



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



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

THÈSE

Présentée par

Jamila BOUALI

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique et Analytique

**Conception et Synthèse des Hétérocycles à Structures Pyrazolique,
Pyrazolopyridinique et 1,4-Dihydropyridinique.
Évaluation des Activités Biologiques et Pharmacologiques.**

Soutenue publiquement le **30 novembre 2017** devant la Commission d'Examen :

M. NAJIMI	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Président/Rapporteur
A. AUHMANI	Professeur, Faculté des Sciences Semlalia-Marrakech, Maroc	Rapporteur
L. SANGUINET	Maître de Conférences -HDR, Université d'Angers, Faculté des Sciences, France	Examineur
H. OUCHETTO	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Examinatrice
M. D. PUJOL	Professeur, Université de Barcelone, Faculté de Pharmacie, Espagne	Examinatrice
A. EL-GHAYOURY	Maître de Conférences -HDR, Université d'Angers, Faculté des Sciences, France	Examineur
M. KHOULI	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Co-Directeur de thèse
A. HAFID	Professeur, Faculté des Sciences et Techniques Beni-Mellal, Maroc	Directeur de thèse

À la mémoire de mes parents

À mes sœurs

Merci !



Pour tout le soutien que
vous m'avez apporté !

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et analytique (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, sous la direction des professeurs Mostafa KHOULI, Abderrafia HAFID et Abdelkrim EL-GHAYOURY. Je tiens à adresser mes premiers remerciements aux Professeurs Abderrafia HAFID et Mostafa KHOULI pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe de recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Abderrafia HAFID pour m'avoir encadrée, soutenue et guidée pendant ces cinq années de thèse. Sa patience, sa combativité et surtout ses précieux conseils m'ont été d'une aide considérable.

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

Mes remerciements vont également au Professeur Abdelkrim EL-GHAYOURY, de l'Université d'Angers, pour son co-encadrement et son soutien au cours de cette thèse.

Que Monsieur Mohamed NAJIMI, Professeur à la faculté des Sciences et techniques de Béni Mellal soit assuré de ma gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider la commission d'examen de cette thèse et pour la caution scientifique qu'il m'apporte en acceptant d'être rapporteur.

J'adresse ma plus vive reconnaissance à Monsieur Aziz AUHMANI, Professeur à la faculté des Sciences Semlalia de Marrakech et Monsieur Mohammadine ELHADDAD, Professeur à la faculté polydisciplinaire de Safi d'avoir accepté la charge de rapporteurs de cette thèse.

Je remercie vivement, Monsieur Lionel SANGUINET, Maître de Conférences HDR à l'Université d'Angers (France), Madame Hajiba OUCHETTO, Professeur à la Faculté des Sciences et techniques de Béni Mellal et Madame Maria Dolors PUJOL, Professeur à l'Université de Barcelone (Espagne), qui ont bien aimablement accepté d'examiner ce travail de thèse.

J'associe à ses remerciements Madame Salha HAMRI, Monsieur Khalid RHAZRI, Monsieur Salah FADEL et Monsieur Jabrane JOUHA avec qui j'ai eu une fructueuse et amicale collaboration et qui sont toujours présents pour un coup de main. Qu'ils acceptent le témoignage de toute ma sympathie.

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

Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à ma famille pour son soutien inconditionnel et indéfectible durant ces 5 ans années de thèse.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS.....	1
INTRODUCTION GENERALE.....	3
PARTIE I :	
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES	9
Chapitre I : Rappels Bibliographiques sur les dérivés pyrazoliques.....	11
I. Introduction.....	13
II. Rappels bibliographiques sur les pyrazoles	15
1. Synthèse des pyrazoles à partir des cétones α,β -insaturées.....	15
2. Synthèse des pyrazoles à partir des 1,3-dicétones.....	19
3. Synthèse des pyrazoles par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires.....	20
3.1. Principe des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	21
3.2. Réaction des cycloadditions 1,3-dipolaires des composés diazo.....	22
3.2.1. Le diazométane	22
3.2.2. Les composés diazo-carbonylés.....	22
3.2.3. Les composés diazo-silylés.....	23
3.3. Synthèse des pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones	24
3.3.1. Rappels bibliographiques des sydnones.....	25
3.3.2. Synthèse des sydnones	25
3.3.3. Cycloaddition 1,3- dipolaire sur les alcynes	27
3.4. Les nitrilimines	28
3.4.1. <i>N</i> -aryl <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines	29
3.4.2. Synthèses des pyrazoles à partir des nitrilimines.....	30
4. Autres méthodes pour la synthèse des pyrazoles	31
Chapitre II : Synthèse des hétérocycles pyrazoliques par des réactions de cycloaddition hétérocyclique	35
I. Introduction.....	37
II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'eugénol avec les sydnones et la <i>N</i>-aryl <i>C</i>-éthoxycarbonylnitrilimines	37

1. Réactivