 7.49, N 12.95.

(E)-diéthyl(1-((1H-indazol-7-yl)amino)-3-phénylallyl)phosphonate (3e)



Rendement: (85 %).

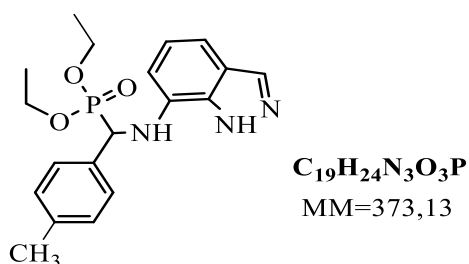
FP: 168-170 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (s, 1H, NH₁), 7.96 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.89 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.78 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.32 (m, 1H), 5.98 (m, 1H, NH), 4.93 (m, 1H), 4.11 (m, 4H, 2OCH₂), 1.24 (t, 6H, J = 6.90 Hz, CH₃) 1.17 (t, 6H, J = 6.90 Hz, CH₃).

¹³C (DMSO-d₆): δ δ(ppm) 136.0 (C), 133.7 (CH), 131.9 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (CH), 126.3 (2CH), 124.0 (CH), 123.5 (3C), 121.6 (CH), 108.7 (CH), 104.3 (CH), 62.7 (CH₂), 62.3 (CH₂), 53.2 (CH), 51.2 (CH), 16.3 (CH₃), 16.3 (CH₃).

Analyse élémentaire calculée (%) pour C₂₀H₂₄N₃O₃P•1/4 H₂O C 61.61, H 6.33, N 10.78;
Trouvé: C 61.75, H 6.35, N 10.87.

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl) amino) (p-tolyl)méthyl) phosphonate (3f)



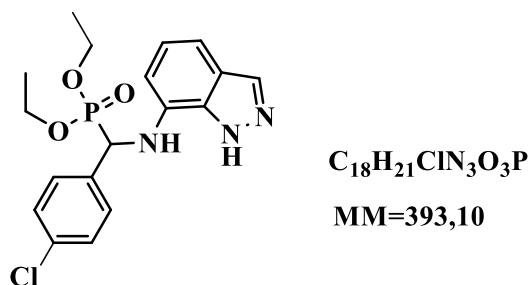
Rendement:(70 %);

FP: 170 172°C ;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.094 (s, 1H, NH₁), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 8.10), 6.77 (t, 1H, J=8.10 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 8.10 Hz), 6.33 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.168 (dd, 1H, J = 9.3 Hz), 3.90 (m, 4H, 2OCH₂), 2.226 (s, 3H, CH₃(Ar)), 1.11 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

¹³C (DMSO-d₆): δ 137.25 (C), 134.08 (CH), 132.08 (C), 131.98 (C), 131.87 (C), 129.17 (2CH), 128.57 (2CH), 123.95 (C), 121.88 (CH), 109.23 (CH), 105.17 (CH), 63.1 (CH₂), 62.82 (CH₂), 54.95 (CH), 52.93 (CH), 22.13 (CH₃), 16.76 (CH₃), 16.53 (CH₃).

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl) amino)(4-chlorophényl)méthyl)phosphonate (3g)



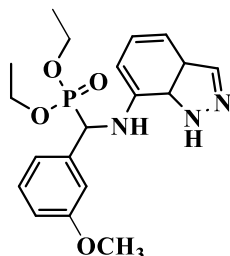
Renedement: (75 %).

FP: 170-172°C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.076 (s, 1H, NH₁), 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.38 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.8), 6.77 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 7.80 Hz), 6.42 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.30 (dd, 1H, J = 9.30 Hz), 3.94 (m, 4H, 2OCH₂), 1.2 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

¹³C (DMSO-d₆): δ 136.30 (C), 134.12 (CH), 132.7 (C), 131.92 (C), 131.81 (C), 130.41 (2CH), 128.61 (2CH), 123.99 (C), 121.85 (CH), 109.49 (CH), 105.22 (CH), 63.33 (CH₂), 62.95 (CH₂), 54.50 (CH), 52.48 (CH), 16.75 (CH₃), 16.58 (CH₃).

Diéthyl (((3a,7a-dihydro-1H-indazol-7-yl)amino)(3-méthoxyphényl)méthyl)phosphonate (3h)



$C_{19}H_{26}N_3O_4P$

MM= 391,17

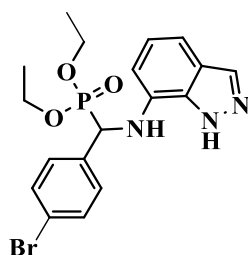
Renedement: (89 %)

FP: 191-193°C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.92 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 9.3 Hz, NH), 5.21 (dd, 1H, J = 9.30 Hz), 3.91 (m, 4H, 2OCH₂), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 1.11 (t, 6H, J = 6.90 Hz, 2CH₃).

^{13}C (DMSO- d_6): δ 159.54 (C-O), 138.73 (C), 134.10 (CH), 132.08 (C), 131.93 (C), 129.57 (CH), 123.97 (C), 121.91 (CH), 120.95 (CH), 114.71 (CH), 113.12 (CH), 109.34 (CH), 105.19 (CH), 63.17 (CH₂), 62.92 (CH₂), 55.47 (CH₃), 55.16 (CH), 53.15 (CH), 16.76 (CH₃), 16.50 (CH₃).

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl) amino)(4-bromophényl)méthyl)phosphonate (3i)



$C_{18}H_{21}BrN_3O_3P$

MM= 437,05

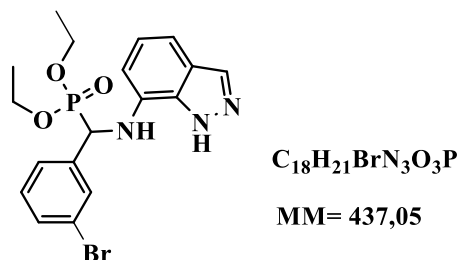
Renedement: (75 %)

FP: 170-172°C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 6.42 (t, 1H, J = 9.00 Hz, NH), 5.32 (dd, 1H, J = 9.00 Hz), 3.94 (m, 4H, 2OCH₂), 1.13 (t, 6H, J = 9.00 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 136.30 (C), 131.07 (CH), 132.7 (C), 131.92 (C), 131.81 (C), 130.35 (2CH), 130.27 (2CH), 123.99 (C), 121.43 (CH), 109.06 (CH), 104.73 (CH), 62.95 (CH₂), 62.56 (CH₂), 54.05 (CH), 52.03(CH), 16.13 (2CH₃),

Diéthyl(((1H-indazol-7-yl) amino)(3-bromophényl)méthyl)phosphonate (3j)



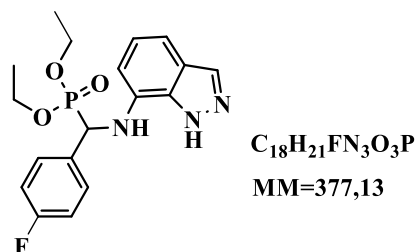
Renedement: (82 %).

FP: 239-241°C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.49 (s, 1H, NH₁), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 7.8), 7.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 6.80 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 6.43 (t, 1H, J = 9.00 Hz, NH), 5.33 (dd, 1H, J = 9.30 Hz), 3.95 (m, 4H, 2OCH₂), 1.12 (t, 6H, J = 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): 140.18 (C), 134.16 (CH), 131.91 (C), 131.57 (C), 131.33 (CH), 130.85 (C), 124.02 (C), 130.91 (CH), 130.72 (CH), 127.63 (CH), 121.90 (CH), 109.59 (CH), 105.19 (CH), 63.4 (CH₂), 63.01 (CH₂), 54.49 (CH), 52.47 (CH), 16.73 (CH₃), 16.46 (CH₃).

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl) amino)(4-fluorophényl)méthyl)phosphonate (3k)



Renedement: (73 %)

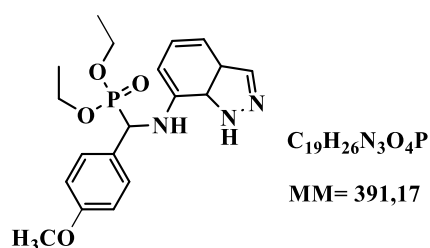
PF: 189-191°C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.79(t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 7.80

Hz), 6.39 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.28 (dd, 1H, J = 9.30 Hz), 3.95 (m, 4H, 2OCH₂), 1.11 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 163.71(C), 160.48 (C), 134.11 (CH), 133.32 (C), 131.88 (C), 130.57 (2CH), 123.99 (C), 121.87 (2CH), 115.27 (CH), 109.42 (CH), 105.19 (CH), 63.33 (CH₂), 62.95 (CH₂), 54.50 (CH), 52.48 (CH), 16.75 (CH₃), 16.58 (CH₃).

Diéthyl (((3a, 7a-dihydro-1H-indazol-7-yl)amino)(4-méthoxyphényl)méthyl)phosphonate (3l)



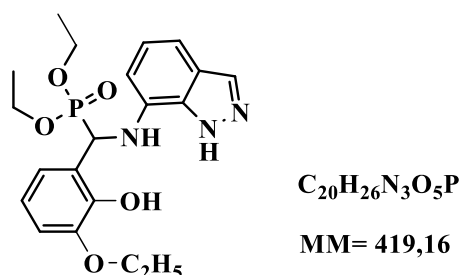
Renedement: (83 %).

PF: 159-161 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J= 8.10 Hz), 6.89(d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 (t, 1H, J =8.10 Hz), 6.49 (d, 1H, J= 8.10 Hz), 6.34 (t, 1H, J= 9.6 Hz, NH), 5.168 (dd, 1H, J = 9.6 Hz), 4.0 (m, 4H, 2OCH₂), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 1.12 (t, 6H, J= 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 158.91 (C-O), 140.73 (C), 134.03 (CH), 133.16 (C), 131.2 (C), 129.2 (2CH), 128.12 (C), 121.48 (CH), 113.59 (2CH), 108.79 (CH), 104.72 (CH), 62.87 (2CH₂), 55.019 (OCH₃) 54.01 (CH), 52.10 (CH), 16.07 (2CH₃).

Diéthyl (((1H-indazol-7-yl)amino)(3-éthoxy-2-hydroxyphényl)méthyl)phosphonate (3m)



Renedement: (75 %).

PF: 168-170 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 8.96 (s, 1H, OH), 7.92 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.98 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 6.81 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.71 (t, 1H, J= 7.80 Hz), 6.37 (m, 2H), 5.43 (dd, 1H, J=9.6 Hz), 4.08 (m, 4H, 2OCH₂), 3.77 (m, 2H, OCH₂), 1.27 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃) 1.01 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 146.17 (C-O), 144.67 (C-O), 131.82 (CH), 131.43 (C), 123.48 (C), 123.14 (C), 121.52 (CH), 119.91 (CH), 118.90 (CH), 112.07 (CH), 108.80 (CH), 103.54 (CH), 64.10 (CH₂) 62.56 (CH₂), 62.47 (CH₂), 55.47 (CH₃), 47.61 (CH), 45.53 (CH), 16.33 (CH₃), 16.0 (CH₃), 14.63 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 22.71 ppm

2- Synthèse des α-amino-1H indazol-5-yl et α-amino-1H indazol-6-yl phosphonates via la réduction des 5-nitro et 6-nitroindazoles alkylés.

2-1- Procédure générale pour la synthèse des 3-chloro-nitroindazoles

1g de (5) ou (6)-Nitroindazole (6.12 mmol) est dissout dans 20 ml d'acétonitrile pure. 2,4 g de N-chlorosuccinimide (18,36 mmol) sont ajoutés à la première solution, puis le mélange réactionnel est mis à reflux. A la fin de la réaction (contrôle CCM), le solvant est évaporé sous vide et le résidu est lavé avec de l'eau (2 fois 100 ml), ensuite filtrer et séché. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

2-2- Procédure générale pour la synthèse des 3-chloro-N-alkyl-nitroindazoles

1 g (5.1 mmol) de 3-chloro- (5) ou (6)-nitroindazole est dissout dans 15 ml tétrahydrofurane pure, on ajoute 0,85 g (7,65 mmol) ter-butylate de potassium, le mélange est agité à température ambiante pendant 15 min. Ensuite, à ce mélange est ajouté un léger excès (5.57 mmol) d' agent alkylant (iodométhane ou bromure d' allyle). Le mélange réactionnel est enfin laissé sous agitation à température ambiante. A la fin de la réaction (contrôle CCM), le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la base, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

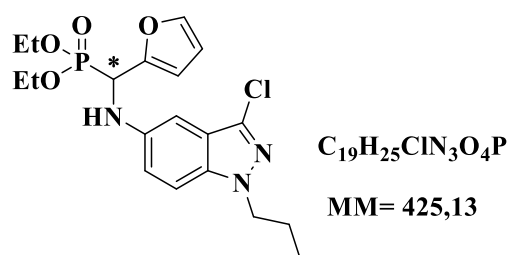
2-3- Procédure générale pour la synthèse des 3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl-aminophosphonates et 3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl aminophosphonates (8a-f) et (9a-f)

De l'hydrate d'hydrazine (10 ml, 0,312 mol) et du palladium/charbon (240 mg, 24 %) ont été ajoutés à une solution de 1-allyl-3-chloro- 5-nitro ou 1-allyl-3-chloro- 6-nitroindazole (1 g,

4,21 mmol) dans 25 ml de méthanol. Le mélange est agité à reflux pendant 30 minutes. Le palladium/charbon a été filtré. L'évaporation du filtrat a donné du 1-propyl-3-chloro-5-aminoindazole (**6b**) ou 1-propyl-3-chloro-6-aminoindazole (**7b**). Le produit obtenu est immédiatement dissous dans 1,04 ml (6,3 mmol) de phosphite de triéthyle, puis à cette solution sont ajoutés les dérivés aldéhydiques (6,3 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 55 à 75 minutes (contrôle CCM). Après évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Acétate d'éthyle / hexane 3/7). Les α -amino-1H indazol-5-yl et α -amino-1H indazol-6-yl phosphonates (**8a-f**) et (**9a-f**) obtenus ainsi que leurs rendements sont représentés dans les tableaux **22** et **23**.

2-4- Caractéristiques physico-chimiques des dérivés 3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl-aminophosphonates et 3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl aminophosphonates (**8a-f**) et (**9a-f**)

Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)(furan-2-yl)méthyl)phosphonate (**8a**)



Rendement: (68 %).

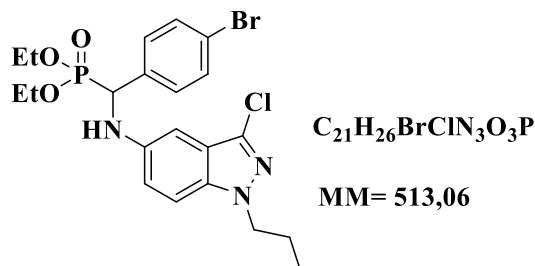
PF: 192-194°C.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (s, 1H, NH), 7.56 (d, 2H,), 7.62 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 7.48 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.41 (d, 1H, CH_{Ar}), 7.25 (dd, 1H, CH_{Ar}), 7.12 (dd, 1H, CH_{Ar}), 5.22 (m, 1H, *CH), 4.22 (m, 2H, CH₂), 3.97 (m, 4H, 2OCH₂), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.18 (t, 6H, 2CH₃) 0.8 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 136.3 (C), 134.1 (CH), 132.7 (C), 131.8 (C), 130.2 (2CH), 130.4 (2CH), 128.6 (CH), 124.0 (C), 121.8 (CH), 109.4 (CH), 105.2 (CH), 63.3 (CH₂), 62.9 (CH₂), 52.3 (CH), 50.3 (CH), 36.3 (CH₂), 16.7 (CH₃), 16.5 (CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 20.47 ppm

Diéthyl ((4-bromophényl)((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)méthyl) phosphonate (8b)



Rendement: (86 %).

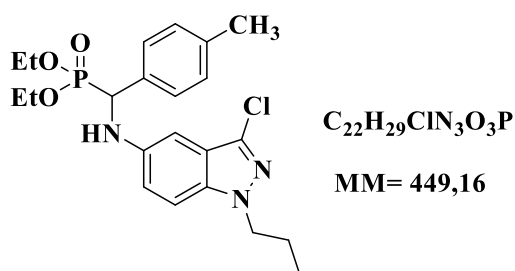
PF: 194-196°C.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.64 (s, 1H, NH_1), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 4.05 (m, 4H, $2OCH_2$), 3.25 (m, 1H, NH), 2.91 (m, 1H), 2.48 (d, 1H), 1.12 (t, 6H, $J = 6.90$ Hz, $2CH_3$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ (ppm) 138.3 (C), 134.1 (CH), 132.6 (C), 131.5 (C), 129.5 (2CH), 128.5 (2CH), 126.7 (CH), 123.7 (C), 122.0 (CH), 108.2 (CH), 103.8 (CH), 62.6 (CH_2), 62.1 (CH_2), 52.3 (CH), 50.2 (CH), 36.3 (CH_2), 16.7 ($2CH_3$).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 21.47 ppm

Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)(p-tolyl)méthyl)phosphonate (8c)



Rendement: (72 %).

PF: 195-197 °C;

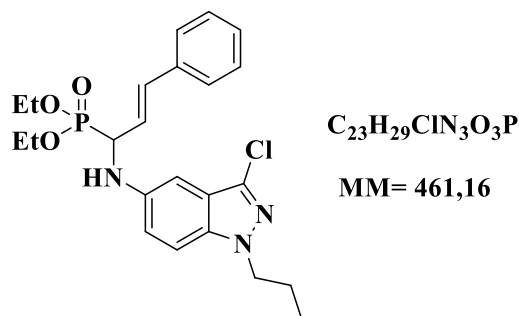
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.034(s, 1H, NH_1), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.51 (t, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.10 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH), 5.37 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz), 3.73 (m, 4H, $2OCH_2$), 1.14 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, $2CH_3$).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ (ppm) 150.1 (C), 143.32 (CH), 134.1 (CH), 131.8 (C), 124.0 (C), 111.1 (C), 121.9 (CH), 111.2 (CH), 109.4 (2CH), 105.0 (CH), 63.3 (CH₂), 63.0 (CH₂), 49.8 (CH), 47.7 (CH), 16.7 (CH₃), 16.6 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 20.87 ppm

Diéthyl (E)-1-((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)-3-phénylallyl)phosphonate

(8d)



Rendement: (77 %);

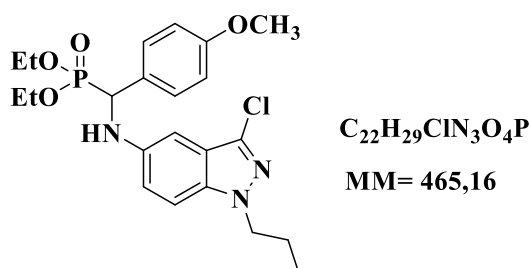
FP: 166-168 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 5.54 (d, 1H, J = 9.0 Hz, NH), 3.97 (m, 4H, 2OCH₂), 3.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.44 (m, 2H, CH₂), 1.14 (t, 6H, J = 6.90 Hz, 2CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ δ(ppm) 133.7 (CH), 132.7 (C), 131.2 (C), 123.3 (C), 121.7 (CH), 107.8 (CH), 103.4 (CH), 62.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 50.3 (CH), 48.2 (CH), 32.2 (CH₂), 18.7 (CH₂), 16.3 (2CH₃), 13.8 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 21.11 ppm

Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)(4-méthoxyphényl)méthyl)phosphonate (8e)



Rendement: (82 %).

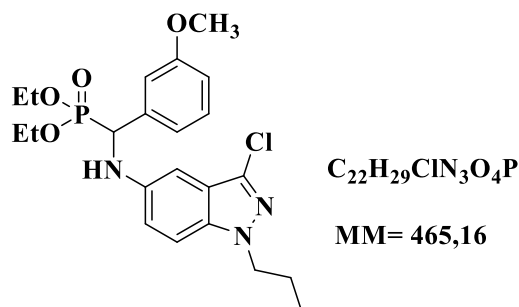
FP: 178-180 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (s, 1H, NH₁), 7.96 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.89 (t, 1H, J=8.1 Hz), 6.78 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.32 (m, 1H), 5.98 (m, 1H, NH), 4.93 (m, 1H), 4.11 (m, 4H, 2OCH₂), 1.24 (t, 6H, J= 6.90 Hz, CH₃) 1.17 (t, 6H, J= 6.90 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ δ(ppm) 136.0 (C), 133.7 (CH), 131.9 (CH), 128.8 (2CH), 127.9 (CH), 126.3 (2CH), 124.0 (CH), 123.5 (3C), 121.6 (CH), 108.7 (CH), 104.3 (CH), 62.7 (CH₂), 62.3 (CH₂), 53.2 (CH), 51.2 (CH), 16.3 (CH₃), 16.3 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 20.92 ppm

**Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-5-yl)amino)(3-méthoxyphenyl)méthyl)
phosphonate (8f)**



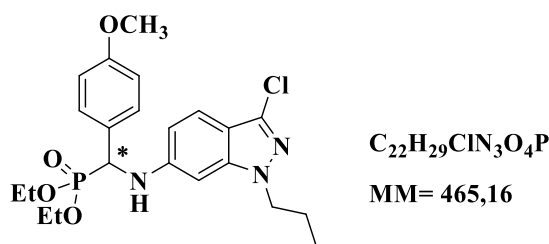
Rendement:(69 %);

FP: 165- 167 °C ;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.094 (s, 1H, NH₁), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.11 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 8.10), 6.77 (t, 1H, J=8.10 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 8.10 Hz), 6.33 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.168 (dd, 1H, J = 9.3 Hz), 3.90 (m, 4H, 2OCH₂), 2.226 (s, 3H, CH₃(Ar)), 1.11 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 137.25 (C), 134.08 (CH), 132.08 (C), 131.98 (C), 131.87 (C), 129.17 (2CH), 128.57 (2CH), 123.95 (C), 121.88 (CH), 109.23 (CH), 105.17 (CH), 63.1 (CH₂), 62.82 (CH₂), 54.95 (CH), 52.93 (CH), 22.13 (CH₃), 16.76 (CH₃), 16.53 (CH₃).

**Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)(4-méthoxyphenyl)méthyl)
phosphonate (9a)**



Renedement: (81 %).

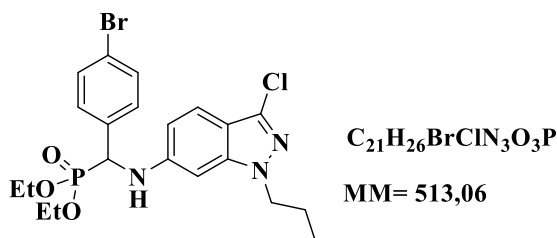
FP: 182-184 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.56 (d, 2H, 2CH_{Ar}), 7.24 (d, 1H, NH), 6.90 (m, 4H, 4CH_{Ar}), 6.76 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.19 (dd, 1H, *CH), 4.08 (m, 4H, 2OCH₂), 3.91 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.20 (t, 6H, 2CH₃) 0.77 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 136.30 (C), 134.12 (CH), 132.7 (C), 131.92 (C), 131.81 (C), 130.41 (2CH), 128.61 (2CH), 123.99 (C), 121.85 (CH), 109.49 (CH), 105.22 (CH), 63.33 (CH₂), 62.95 (CH₂), 54.50 (CH), 52.48 (CH), 16.75 (CH₃), 16.58 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 23.01 ppm

Diéthyl ((4-bromophényl)((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)méthyl)phosphonate (9b)



Renedement: (67 %)

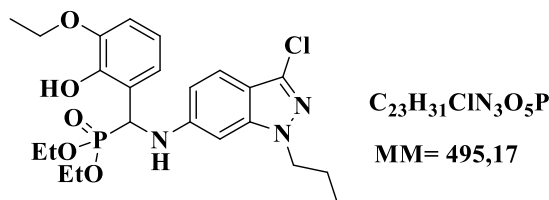
FP: 195-197 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.92 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.79 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J= 7.80 Hz), 6.36 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.21 (dd, 1H, J=9.30 Hz), 3.91 (m, 4H, 2OCH₂), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 1.11 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 159.54 (C-O), 138.73 (C), 134.10 (CH), 132.08 (C), 131.93 (C), 129.57 (CH), 123.97 (C), 121.91 (CH), 120.95 (CH), 114.71 (CH), 113.12 (CH), 109.34 (CH), 105.19 (CH), 63.17 (CH₂), 62.92 (CH₂), 55.47 (CH₃), 55.16 (CH), 53.15 (CH), 16.76 (CH₃), 16.50 (CH₃).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 23.25 ppm

Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)(3-éthoxy-2-hydroxyphényl)méthyl) phosphonate (9c)



Renedement: (71 %)

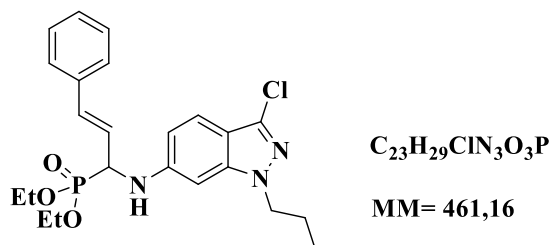
FP: 183-185 °C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (s, 1H, NH_1), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.42 (t, 1H, $J = 9.00$ Hz, NH), 5.32 (dd, 1H, $J = 9.00$ Hz), 3.94 (m, 4H, 2OCH_2), 1.13 (t, 6H, $J = 9.00$ Hz, 2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 136.30 (C), 131.07 (CH), 132.7 (C), 131.92 (C), 131.81 (C), 130.35 (2CH), 130.27 (2CH), 123.99 (C), 121.43 (CH), 109.06 (CH), 104.73 (CH), 62.95 (CH_2), 62.56 (CH_2), 54.05 (CH), 52.03 (CH), 16.13 (2CH_3).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 23.21 ppm

Diéthyl (E)-(1-((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)-3-phénylallyl)phosphonate (9d)



Renedement: (83 %).

FP: 205-207 °C.

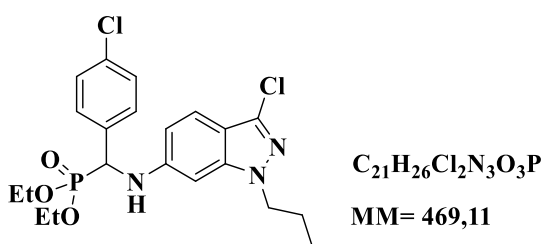
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.49 (s, 1H, NH_1), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.44 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 7.80$ Hz), 6.80 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz),

6.51 (d, 1H, J= 7.80 Hz), 6.43 (t, 1H, J= 9.00 Hz, NH), 5.33 (dd, 1H, J=9.30 Hz), 3.95 (m, 4H, 2OCH₂), 1.12 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 140.18 (C), 134.16 (CH), 131.91 (C), 131.57 (C), 131.33 (CH), 130.85 (C), 124.02 (C), 130.91 (CH), 130.72 (CH), 127.63 (CH), 121.90 (CH), 109.59 (CH), 105.19 (CH), 63.4 (CH₂), 63.01 (CH₂), 54.49 (CH), 52.47 (CH), 16.73 (CH₃), 16.46 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 22.97 ppm

Diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)(4-chlorophényl)méthyl)phosphonate (9e)



Renedement: (70 %)

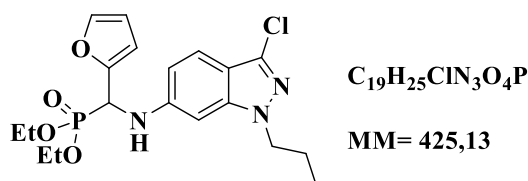
PF: 191-193 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (s, 1H, NH₁), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.79(t, 1H, J=7.8 Hz), 6.49 (d, 1H, J= 7.80 Hz), 6.39 (t, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 5.28 (dd, 1H, J= 9.30 Hz), 3.95 (m, 4H, 2OCH₂), 1.11 (t, 6H, J= 6.90 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 163.71(C), 160.48 (C), 134.11 (CH), 133.32 (C), 131.88 (C), 130.57 (2CH), 123.99 (C), 121.87 (2CH), 115.27 (CH), 109.42 (CH), 105.19 (CH), 63.33 (CH₂), 62.95 (CH₂), 54.50 (CH), 52.48 (CH), 16.75 (CH₃), 16.58 (CH₃).

RMN ³¹P (DMSO-d₆): δ 23.32 ppm

diéthyl (((3-chloro-1-propyl-1H-indazol-6-yl)amino)(furan-2-yl)méthyl)phosphonate (9f)



Renedement: (75 %).

PF: 163-165 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (s, 1H, NH_1), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.10$ Hz), 6.89(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 8.10$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 8.10$ Hz), 6.34 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH), 5.168 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.0 (m, 4H, 2OCH_2), 3.7 (s, 3H, OCH_3), 1.12 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, 2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 158.91 (C-O), 140.73 (C), 134.03 (CH), 133.16 (C), 131.2 (C), 129.2 (2CH), 128.12 (C), 121.48 (CH), 113.59 (2CH), 108.79 (CH), 104.72 (CH), 62.87 (2CH $_2$), 55.019 (OCH_3) 54.01 (CH), 52.10 (CH), 16.07 (2CH $_3$).

RMN ^{31}P (DMSO- d_6): δ 22.96 ppm

Chapitre IV
Evaluation pharmacologique des
oxadiazophospholes-5-carboxylates et des α -
amino-1H indazolyl-phosphonates

Introduction

La résistance aux médicaments antimicrobiens est une menace mondiale pour la santé publique. Selon les centres for Disease Control and Prevention (CDC), deux millions de personnes contractent des infections résistantes aux antibiotiques et 23 000 en meurent chaque année rien qu'aux États-Unis. Une maladie infectieuse qui touche les gens dans le monde entier est la tuberculose (TB). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 10 millions de personnes sont mortes dans le monde en 2017 à cause de la tuberculose. Aux infections à *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).³ Même si la tuberculose est généralement détectable et traitable, le développement des souches de **Mtb** résistantes et multirésistantes aux médicaments nécessitent le développement continu de nouveaux médicaments et la découverte de nouvelles cibles pour les médicaments. A titre d'exemple la fosmidomycine est un antibiotique naturel qui inhibe la voie du nonmévalonate par l'inhibition de l'enzyme 1-désoxylulose-5-phosphate réductoisomérase (DXR). Ce travail est le premier rapport dans lequel un acide boronique est évalué comme isostère de la fraction rétrohydroxamate de la fosmidomycine.

Sur un autre volet, il est bien connu qu'aujourd'hui le cancer est l'une des causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité. A l'échelle mondiale, on estime que le nombre de cas de cancer va doubler entre 2000 et 2020 et presque tripler à l'horizon 2030.

Le cancer est une prolifération anarchique, incontrôlée et incessante des cellules. D'origine de modification du code génétique de la cellule, le cancer apparaît sous l'action d'agents inducteurs comme les produits chimiques, radiations, virus...

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus intéressants et les plus utilisés, toutefois elle génère beaucoup d'effets secondaires vu la non sélectivité des molécules utilisées. Les recherches sont donc portées à trouver des molécules capables d'être efficaces et sélectives des cellules tumorales.

Dans ce but ultime, on comprend l'importance des recherches portant sur les mécanismes moléculaires qui régulent le cycle de la division cellulaire.

L'objectif de cette partie de mon travail est double, d'une part, rechercher quels sont les composés précédemment synthétisés susceptibles d'inhiber la croissance de bactéries pathogènes en utilisant la méthode des antibiogrammes et la méthode de détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et d'autre part examiner l'activité anticancéreuse de ces mêmes composés sur des cellules cancéreuses.

En effet, nous avons testé les **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** et les α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates **vis-à-vis de** bactéries à Gram positif à savoir le **Staphylococcus aureus**, et les bactéries à Gram négatif tel

que les **Escherichia coli, Salmonella, Klebsiella, Proteus et Enterobacter spp.** . En se basant sur les deux méthodes précédemment citées.

En ce qui concerne l'activité antiproliférative, nous avons testé les α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates sur les lignées cellulaires **A549** (cancer du poumon) et **A2780** (cancer de l'ovaire).

IV- Tests antibactériens des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates et des α -amino-1H Indazolyl-phosphonates

Introduction

Depuis leur découverte au début du XXe siècle, les antibiotiques ont fait des progrès significatifs dans le domaine du traitement et ont contribué au développement de la médecine moderne. L'introduction et l'utilisation clinique de la première classe d'antibiotiques ont considérablement réduit le taux de mortalité de maladies auparavant incurables. L'efficacité de l'antibiothérapie dans le contrôle et la limitation de la propagation des agents pathogènes fait naître l'espoir d'éradiquer toutes les maladies infectieuses. Malheureusement, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques a mis fin à cette vague d'optimisme^{1,2}.

L'augmentation de la résistance est due à la surprescription d'antibiotiques, ce qui est généralement inapproprié. Les antibiotiques peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques ou préventifs pour aider à tuer les bactéries sensibles et à sélectionner les bactéries les plus résistantes. Ce phénomène de résistance aux antibiotiques est répandu et concerne toutes les espèces bactériennes. Des bactéries résistantes aux différents types d'antibiotiques disponibles sur le marché ont été identifiées. Certaines bactéries pneumococques (*Streptococcus pneumoniae*) responsables de la pneumonie, de la méningite et des otites sont devenues résistantes à la pénicilline. De même, de nombreuses souches de *Staphylococcus aureus* à l'origine d'abcès ou de septicémie ont développé une résistance à plusieurs antibiotiques d'origine naturelle ou synthétique. Elles sont immunisées contre plusieurs antibiotiques, dont la vancomycine. Jusqu'à récemment, la vancomycine était utilisée comme dernier médicament. Il en est de même pour les entérocoques (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*). Les bactéries sont généralement présentes dans les intestins et peuvent également provoquer une endocardite et une septicémie sévère^{3,4,5}.

La multiplication des bactéries résistantes est devenue un problème de santé majeur. Parce qu'elles ne répondent à aucun traitement, ces bactéries limitent la gamme d'antibiotiques disponibles en traitement médical. Étant donné que les infections causées par des bactéries résistantes aux médicaments entraînent souvent de graves problèmes de santé, la situation est encore plus préoccupante. Conditions pathologiques prolongées et mortalité accrue. L'acquisition de ces multiples résistances conduit à la perte d'efficacité du traitement antibiotique, et conduit à terme à une impasse thérapeutique^{6,7,8}.

De même, étant donné l'expansion de la résistance aux médicaments et le nombre limité d'antibiotiques en cours de développement, la découverte de nouveaux antimicrobiens est devenue cruciale. Pour innover et contourner le mécanisme de résistance bactérienne, les antibiotiques de demain devront cibler de nouvelles «cibles».

-
- 1) Rolinson GN. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(6):589-603.
 - 2) Levy SB, Breton F. *Le Paradoxe des antibiotiques : comment un miracle tue le miracle*. Paris : Belin, 1999, 240p.
 - 3) Andremont A. *J Pédiatr Puericulture* 2002; 15(3):160-5.
 - 4) Choutet P. *Rev Prat* , 2003; 53:1527-32.
 - 5) Henriot L, Guillemot D. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2000; 30(S3):s160-s3.
 - 6) Boccia D, Alegiani SS, Pantosti A, Moro ML, Traversa G. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(2):115-9.
 - 7) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. *Lancet* 2005; 365(9459):579-87.
 - 8) Faure S. *Thèse doctorat Biologie et Santé*. Rennes, université Rennes 1, 2009.

I-1- Etude bibliographique sur les antibiotiques et la résistance bactérienne aux antibiotiques

I-1-1- Les antibiotiques

Les antibiotiques sont, par définition, « des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance »⁹. Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes.

L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre est large. L'action des antibiotiques peut s'exercer sur des structures ou des mécanismes essentiels à la croissance ou à la survie des bactéries. Ainsi, ceux qui inhibent la croissance bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides». L'administration d'antibiotiques bactériostatiques suffit généralement pour arrêter un processus infectieux, le système immunitaire de l'hôte se chargeant d'éliminer les bactéries restantes. Cependant, chez les sujets immunodéprimés, le recours à un antibiotique bactéricide est recommandé.

I-1-2- Les antibiotiques naturels et synthétiques

Les antibiotiques sont majoritairement représentés par des molécules d'origine naturelle et leurs dérivés. Ils peuvent aussi être d'origine synthétique ou semi-synthétique^{10, 11}. Les antibiotiques synthétiques sont obtenus, soit à partir de dérivés totalement artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de microorganismes. Les antibiotiques semi-synthétiques sont issus de la modification, en laboratoire, de substances produites par des micro-organismes. Les antibiotiques sont groupés par familles ou classes en fonction de leurs propriétés structurales. Pratiquement toutes les classes d'antibiotiques ont été découvertes dans un « âge d'or », qui s'est étendu de 1936 à 1962 (**figure 51**).

9) M Prescott, T Higuti, P Nagley, RJ Devenish, *Biochemical and biophysical*, Vol 207, Issue 3, 1995, 943-949

10) D. J. Newman, Gordon M. Cragg, and Kenneth M. Snader, *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1022-1037.

11) J Barrett, D Schmatz, JW Becker, D Cully, *SB Singh, Nature*, 441, 2006

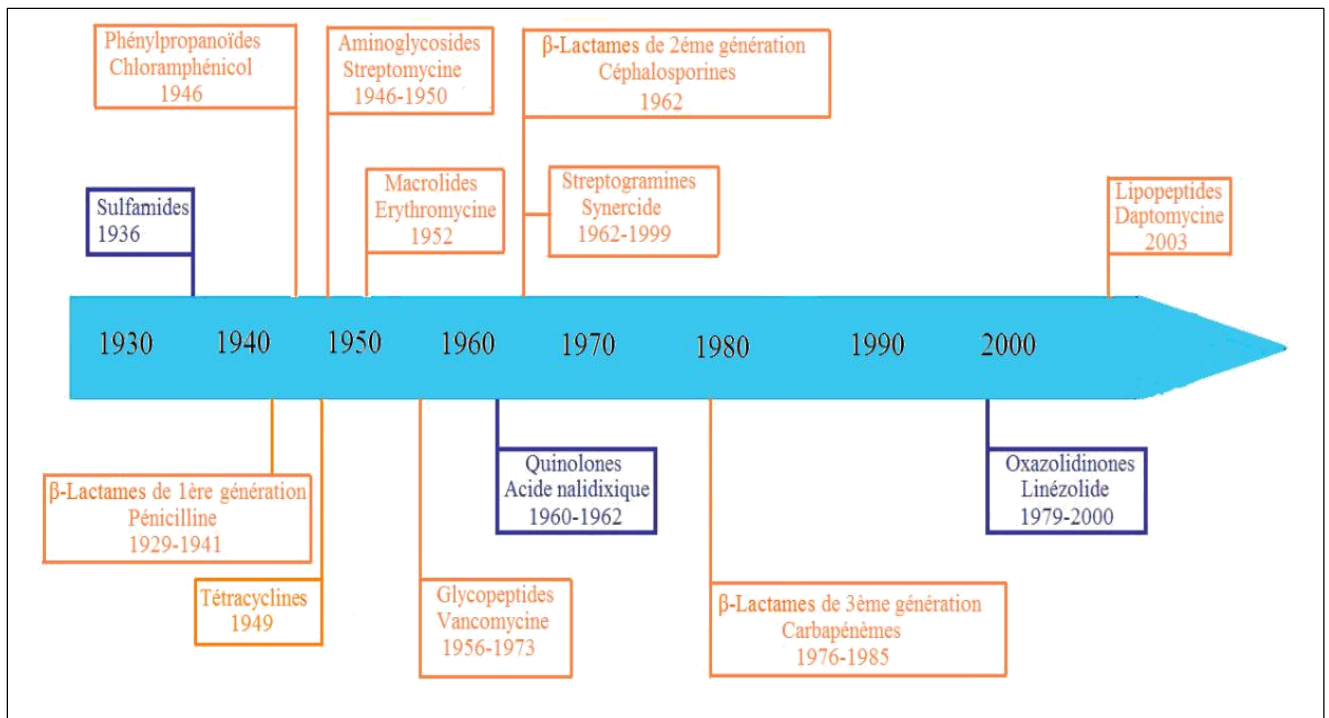


Figure 51: Découverte et premières utilisations cliniques des principaux antibiotiques d'origine naturelle () et d'origine synthétique () ¹¹

La pénicilline est le premier antibiotique à large spectre isolé à partir de champignons du genre pénicilline, marquant le début de l'ère des antibiotiques. Il appartient à la classe des β -lactamines. Sa découverte a ouvert la voie à l'identification de nombreux autres types d'antibiotiques naturels, notamment les phénylpropanes, les tétracyclines, les aminosides, les macrolides, les glycopeptides, la streptomycine et les β -lactamines de deuxième génération. Le β -lactame de troisième génération a été lancé à la fin des années 1970: le carbapénème.

Il n'existe que trois types d'antibiotiques synthétiques. La première catégorie est représentée par les sulfamides, qui sont également les premiers antibiotiques utilisés en clinique¹². La deuxième catégorie est celle des quinolones (ou fluoroquinolones), qui ont été découvertes lors de la synthèse de l'antipaludique chloroquine en 1962. Les oxazolidinones sont la troisième classe d'antibiotiques synthétiques. Il a été découvert en 1979, ce qui a conduit au développement et à la commercialisation du linézolide en 1999. Ensemble, l'oxazolidinone et le peptide cycloaliphatique (daptomycine) constituent l'un des rares antibiotiques mis sur le marché au cours de la dernière dix années.

12) A. B Reitz, G.R Smith, Michael. H Parker. *J Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 19, 2009.

I-1-3- Les cibles bactériennes des antibiotiques

Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie (**figure 52**).

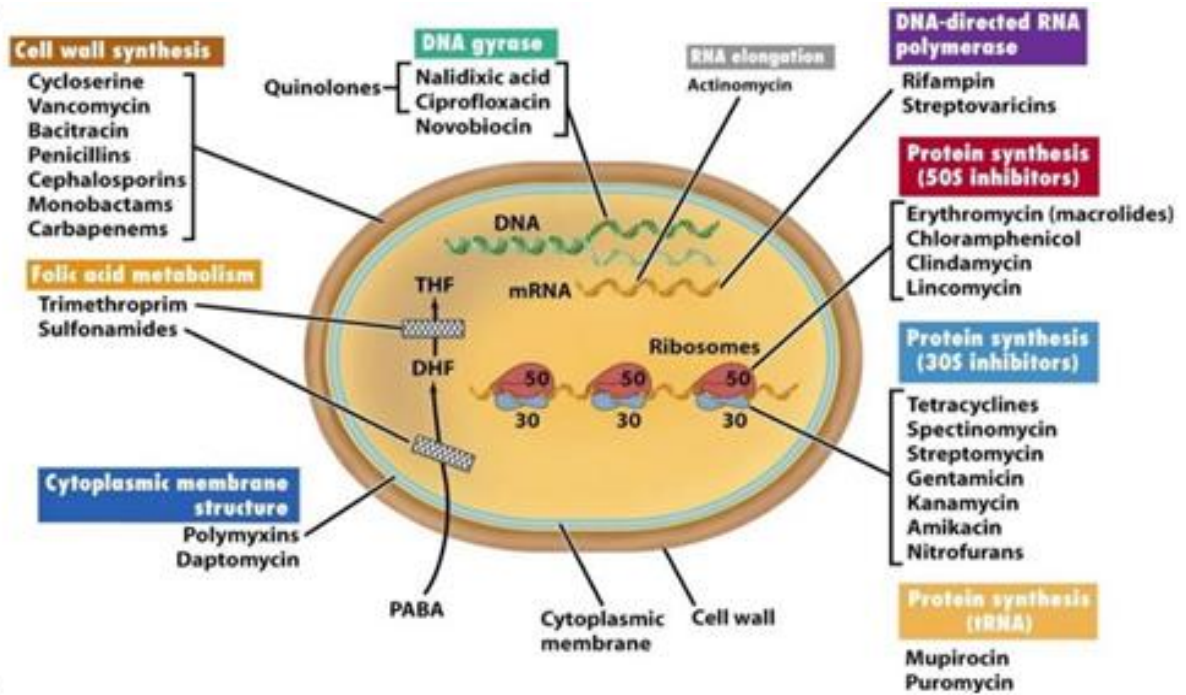
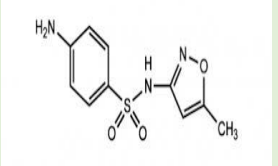
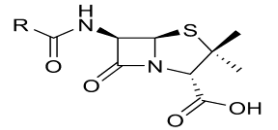
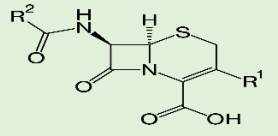
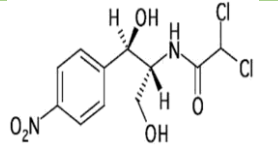
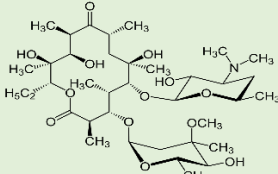
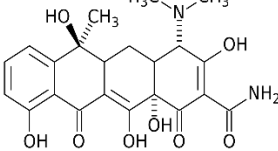
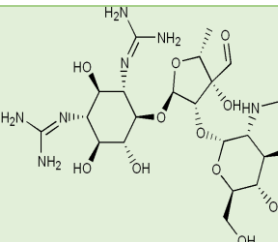
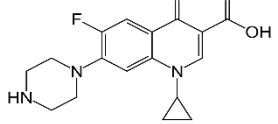


Figure 52: Cibles d'antibiotiques à différents niveaux de la cellule

Les antibiotiques peuvent inhiber la biosynthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) et interférer avec les voies métaboliques de la synthèse de l'ADN, mais leurs principales cibles sont les parois cellulaires et les ribosomes bactériens (**tableau 24**).

Tableau 24: Mode d'action des principales classes d'antibiotiques

Classe	Origine	Mode d'action	Exemple	Structure chimique
Sulfamides	Synthétique	-Inhibent la synthèse de l'acide folique -Entraînent une diminution de la production	Sulfaméthoxazole	
β -Lactames de 1 ^{ère} génération	Penicillium notatum	Inhibent la synthèse du peptidoglycane par blocage de la transpeptidation	Pénicilline	
β -Lactames de 1 ^{ère} génération	Cephalosporum		Céphalosporine	
Phénylpropanoïdes	Streptomyces venezuelae	Se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome	Chloramphénicol	
Macrolides	Streptomyces erythraeus	empêchant l'élongation du peptide au cours de la traduction	Erythromycine	
Tétracyclines	Streptomyces	Bloquent la traduction en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome	Tétracycline	
Aminoglycosides	Streptomyces ou Micromonospora	Se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome et bloquent en partie la traduction en engendrant des erreurs de lecture	Streptomycine	
Quinolones et fluoroquinolones	Synthétique	Inhibent la gyrase bactérienne	Ciprofloxacine	

La complexité des motifs structuraux des antibiotiques et l'énorme variabilité des groupes fonctionnels, leur permettent d'établir des interactions spécifiques avec des cibles bactériennes. Cette spécificité élevée est liée à la super adaptabilité des bactéries et participe entre autres à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques.

I-1-4- La résistance aux antibiotiques

I-1-4-1- La résistance naturelle

Les gènes de résistance font partie de la constitution génétique des bactéries. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Pour déterminer son activité et aider à déterminer son spectre antibactérien, cette résistance a été détectée dans les premières études sur les antibiotiques. La résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible à l'antibiotique, à la faible affinité de la cible à l'antibiotique ou à l'absence de la cible. Par exemple, les entérobactéries et les *Pseudomonas* sont résistants aux macrolides ou des bactéries gram-négatives à la vancomycine.

La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique. Elle est stable et se propage à la progéniture lors de la division cellulaire (transmission verticale), mais ne peut généralement pas être transféré d'un type de bactérie à un autre (transmission horizontale)¹³.

I-1-4-2- La résistance acquise

La résistance acquise se produit lorsque seules quelques souches de la même espèce qui sont généralement sensibles aux antibiotiques développent une résistance. Cette résistance peut être obtenue par mutation ou transfert de gène.

La résistance obtenue par mutation est également appelée résistance chromosomique. Le phénomène de mutation est régulé par l'utilisation d'antibiotiques. Ce ne sont pas des mutagènes, mais ils aident à sélectionner spontanément des mutants résistants dans les populations bactériennes. En tuant les bactéries sensibles, les antibiotiques peuvent faciliter la multiplication des mutants résistants. La principale raison de l'évolution et de la propagation de la résistance aux antibiotiques est sa prescription à grande échelle en thérapeutique humaine¹⁴

¹³) Carle S. *Pharmactuel* 2009; 42(S2):6-21.

¹⁴) H. Goossens, M. Ferech, R.V. Stichele, M. Elseviers. *Lancet*, 2005; 365: 579–587.

I-2- Evaluation antibactérienne des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates et des α -amino-1H Indazolyl-phosphonates

L'évaluation antibactérienne a été réalisée sur :

Quatre séries de composés qui regroupent des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates (Figure 53), et une autre série de molécules composé des dérivés d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates. (Figure 54).

L'objectif principal de cette partie était d'étudier l'effet antibactérien de ces molécules sur un ensemble de bactéries pathogènes. En effet, nous avons examiné l'action qui s'exerce sur un large spectre de bactéries, incluant les bactéries à Gram positif à savoir le **Staphylococcus aureus**, et les bactéries à Gram négatif telles que les **Escherichia coli**, **Salmonella**, **Klebsiella**, **Proteus** et **Enterobacter spp.** .

Ces souches bactériennes sont reconnues par leurs pouvoirs pathogènes qui peuvent provenir de la flore digestive commensale normalement résidente (**Gram négatif : E. coli**, **Salmonella**, **Proteus**, **Klebsiella**, **Enterobacter spp.**), les infections qu'elles peuvent engendrer ont un point de départ endogène citons à titre d'exemple :

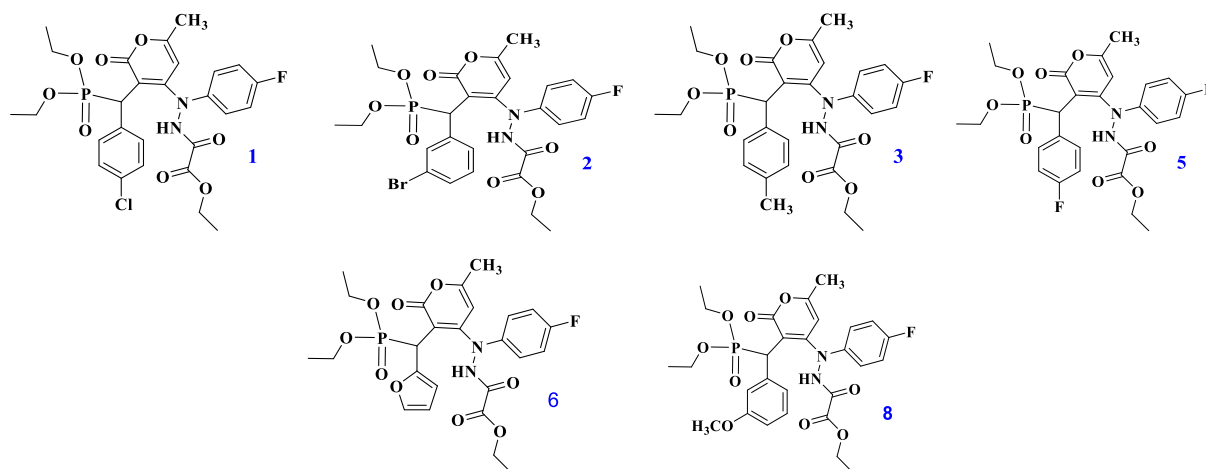
- Les infections urinaires
- Les infections intra abdominales (cholécystites, appendicites)
- Septicémies à point de départ urinaire ou intra abdominale
- Surinfection respiratoire

Pour entreprendre cette étude, la bactérie Gram-positif **Staphylococcus aureus** a été sélectionnée comme modèle. Pour la flore cutanée humaine, *S. aureus* est également un pathogène opportuniste. Son adaptabilité le rend résistant à la plupart des traitements antibiotiques. Les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) ont également suscité une attention particulière dans le domaine médical car elles provoquent de graves infections hospitalières, accompagnées de mortalité et de frais médicaux élevés.

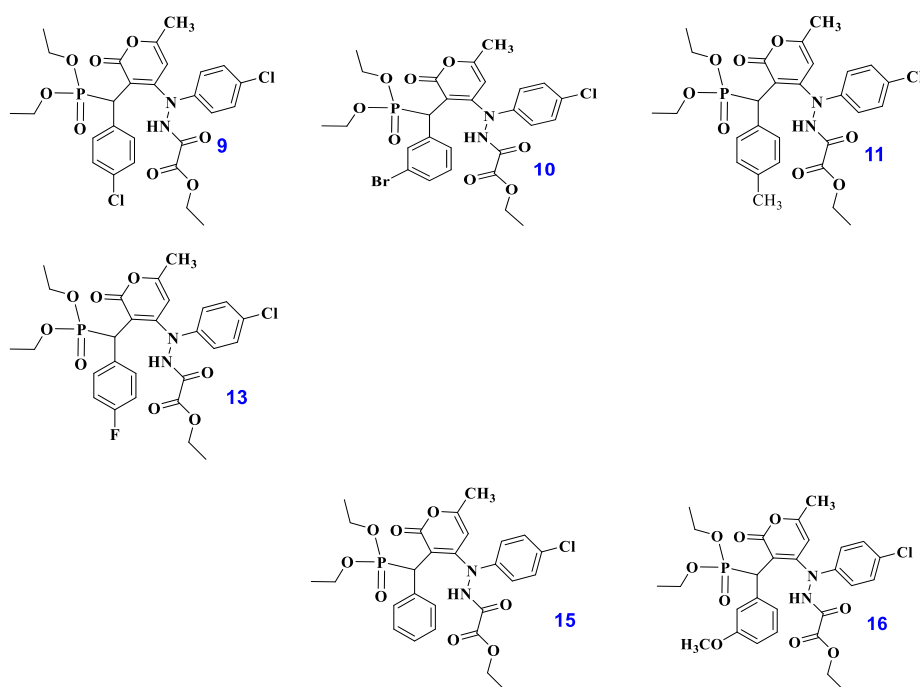
L'étude a été orientée à l'issue d'un test préliminaire visant à sélectionner les molécules les plus actives sur ces souches pathogènes. Basé sur la méthode de diffusion par disque, ce test permet d'évaluer l'activité antibactérienne des molécules à partir des diamètres d'inhibition qu'elles génèrent sur un inoculum bactérien standardisé. Et aussi la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de séries des molécules à tester.

Les molécules testées des **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazinyl)-2-oxoacétates** sont :

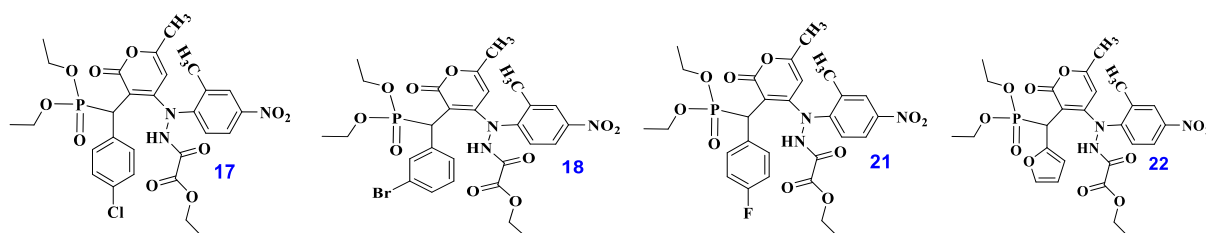
Série I :

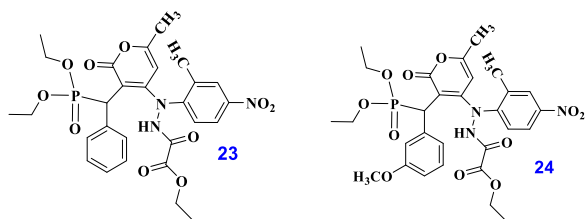


Série II :



Série III :





Série IV :

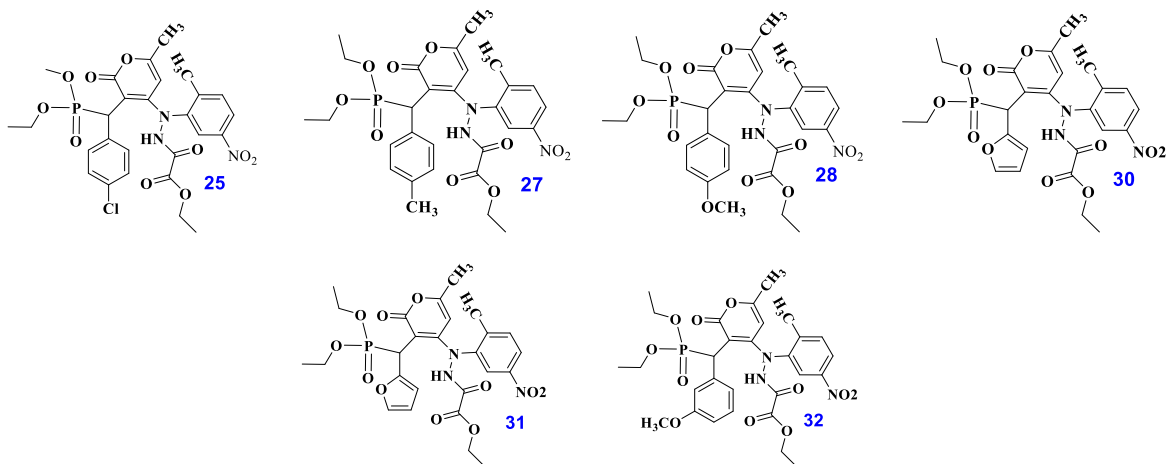
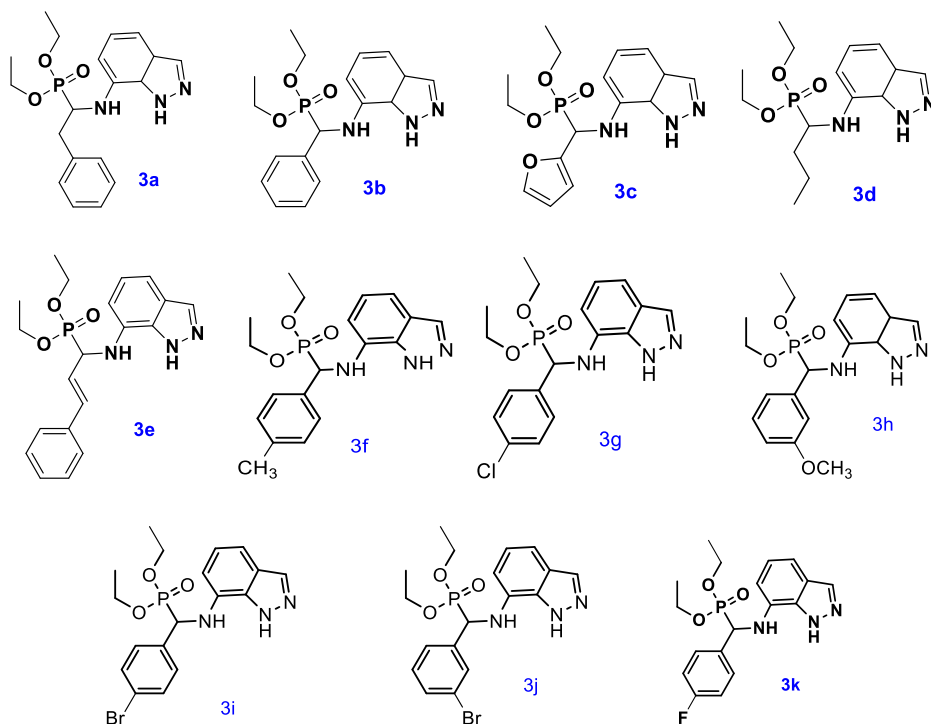


Figure 53: Molécules des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates testées contre les souches bactériennes: (*S. aureus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.*)

Les molécules testées d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates sont :



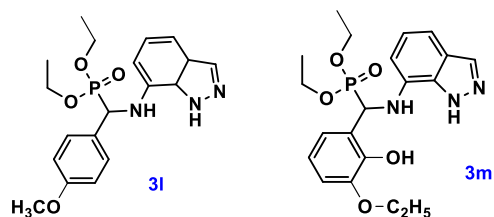


Figure 54: Molécules d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates testées contre les souches bactériennes : (*S. aureus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.*)

I-2-1- Préparation des souches et dilution des molécules à tester.

Les souches de *S. aureus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.* sont reçues au niveau de l'hôpital régional de Béni Mellal (CHR) durant l'année 2018. La température de croissance de toutes ces souches bactériennes est réalisée à 37°C en milieu liquide Mueller-Hinton Broth (MHB, Oxoid) et sur gélose Mueller-Hinton Agar (MHA bioMérieux), en milieu solide.

Pour les dilutions des molécules testées, il consiste à suivre la méthode de dilution en série avec un facteur de dilution est égal 1/2 dans du diméthyle sulfoxyde (DMSO) avec des concentrations (200 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 12,5 $\mu\text{g/ml}$, 6,25 $\mu\text{g/ml}$) (**figure 55**).

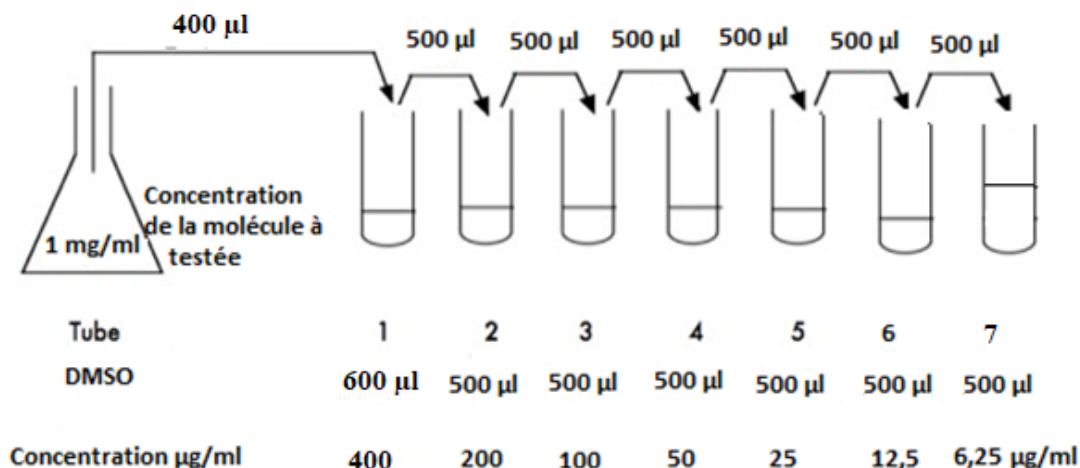


Figure 55: La méthode de dilution en série des molécules testées

L'activité antibactérienne des molécules avec des concentrations différentes a été testée sur les Sept souches citées précédemment par la **méthode de diffusion par disque**, et aussi la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

I-2-2- Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque

Cette méthode permet d'évaluer l'activité antibactérienne des molécules. Bien que considéré comme fiable et reproductible, car il fournit des résultats qualitatifs, il est principalement utilisé comme étape préliminaire pour une recherche plus approfondie. Il consiste à immerger des disques stériles dans des concentrations préparées (200 µg / ml, 100 µg / ml, 50 µg / ml, 25 µg / ml, 12,5 µg / ml, 6,25 µg / ml). Le tapis bactérien est au stade initial de sa croissance et mesure les zones où les bactéries ne peuvent pas se développer. Par conséquent, le diamètre inhibiteur reflétant l'activité antibactérienne de la molécule a été déterminé (**figure 56, 57**).

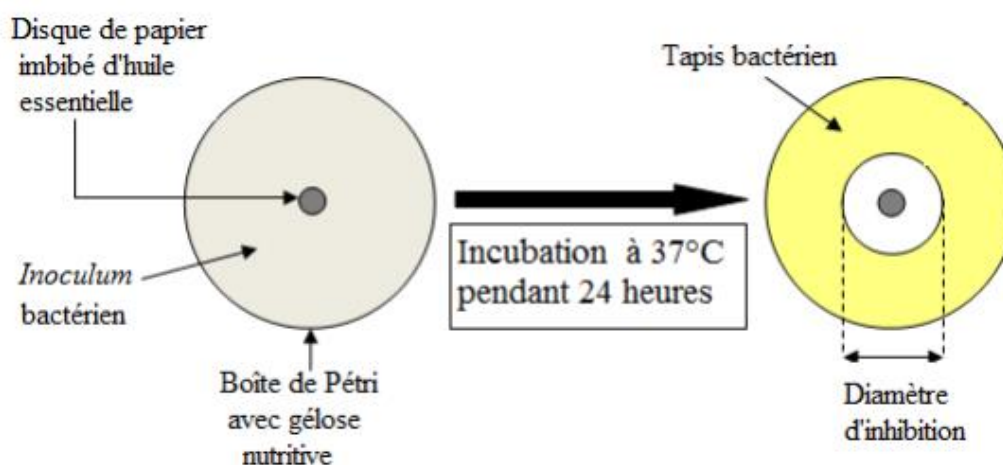


Figure 56: Principe de la méthode de diffusion par disque

Une suspension bactérienne de densité équivalente au standard 0,5 de Mac Farland (10^8 UFC.mL⁻¹) est préparée puis diluée au 1/100. 20 mL de milieu gélosé MHA sont coulés par boîte de Pétri. Deux mL d'*inoculum* sont déposés sur chaque boîte. Après une imprégnation de 5 minutes, l'excédent d'*inoculum* est éliminé par aspiration. A la surface de chaque boîte, six à sept disques de papier filtre stériles de 6 mm de diamètre (bioMérieux) sont déposés. Deux essais sont réalisés : un disque imbibé avec 15 µL de molécule à tester. Deux témoins sont réalisés : un témoin négatif avec 15 µL d'eau distillée stérile en présence de 10 % de DMSO et un disque d'antibiotique comme témoin positif. Les boîtes sont laissées 1 heure à température ambiante puis retournées et incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. Après incubation, le diamètre d'inhibition est mesuré en millimètres.

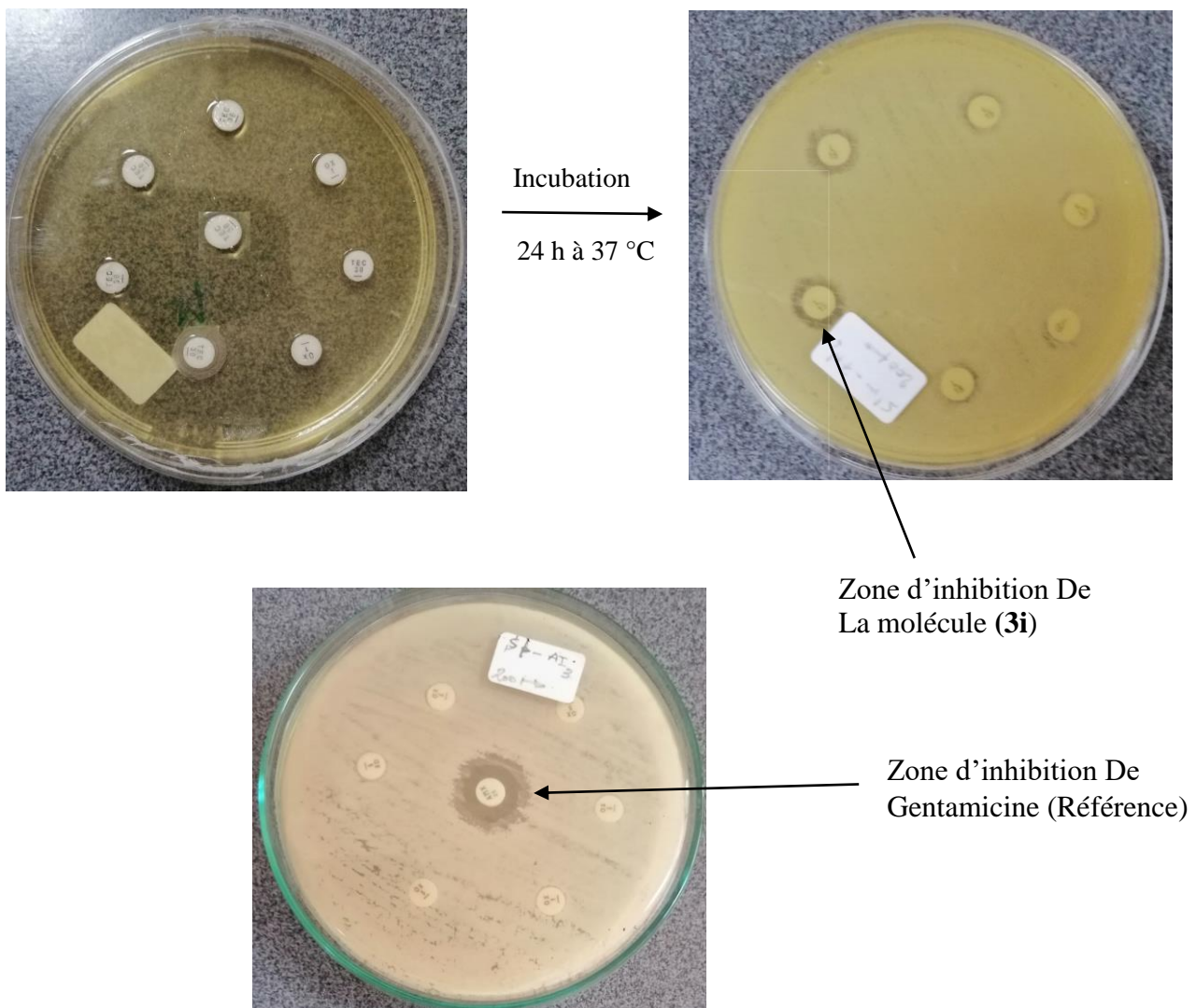


Figure 57: Activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque (Exemple d' α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates)

Tableau 25: Activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) des **diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** contre les souches bactériennes pathogènes en se basant sur la diffusion par disque

Composé N°	Bactérie à Gram positif	Bactérie à Gram Négatif				
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
1	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
2	N.A	N.A	12,5	11	N.A	N.A
3	N.A	N.A	N.A	8	N.A	N.A
5	N.A	N.A	9	10	N.A	N.A
6	N.A	N.A	10,5	N.A	N.A	N.A
8	N.A	8	10	N.A	N.A	N.A
9	7	9	N.A	N.A	10	11
10	N.A	N.A	8	N.A	N.A	N.A
11	N.A	N.A	7	N.A	N.A	N.A
13	N.A	N.A	6,5	N.A	N.A	7,5
15	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
16	N.A	9	N.A	N.A	10	N.A
17	N.A	8,5	N.A	N.A	N.A	8,5
18	9	N.A	N.A	N.A	N.A	8
21	10	8	10	N.A	8	8
22	N.A	N.A	N.A	N.A	8	8
23	9	N.A	10	N.A	7	8
24	10	N.A	10	N.A	8	9
25	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
27	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
28	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
30	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A

31	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
32	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
Amoxicilline	18,5	N.A	N.A	N.A	N.A	9,5
Gentamicine	25	18	20	23	25	22

N.A. = aucune activité

D'après les résultats obtenus l'activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) d'oxadiazophospholes-5-carboxylates contre les souches bactériennes pathogènes (reçues des patients hospitalisés au niveau de l'hôpital régional de Béni Mellal (CHR) à savoir les *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Proteus* et les *enterobacter spp.*) en se basant sur la diffusion par disque, nous avons trouvé que :

- la molécule N°1 ne possède aucun effet inhibiteur observant contre l'ensemble des souches bactériennes étudiées. Par contre, la molécule N°2 a montré un effet actif contre *E. coli* (d=12.5mm) et *Salmonella* (d=8mm) (**Tableau 25**).

- la molécule N°3 a uniquement montré un seul effet actif contre les *Salmonella* (d=8mm). Alors que, la molécule N°5 a seulement été active contre les souches de *Salmonella* (d=10mm) et d'*E. Coli* (d=9mm), respectivement (**Tableau 25**).

- la molécule N°6 a uniquement connu un seul effet observé contre les souches d'*E. Coli* (d=10.5mm) au moment où la molécule N°8 a aussi été seulement active contre les deux souches d'*E. Coli* (d=10mm) et de *Klebsiella* (d=8mm) (Tableau 20).

- la molécule N°9 a marqué un effet large contre l'ensemble des souches de *S. aureus* (d=7mm), *Klebsiella* (d=9mm), *Proteus* (d=10mm) et des *Enterobacter spp.* (d=11mm). Par contre, la molécule N°10 a seulement montré un effet observé contre la souche d'*E. Coli* (d=8mm) (Tableau 20).

- la molécule N°11 a uniquement été effective contre les souches d'*E. Coli* (d=7mm) au moment où la molécule N°13 a aussi été effective contre les souches d'*E. Coli* (d=6.5mm) et aussi sur celles des *enterobacter spp.* (d=7.5mm) (**Tableau 25**).

- la molécule N°15 a connu un seul effet observé uniquement contre les souches de BLSE (d=7mm) au sein de toutes les souches étudiées en parallèle au moment où la molécule N°16 a aussi montré un effet contre les souches de *Klebsiella* (d=9mm) et de *Proteus* (d=10mm). Ainsi que, la molécule N°17 a encore montré un effet presque similaire à celui déjà observé contre les souches de *Klebsiella* (d=8.5mm), et aussi un même effet a été observé contre les souches des *enterobacter spp.* (d=8.5mm) (**Tableau 25**).

- la molécule N°18 a seulement été active contre les souches de *S. aureus* (d=9mm) et *enterobacter* (d=8mm). Par contre, la molécule N°21 a montré un effet large contre cinq souches

bactériennes (*S. aureus*, (d=10mm) ; *Klebsiella*, (d=8mm) ; *E. coli* (d=10mm) ; *Proteus*, (d=8mm) ; *Enterobacter spp.*, (d=8mm)) (**Tableau 25**).

- la molécule N°22 possède aussi un même effet observé, plus particulièrement, contre les deux souches de *Proteus* et des *enterobacter spp.* (d=8mm). A l'inverse, la molécule N°23 possède un effet large contre plusieurs souches pathogènes (tel que les *S. aureus*, (d=9mm) ; *BSLE*, (d=8mm) ; *E. coli*, (d=10mm) ; *Proteus*, (d=8mm) ; *Enterobacter spp.*, (d=8mm). Enfin, la molécule N°24 a presque la même large activité antibactérienne que celle observée pour la molécule N°23 contre (*S. aureus*, d= 10mm ; *E. coli*, d=10mm) ; *Proteus*, d=8mm) ; *Enterobacter spp.* d=8mm) (**Tableau 25**).

Enfin, les molécules N°25, 28, 30, 31, et N°32 ont été toutes inactives contre toutes les souches bactériennes pathogènes et résistantes reçues au niveau de l'hôpital régional de Béni Mellal (CHR) en 2018 (**Tableau 25**).

A noter, l'Amoxicilline et la Gentamicine ont été utilisés comme deux antibiotiques de référence. L'amoxicilline a un effet efficace contre les bactéries à G+ non résistante à la famille des Beta-lactames. Par contre, la Gentamicine reste un antibiotique à large spectre appartenant à la famille des aminosides, c'est un antibiotique qui agisse activement contre les bactéries soit à G+ ou à G- (**Tableau 25**).

Tableau 26: Activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates contre les souches bactériennes pathogènes en se basant sur la diffusion par disque

Composé	Bactérie à Gram positif	Bactérie à Gram Négatif				
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
3a	N.A	N.A	11,5	7,5	7,5	9
3b	N.A	8	10	8	N.A	N.A
3c	8	8	11	N.A	N.A	12
3d	10	10	11	11,5	N.A	11
3e	N.A	9	N.A	11	N.A	N.A
3f	7	8,5	11	N.A	N.A	N.A
3g	N.A	6,5	10	N.A	N.A	9
3h	N.A	N.A	11	9	N.A	N.A
3i	N.A	18	11	10	N.A	N.A
3j	N.A	N.A	10	10	N.A	10
3k	N.A	9	N.A	N.A	N.A	20

3l	N.A	8,5	N.A	11,5	N.A	10
3m	11	9	11	11	N.A	13
Amoxicilline	18,5	N.A	N.A	N.A	N.A	9,5
Gentamicine	25	18	20	23	25	22

N.A. = aucune activité

D'après les résultats obtenus l'activité antimicrobienne exprimée en zones de diamètre d'inhibition en millimètres (mm) d' α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates contre les souches bactériennes pathogènes (reçues des patients hospitalisés au niveau de l'hôpital régional de Béni Mellal (CHR) à savoir les **S. aureus**, **E. coli**, **Klebsiella**, **Salmonella**, **Proteus** et les **enterobacter spp.**) en se basant sur la diffusion par disque, nous avons trouvé que :

- la molécule N°3a a montré un effet actif contre les souches E. coli (d=11.5mm), Salmonella (d=7.5mm), Proteus (d=7.5mm) et les **enterobacter spp.** (d=9mm), alors que la molécule N°3b a aussi un effet actif surtout contre les souches d'E. coli (d=10mm), Klebsiella (d= 8mm), Salmonella (d=8mm) et les BSLE (d=7mm).

- la molécule N°3c possède une activité large contre l'ensemble des souches exposées aux effets de cette molécule (tel que S. aureus (d=8mm) ; Klebsiella (d=8mm) ; E. coli (d=11.5mm), et les **enterobacter spp.** (d=12mm)). Pareillement, la molécule N°3d possède un effet actif contre la plupart de ces souches (S. aureus (d=10mm) ; Klebsiella (d=10mm); E. coli (d=11mm), Salmonella (d=11.5mm) et les **enterobacter spp.** (d=11mm)). Par contre, la molécule N°3e a seulement un effet contre la souche de Salmonella (d=11mm).

- la molécule N°3f a aussi montré un effet contre les souches de Klebsiella (d=8.5mm), E. coli (d=11mm) au moment où la molécule N°3g a aussi montré un effet actif contre les souches d'E. Coli (d=10mm), **enterobacter spp.** (d=9mm) et de Klebsiella (d=6.5), alors que la molécule N°3h a seulement été active contre les souches d'E. Coli (d=11mm) et de Salmonella (d=9mm).

- la molécule N°3i a significativement active, plus particulièrement, contre les souches de Klebsiella (d=18mm), suivie d'E. Coli (d=11mm) et de Salmonella (d=10mm). Pour ce qui concerne la molécule N°3j, il est évident que cette molécule est active contre les trois souches d'E. Coli, Salmonella, et des **enterobacter spp.** (d=10mm pour chacune). Par contre, la molécule N3k a montré un effet actif, plus particulièrement, contre les souches d'**enterobacter spp.** avec une zone inhibitrice très importante (d=20mm), suivie des Klebsiella (d=9mm).

- la molécule N°3l possède aussi une activité importante notamment contre les souches de Salmonella (d=11.5mm), **enterobacter spp.** (d=10mm), et Klebsiella (d=8mm).

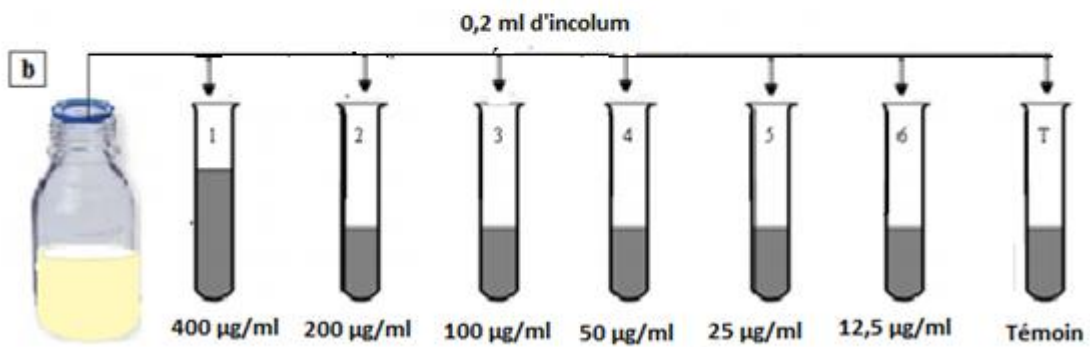
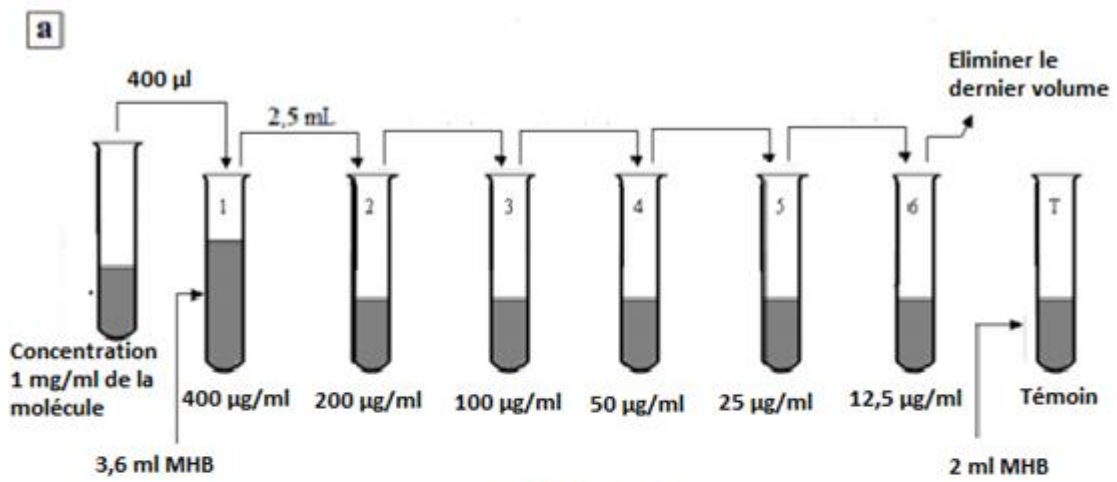
Enfin, la molécule N°3m a largement été active contre toutes les souches bactériennes étudiées dans ce contexte à l'exception des souches de Proteus qui ont montré une stabilité en présence de produit testé ((S. aureus (d=11mm) ; Klebsiella (d=9mm) ; BSLE (d=10mm) ; E. coli (d=11mm), Salmonella (d=11mm) et les **enterobacter spp.** (d=13mm)).

A noter, l'Amoxicilline et la Gentamicine ont été utilisés comme deux antibiotiques de référence. L'amoxicilline a un effet efficace contre les bactéries à G+ non résistante à la famille des Beta-lactames. Par contre, la Gentamicine reste un antibiotique à large spectre appartenant à la famille des aminosides, c'est un antibiotique qui agisse activement contre les bactéries soit à G+ ou à G-.

I-2-3- Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Cette technique consiste à inoculer, par un inoculum standardisé, une gamme de concentration décroissante en molécule testées. Après incubation, l'observation de la gamme permet d'accéder à la **Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)**, qui correspond à la plus faible concentration en molécule capable d'inhiber la croissance bactérienne.

0,2 ml d'un inoculum bactérien, sont déposés dans chacun des tubes de la gamme, lesquels sont ensuite placés à 37°C, pendant 24 heures (**figure 58b**). Un témoin de la croissance bactérienne, pour lequel 0,2 ml de l'inoculum standardisé ont été déposés dans du milieu MHB, est également réalisé. Après incubation, la CMI de la molécule testée est déduite à partir du premier tube de la gamme dépourvu de croissance bactérienne (**figure 458c**).



24 heures d'incubation à 37 °C

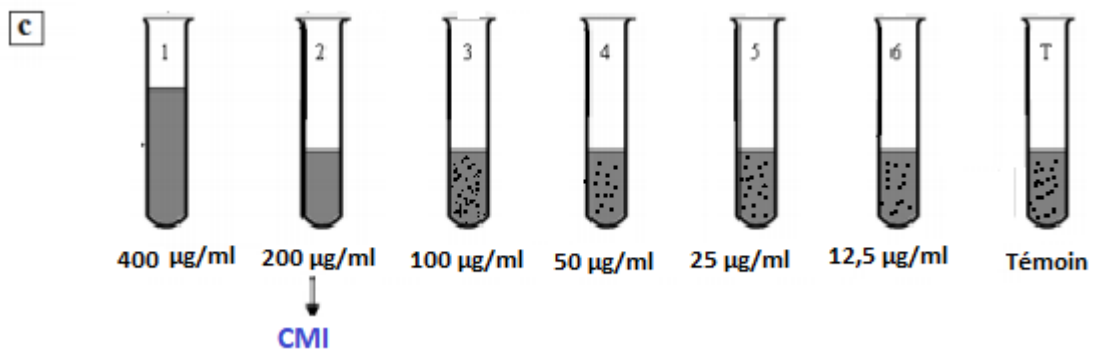


Figure 58: Méthode de détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) en milieu liquide

Tableau 27: Concentration minimale inhibitrice CMI ($\mu\text{g/mL}$) des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates pour les souches bactériennes pathogènes

Composé	Bactérie à Gram positive	Bactérie à Gram Négative				
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
2	>400	-	>400	400	>400	>400
8	>400	200	>400	>400	-	>400
9	>400	>400	200	>400	>400	>400
16	>400	400	400	>400	>400	-
17	>400	400	>400	>400	>400	400
23	400	>400	>400	>400	-	-

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) ($\mu\text{g/mL}$) d'oxadiazophospholes-5-carboxylates contre certaines dangereuses souches reconnues par leurs pouvoirs pathogènes (à savoir *S. aureus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* et *Enterobacter spp.*) a permis de déduire que :

- la molécule N°2 possède une concentration minimale inhibitrice (CMI=400 $\mu\text{g/mL}$) pour les *Salmonella*. Par contre, la concentration minimale inhibitrice reste supérieur à 400 $\mu\text{g/mL}$ (CMI>400 $\mu\text{g/mL}$) dans le cas des souches de *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* et des *Enterobacter spp.* (Tableau 27).

- la molécule N°8 possède une concentration minimale inhibitrice est égal à 200 $\mu\text{g/mL}$ (CMI=200 $\mu\text{g/mL}$) pour les souches de *Klebsiella* alors que la CMI de cette molécule pour le reste des souches étudiées reste supérieur à 400 $\mu\text{g/mL}$ (CMI>400 $\mu\text{g/mL}$) (Tableau 22).

- la molécule N°9 possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 200 $\mu\text{g/mL}$ (CMI=200 $\mu\text{g/mL}$) pour les souches d'*E. coli* alors que la CMI de cette molécule pour le reste des souches étudiées reste supérieur à 400 $\mu\text{g/mL}$ (CMI>400 $\mu\text{g/mL}$) (Tableau 22).

- la molécule N°16 possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 400 µg/mL (CMI=200 µg/mL) pour les souches d'E. Coli et de Klebsiella alors que la CMI de cette molécule contre le reste des souches étudiées reste supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 27**).

- la molécule N°17 possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 400 µg/mL (CMI=400 µg/mL) pour les souches de Klebsiella et de Salmonella alors que la CMI de cette molécule pour le reste des souches étudiées reste supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 27**).

- la molécule N°23 possède une seule concentration minimale inhibitrice est égal à 400 µg/mL (CMI=400 µg/mL) pour les souches de S. aureus alors que la CMI de cette molécule contre le reste des souches étudiées reste supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 27**).

Tableau 28: Concentration minimale inhibitrice CMI (µg/mL) d'α-amino-1H Indazolyl-phosphonates pour les souches bactériennes pathogènes

Composé	Bactérie à Gram positive	Bactérie à Gram Négative				
	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
3b	>400	400	>400	400	>400	-
3h	>400	>400	400	>400	-	400
3i	>400	>400	400	100	>400	>400
3j	400	200	>400	400	-	>400
3l	>400	-	>400	>400	>400	>400
3m	>400	400	400	200	>400	>400

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (µg/mL) d'α-amino-1H Indazolyl-phosphonates pour ces dangereuses souches reconnues par leurs pouvoirs pathogènes (à savoir S. aureus, Klebsiella, E. coli, Salmonella, Proteus et Enterobacter spp.) a permis de déduire que :

- la molécule N°3b possède une concentration minimale inhibitrice (CMI=400 µg/mL) pour les souches de Klebsiella et de Salmonella, parallèlement. Par contre, la concentration minimale inhibitrice reste supérieur à 400 µg/ml (CMI>400 µg/mL) dans le cas des autres souches étudiées (**Tableau 28**).

- la molécule N°3h possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 400 µg/mL (CMI=400 µg/mL) pour les souches d'E. Coli et des Enterobacter spp. que la CMI de cette molécule pour le reste des autres souches étudiées, qui reste supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 28**).

- la molécule N°3i possède aussi une concentration minimale inhibitrice égal à 100 µg/MI et à 400 µg/mL (CMI=100 µg/MI ; CMI=400 µg/mL) pour les souches de Salmonella et d'E. Coli, respectivement. Par contre, la CMI de cette molécule pour le reste des autres souches étudiées reste aussi supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 28**).

- la molécule N°3j possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 200 µg/mL, 400 µg/mL, (CMI=200 µg/mL ; CMI=400 µg/mL) pour les souches de Klebsiella, S. aureus et de Salmonella, respectivement. La CMI de cette molécule pour le reste des autres souches étudiées reste aussi supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (**Tableau 28**).

- la molécule N°3m possède aussi une concentration minimale inhibitrice est égal à 200 µg/mL ; 400 µg/mL (CMI=200 µg/mL ; CMI=400 µg/mL) pour les souches de Salmonella, Klebsiella et d'E. Coli, respectivement. La CMI de cette molécule pour le reste des autres souches étudiées reste aussi supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) (Tableau 23). Enfin, la molécule N°3l possède une concentration minimale inhibitrice supérieur à 400 µg/mL (CMI>400 µg/mL) pour toutes les souches étudiées dans cette étude (**Tableau 28**).

Conclusion

La recherche des molécules actives **des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** et des **α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates**, a été réalisée après avoir mis en évidence son activité antibactérienne contre plusieurs bactéries, Gram positives : *Staphylococcus aureus*, et les bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Enterobacter* spp. (Bactéries multi-résistante aux antibiotiques).

D'après les zones d'inhibition, générées par **des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** et des **α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates**, les bactéries les plus sensibles à leurs actions sont S. aureus, Klebsiella, BSLE, E. coli et les **enterobacter** spp. Cette activité est plus modérée sur les entérobacter, surtout pour les molécules d'**α-amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates**.

Le potentiel inhibiteur de ces molécules est confirmé par les tests de détermination de la CMI. La plus faible CMI (100 µg/ml) est obtenue sur *Salmonella*.

II- Tests anticancéreux des dérivés des α -amino-1H Indazolyl phosphonates

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu sain de l'organisme. C'est une maladie de la cellule que tous les êtres vivants (même les animaux) peuvent développer¹⁵.

On parle également de trouble de l'homéostasie cellulaire : les cellules cancéreuses se divisent indéfiniment et peuvent migrer de leur lieu de production pour former des métastases^{16,17}.

« Cancer » est donc un terme général désignant toute maladie pour laquelle certaines cellules du corps humain se divisent de manière incontrôlée.

La biologie moléculaire et la génétique ont confirmé ce changement La génétique apparaît dans les facteurs régulateurs de la différenciation, de la division et de la mort des cellules. L'objectif d'aujourd'hui est donc de mieux comprendre les mécanismes spécifiques de la prolifération des cellules cancéreuses afin de découvrir de nouveaux traitements plus spécifiques. L'efficacité de ces nouvelles stratégies n'est pas toujours totalement certaine, mais il est clair qu'elle dépendra de la compréhension des différents niveaux de régulation cellulaire et de leurs interactions^{18,19}.

II-1- Etude bibliographique sur les tests anticancéreux des dérivés d'indazole

L'indazole est un précurseur important pour le développement d'agents anticancéreux. Le système bicyclique est connu pour être un pharmacophore très efficace en chimie Médicinal. En effet, les caractéristiques structurales de l'indazole lui confèrent une large gamme d'activités biologiques^{20, 21}. Cependant, le développement de nouvelles structures d'indazole à activité pharmacologique reste toujours un domaine de recherche.

15) Hall, J., Angele, S. *Mol. Med. Today*. 1999, 5, 157-164.

16) Miller, J. A., Miller, E. C. *Mutation Res*. 1975, 33, 25-26.

17) Lindahl, T., Nyberg, B. *Biochem*. 1972, 11, 3610-3618

18) Sawyers, C. *Nature*. 2004, 432, 294-297.

19) DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publisher. 2001, 1084-1126.

20) (a) Cerecetto, H., Gerpe, A., Gonzalez, M., Aran, V. J., De Ocariz, C. O. *Mini-Rev. Med. Chem*. 2005, 5, 869-878. (b) Gaikwad, D. D., Chapolikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem*. 2015, 90, 707-731.

21) Jennings, A., Tennant, M. *J. Chem. Info. Mod*. 2007, 47, 1829-1838.

Comme nous l'avons signalé précédemment, notre groupe de recherche²² a dernièrement synthétisé une nouvelle série de *N*-(7-indazolyl) benzènesulfonamides (**Figure 59**) pour évaluer leur propriété pharmacologique. Les dérivés de *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamide ont été testés *in vitro* sur des cellules tumorales de la lignée cellulaire L1210 (leucémie murine) et les cellules tumorales humaines DU145 (prostate carcinome), HCT116 (carcinome du côlon) et HT29 (adénocarcinome du côlon). Ces composés ont montré des activités cytotoxiques prometteuses (**Figures 59 et 60**).

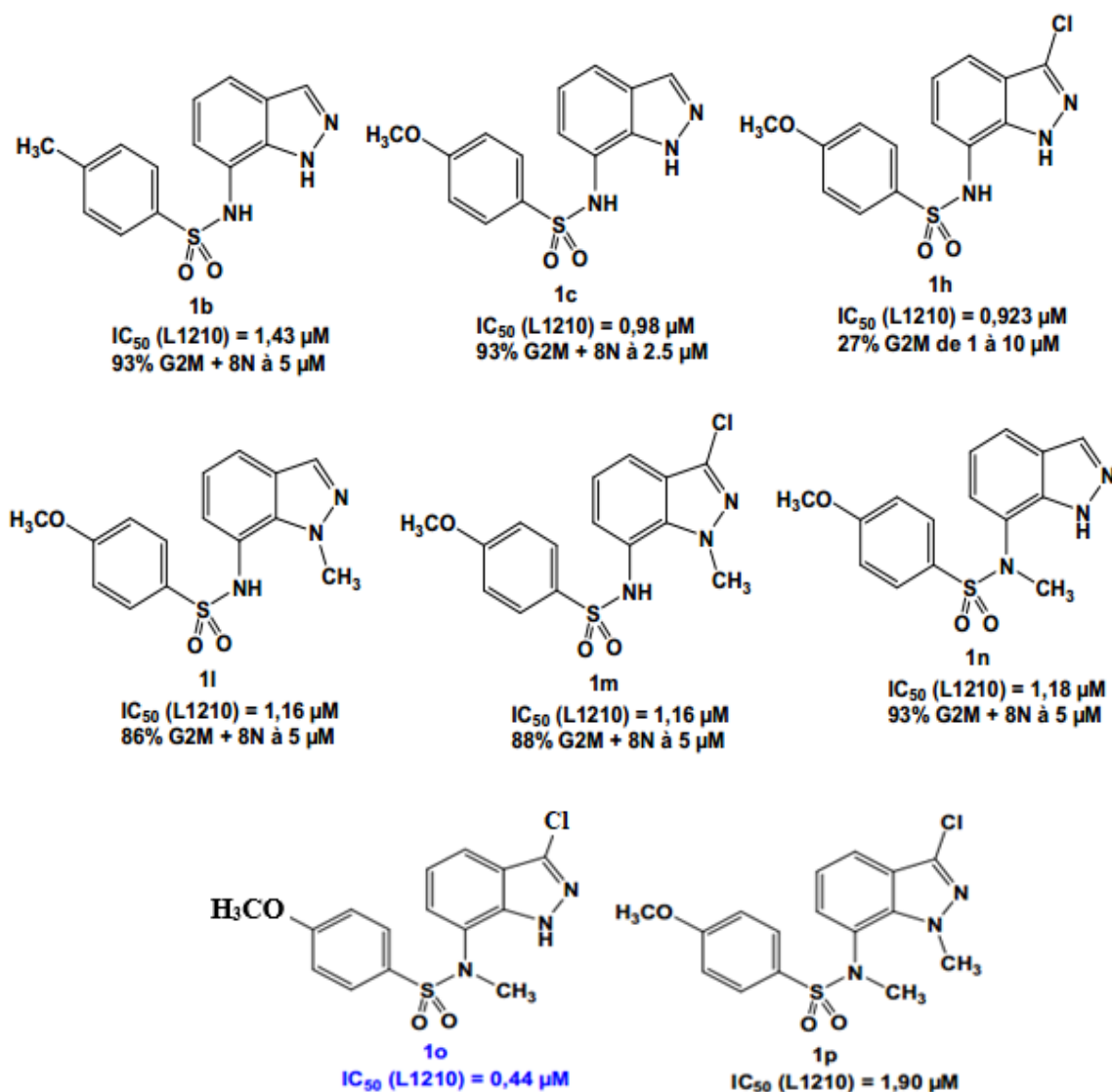


Figure 59: CI_{50} et perturbation du cycle cellulaire des indazolylsulfonamides les plus actives sur la lignée L1210

22) L. Bouissane, S. El Kazzouli, S. Léonce, B. Pfeiffer, E. M. Rakib, M. Khouili, G. Guillaumet. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 1078–1088.

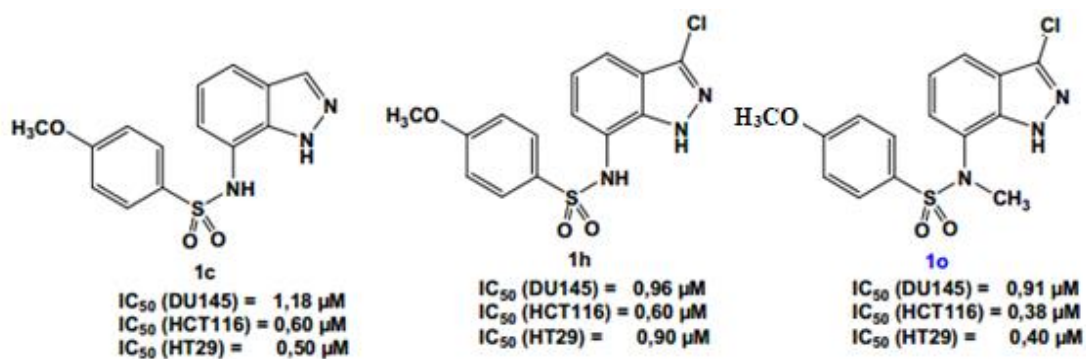


Figure 60: CI₅₀ des N-(7-indazolyl)-arylsulfonamides les plus actives sur les lignées **DU145**, **HCT116** et **HT29**

Ces tests montrent que la présence de groupements donneurs d'électrons CH₃O et CH₃ en position 4 du groupement du phényle de sulfonyle et l'atome de chlore en position 3 de l'indazole jouent un rôle majeur dans l'inhibition de la prolifération et l'inhibition par rapport à d'autres groupes, l'activité mitotique des cellules tumorales.

Des travaux antérieurs dans notre laboratoire, ont montré que des composés ayant la structure du N- (7-indazolyl) -arylsulfonamide ont des niveaux d'activité intéressants contre certaines lignées cellulaires tumorales. Notre équipe de recherche a récemment développé une nouvelle série de N- (6 (4) -indazolyl) benzènesulfonamides. Ces derniers ont montré une activité anti-proliférative / apoptotique très prometteuse sur les lignées cellulaires A2780, A549 et P388 (**figure 61**). La plupart de ces composés induisent un arrêt cellulaire dans la phase G2 / M du cycle cellulaire et produisent des cellules avec des nombres de chromosomes anormaux. Ce phénomène est un phénomène typique de l'agent d'interaction tubuline, mais ce n'est pas un phénomène exclusif [23, 24](#).

-
- 23) N. Abbassi, H. Chicha, E. M. Rakib, A. Hannioui, M. Alaoui, A. Hajjaji, D. Geffken, C. Aiello, R. Gangemi, C. Rosano, M. Viale. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 57, 240-249.
 24) N. Abbassi, E. M. Rakib, H. Chicha, L. Bouissane, A. Hannioui, C. Aiello, R. Gangemi, P. Castagnola, C. Rosano, M. Viale. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, 347, 423-431.

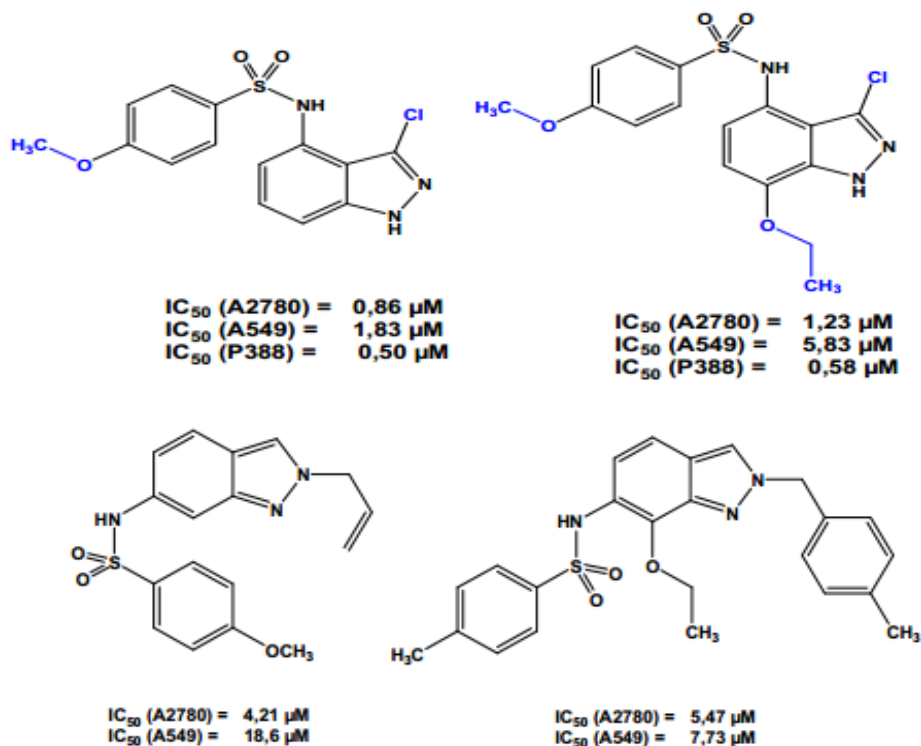


Figure 61: Effet des dérivés N-(4(6)-indazolyl)-arylsulfonamides sur l'inhibition de la prolifération des cellules A2780, A549 et P388

Zhao Cuirong et al.²⁵ ont synthétisé une série de nouveaux indazoles de diarylurée. Pour les lignées cellulaires H460, A549, OS-RC-2, HT-29, Lovo, HepG2, Bel-7402, SGC-7901 et MDA-MB-231. Certains de ces composés présentent une activité antiproliférative équivalente ou supérieure à la référence **Sorafenib II**. De plus, on constate que le produit **I** (figure 62) est le plus actif de la série, avec IC_{50} entre 1 μ M et 4 μ M

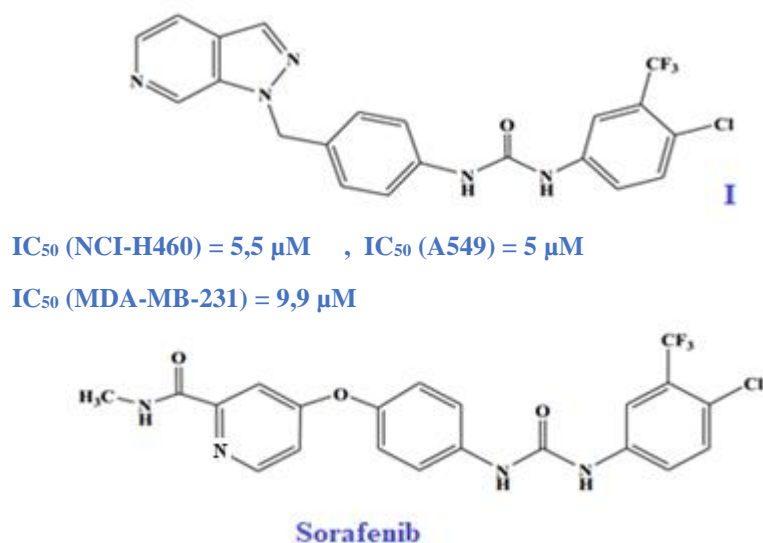


Figure 62: Activité antiproliférative d'indazoles de diarylurée par rapport à la référence **Sorafenib**

Dans le cas de Raffa et al.²⁶, ils ont synthétisé et évalué une série de nouveaux dérivés 3-Amino-N-phényl-1H-indazole-1-carboxamide, avec une activité anti-prolifération contre 60 Lignée cellulaire cancéreuse humaine. Les résultats des tests montrent que ces composés Sont dotés d'une activité anti-proliférative intéressante, en particulier 3-amino-N- (4- Benzylphényl) -1H-indazole-1-carboxamide **III** et 3-amino-N- (4-butoxyphényl) -1H-indazole-1-carboxamide **IV** (**figure 63**) a une activité inhibitrice sur les cellules tumorales à une concentration inférieure à 1 μM .

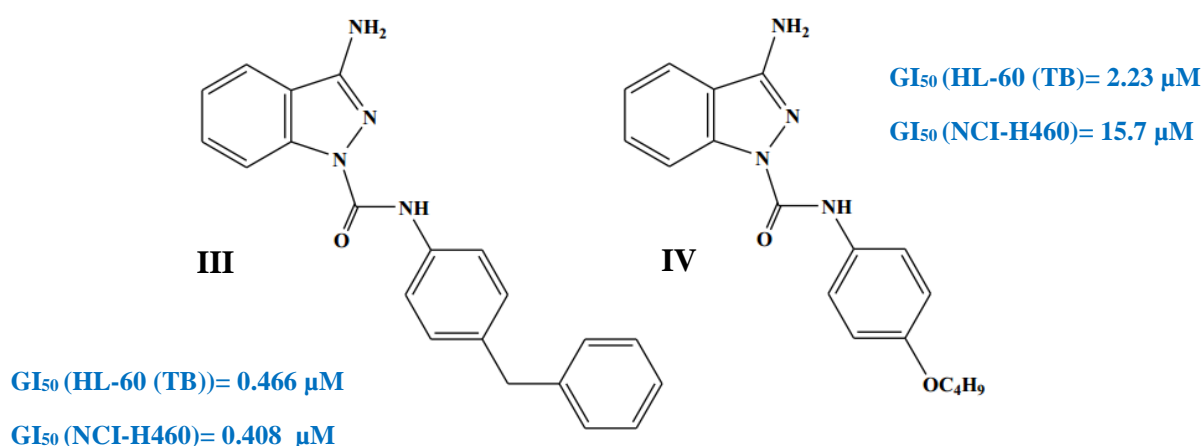


Figure 63: Activité antiproliférative de nouveaux dérivés 3- Amino-N-phényl-1H-indazole-1-carboxamide

25) Cui-rong, Z., Rui-qi, W., Gang, L. b., Xiao-xia, X., Chang-jun, S., Xian-jun, Q., Wen-bao, L. *Bioorg.Med.Chem. Lett.* 2013, 23, 1989-1992.

26) Raffa, D., Maggio, B., Cascioferro, S., Raimondi, M. V., Schillaci, D., Gallo, G., Daidone, G., Plescia, S., Meneghetti, F., Bombieri, G., Cristina, A. D., Pipitone, R. M., Grimaudo, S., Tolomeo, M. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 165-178.

II-2- Evaluation anti-tumorale d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates

Suite aux travaux de notre équipe de recherche, qui ont montré que les composés à structure N-(6 (4)-indazolyl)-benzènesulfonamides et N-(7-éthoxy-6(4)-indazolyl)-benzène sulfonamides possédaient des propriétés anticancéreuses prometteuses, nous avons décidé en collaboration avec l'équipe du Professeur Maurizio Viale de l'institut de cancérologie de Genova, Italie de tester une nouvelle série de molécules originales mais cette fois-ci à structure α -amino-1H Indazolyl-phosphonates.

Les activités antiprolifératives de d' α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates ont été évaluées, in vitro sur deux lignées cellulaires tumorales : A2780 (carcinome humain de l'ovaire) et A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules).

L'évaluation biologique a été réalisée sur une série qui regroupe des d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates non alkylés et non chloré (**Figure 64**). L'objectif principal de cette étude, c'est étudier l'effet de groupement phosphonate et aussi le motif indazole sur la prolifération inhibitrice des cellules tumorales.

Les molécules testées d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates sont :

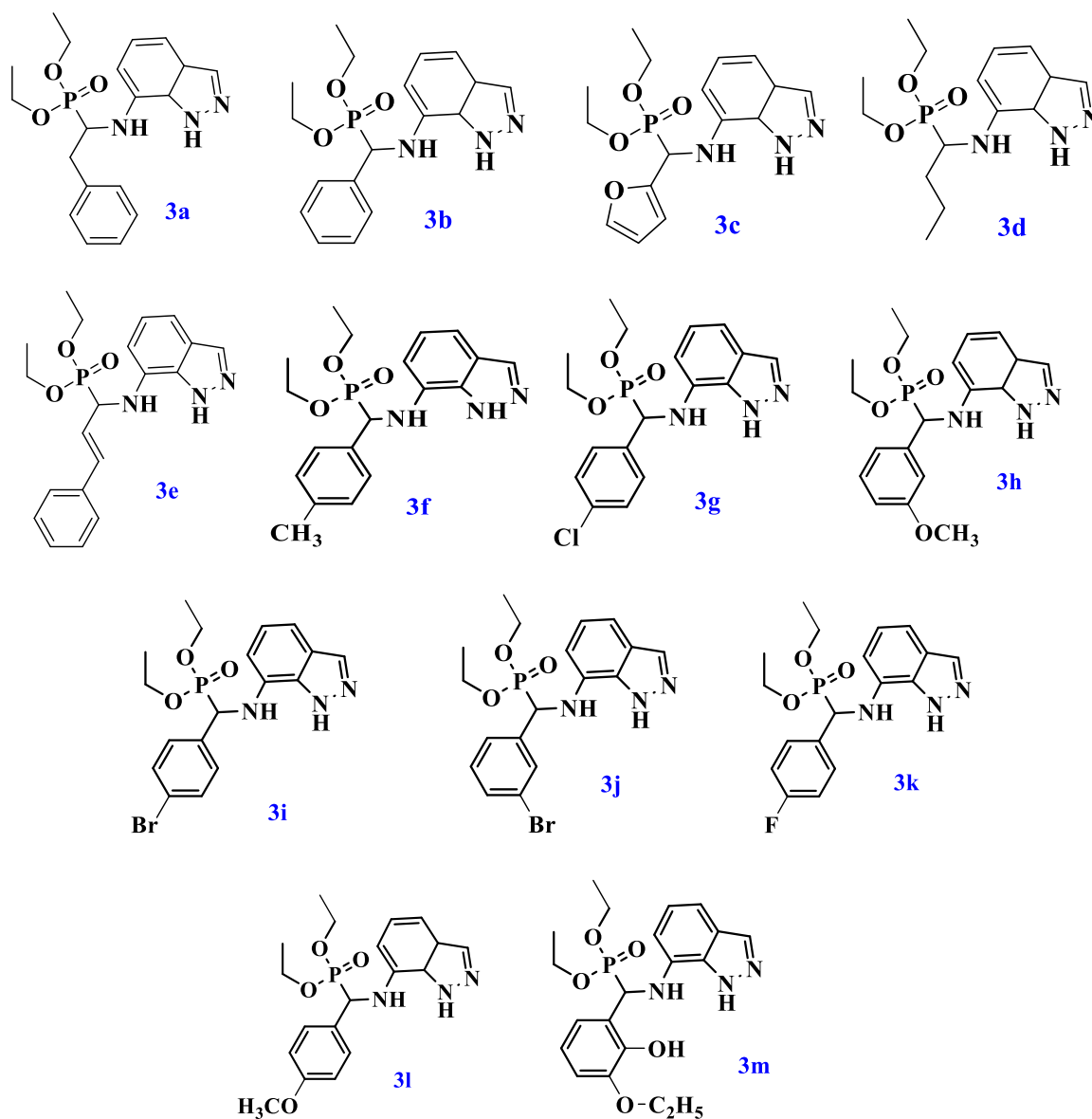


Figure 64: Molécules testées contre les lignées cellulaires A2780 et A549

Les activités antiprolifératives sur la première série de molécules (**Figure 64**) ont été évaluées *in vitro* sur deux lignées cellulaires tumorales: A2780 et A549. Les résultats sont exprimés en CI_{50} qui présente la concentration de la drogue inhibant 50% de la prolifération des cellules. Les CI_{50} sont données en μM .

La prolifération des cellules est évaluée par la mesure de l'activité enzymatique succinyl-déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes, capables de cliver un sel de tétrazolium de couleur jaune, le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazolyl)-2,5- diphenyltétrazolium **V** (ou MTT), en un dérivé formazan **VI** de couleur bleu violet, insoluble dans l'eau (**Figure 65**)

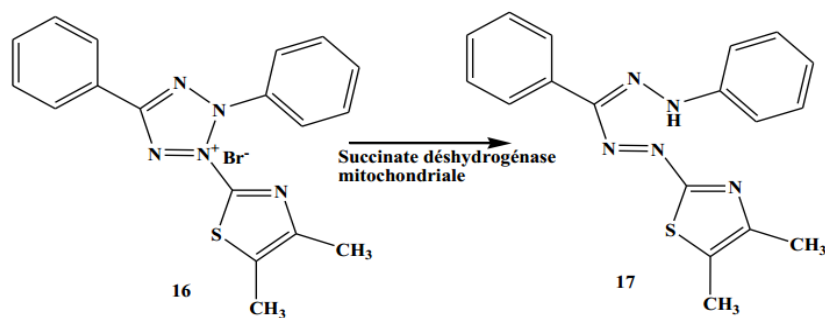


Figure 65: Principe de la méthode colorimétrique au MTT

La prolifération cellulaire est marquée par l'augmentation de l'absorbance. En effet, plus il reste de cellules vivantes, plus il se forme de dérivés formazan de couleur bleu-violet.

Les deux lignées cellulaires utilisées dans cette étude ont été incubées pendant 24h dans des plaques de 96 puits avant le traitement avec nos composés testés. Après 72h d'incubation en présence de nos produits, le nombre des cellules vivantes est directement proportionnel à l'intensité de la coloration violette mesurée quantitativement par spectrophotométrie.

Les résultats de l'activité antiprolifératives des dérivés d' α -amino-1H Indazolyl-7phosphonates figurent sur le **tableau 29**.

Tableau 29: Activité antiproliférative des dérivés d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates

Composés	CI50 (μ M)	CI50 (μ M)
	A2780	A549
3a	30 < IC50 < 100	30 < IC50 < 100
3b	ND	30 < IC50 < 100
3c	>100	>100
3d	>100	>100
3e	30 < IC50 < 100	>100
3f	30 < IC50 < 100	30 < IC50 < 100
3g	30 < IC50 < 100	30 < IC50 < 100
3h	30 < IC50 < 100	>100
3i	>100	>100
3g	>100	30 < IC50 < 100
3k	>100	>100
3l	30 < IC50 < 100	30 < IC50 < 100
3m	>100	30 < IC50 < 100

A la lumière des résultats de l'activité antiproliférative des dérivés **d' α -amino-1H Indazolyl-phosphonates (Tableau 29)**, on s'aperçoit que sur la lignée A549, la plupart des composés testés présentent une activité cytotoxique faible avec des CI_{50} entre 30 et 100 μ M. La même remarque peut être faite à propos de la lignée A2780.

V- Conclusion :

En résumé, nous avons synthétisé et évalué les activités antiprolifératives des dérivés **d' α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates**. Ces molécules testées ont montré des activités antiproliférative in-vitro modérées contre les lignées cellulaires humaines A2780, et A549 avec des CI_{50} comprises entre 30 et 100 μ M.

Suite aux résultats antérieurs de notre laboratoire sur l'activité anticancéreuse des indazolylsulfonamides qui ont clairement montré que les dérivés les plus actifs sont ceux qui possèdent un atome de chlore en position 3 du cycle pyrazolique, nous souhaiterons examiner, dans un avenir proche l'activité antiproliférative des cellules cancéreuses des α -aminoindazolyl phosphonates mais cette fois-ci possédant un atome de chlore en position 3 du cycle pyarolique.

Conclusion générale et perspectives

Il est clair que les composés contenant du phosphore jouent un rôle important dans la chimie médicinale. Les composés organophosphorés telles que les phosphonates et les aminophosphonates couvèrent un large spectre d'utilisation allant des herbicides, insecticide et fongicides à des composés plus intéressants pour l'homme : inhibiteur de HIV, anti-tumoraux, antibactériens...).

Notre thématique de recherche a été axée sur la synthèse, la réactivité et l'étude biologique de nouveaux systèmes hétérocyclique comportant un pharmacophore phosphonate ou aminophosphonate associé à une sous unité indazole ou gamma pyrone. D'après la littérature ces deux derniers précurseurs possèdent également des activités pharmacologiques très intéressantes.

Afin d'obtenir ces composés, nous avons développé différentes stratégies qui font appel à des réactions de condensation à trois composantes en une seule étape (one pot), des cycloadditions, ou bien des réductions suivi de la condensation de **Kabachnik-Fields**.

Le premier chapitre de ce mémoire a été consacré à l'étude de la synthèse et réactivité de nouveaux dérivés phosphonates comportant le motif 2-pyrone. Il est divisé en deux parties :

- Dans la première partie, Nous avons obtenu les **2H-pyranil phosphonates** via une réaction tandem **Knoevenagel-phospha-Michael**, qui fait appel à mélanger trois composantes en même temps (one pot) en l'occurrence γ -pyrone, triéthyle phosphite et différentes aldéhydes. En général, dans ces réactions le solvant joue un rôle fondamental pour l'obtention des molécules, mais dans notre cas nous avons obtenu les produits avec de bons rendements sans l'utilisation du solvant.
- La deuxième partie de ce chapitre a été réservée à la préparation et l'étude de la réactivité **d'oxaphospholo [4,5-c]pyran-4-one 2-oxyde** via la cyclisation des dérivés de **2H-pyranil phosphonates**. L'accès à ce type de structures a été favorisé grâce aux conditions opératoires utilisées simples, efficaces et peu coûteuses : Tétrahydrofurane et K_2CO_3 .

Le deuxième chapitre de ce travail, a été dédié à la synthèse et étude de la réactivité des **oxadiazophospholes-5-carboxylates** via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de **2H-pyranil phosphonates** avec les dérivés de **N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines**.

Les **2H-pyranyl phosphonates**, dont la réactivité n'a pas été exploré jusqu'alors, se sont révélés de très bons partenaires de cycloadditions 1,3-dipolaires ; notons que l'addition du dipôle-1,3 a été effectuée préférentiellement sur la double liaison (**P=O**), puis nous avons remarqué l'ouverture du cycle d'oxadiazophospholes, des produits qui ont été isolés et identifiés avec des rendements modérés. Et aussi ces produits ont été évalués biologiquement sur des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Le troisième chapitre, décrit la synthèse et réactivité de nouveaux dérivés phosphonates comportant le motif **indazole**. Elle est divisée en deux parties :

- Dans la première partie, nous avons mis au point une synthèse simple et efficace d' **α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates** à partir du **7-nitroindazole** via la réaction de condensation à trois composants (réaction de **Kabachnik-Fields**). Pour accéder à ces composés, nous avons adopté plusieurs stratégies qui consistent à réduire sélectivement le groupe nitro du motif 1H-indazole. Ces réductions se font en présence du Palladium/Charbon ou du chlorure d'étain ou encore en présence de l'indium.
- La deuxième partie, a été réservée à la préparation de nouvelles séries d' **α -amino-1H Indazol-5-yl-phosphonates** et **α -amino-1H Indazol-6-yl-phosphonates**, mais cette fois-ci à partir de **5-nitro** et **6-nitroindazole**, comme nous l'avons signalé précédemment et suite à une étude bibliographique, l'introduction d'un atome de chlore en position **3** de l'indazole, la position du groupe nitro sur le cycle aromatique de l'indazole et l'alkylation de l'azote pyrazolique jouent un rôle prépondérant sur l'activité biologique. A cet effet, nous avons effectué ces modifications sur le noyau indazolique.

Les produits synthétisés dans cette partie ont été évalués biologiquement sur des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques et aussi sur des cellules tumorales.

Le Quatrième chapitre, a été consacré à l'étude biologique des molécules synthétisées que ce soit les hétérocycles à base de 2-pyrone ou l'indazole. Il comprend deux parties :

- Dans la première partie, nous avons examiné l'activité antibactérienne **des diéthoxyphosphoryl 6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-4-yl)-2-(hydrazineyl)-2-oxoacétates** et des **α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates** sur sept souches bactériennes à savoir le **Staphylococcus aureus**, **Escherichia coli**, **Salmonella**, **Klebsiella**, **Proteus** et **Enterobacter spp.** Ces souches bactériennes sont connues pour leur pathogénicité virulente. Les résultats de ces tests, sont encourageants en terme de leur pouvoir antibactérien.
- La deuxième partie des tests biologiques, a été réservée aux tests anticancéreux in vitro d' **α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates** sur les lignées **A549** et **A2780**. Les résultats

obtenus sont modérés aussi bien en terme de cytotoxicité qu'en perturbation du cycle cellulaire.

En perspectives :

- ✓ Suite aux résultats des tests biologiques, nous comptons améliorer la cytotoxicité de nos molécules par l'incorporation sur le noyau indazolique de nouveaux pharmacophores en l'occurrence un atome de chlore en position 3 de l'indazole et l'alkylation de l'azote pyrazolique. Nous envisageons aussi réaliser une étude cristallographique, doublée d'une étude de modélisation moléculaire pour corréler l'ensemble des produits synthétisés.
- ✓ La cyclisation des **α -amino-1H Indazol-7-yl-phosphonates**, par l'optimisation des conditions opératoires.
- ✓ Les méthodes de la condensation à trois composantes et cycloaddition pourront être étendues à d'autres nitrohétérocycles azotés, ce qui permettrait d'accéder à une large gamme de molécules potentiellement actives.

Résumé

Les composés organophosphorés telles que les phosphonates et les amino-phosphonates font partie des précurseurs bioactifs importants. Il joue un rôle clé dans le développement de nouvelles structures biologiquement actives. Les travaux de recherche sur les phosphonates se sont largement multipliés, aussi bien à travers des études purement chimiques sur leurs synthèses et leurs réactivités que sur leur intérêt pharmacologique.

L'indazole et gamma-pyrone, ses dérivés ont gagné une importance considérable dans la chimie médicinale grâce à leurs propriétés pharmacologiques prometteuses. Ceci nous a amené à développer la synthèse, l'étude théorique, cristallographique et biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques comportant un groupement phosphonate associé à un motif indazole ou gamma-pyrone.

Dans Le premier chapitre, l'étude de la synthèse et réactivité de nouveaux dérivés phosphonates comportant le motif 2-pyrone, Nous avons obtenu les **2H-pyranil phosphonates** via une réaction tandem **Knoevenagel-phospha-Michael** suivi de la cyclisation.

Dans le second chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes hétérocycliques, via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de **2H-pyranil phosphonates** avec les dérivés de **N-aryl-C-éthoxy carbonylnitrilimines**.

Dans l'étude de la réduction métallo-catalysée des dérivés N-alkyl-5-, 6- et 7-nitroindazoles réalisés dans le troisième chapitre, nous avons montré que le choix du catalyseur métallique (SnCl₂ ou Indium ou Pd/C/Hydrazine) joue un rôle fondamental dans l'obtention des 5-, 6-, et 7-aminoindazoles fonctionnalisés par des groupements phosphonates.

Enfin, les tests antiprolifératifs et l'activité antibactérienne effectués dans le dernier chapitre, ont mis en évidence d'importantes activités cytotoxiques contre les lignées cellulaires humaines A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules) et l'activité antibactérienne sur six souches bactériennes pathogène à savoir le **Staphylococcus aureus**, **Escherichia coli**, **Salmonella**, **Klebsiella**, **Proteus** et **Enterobacter spp.**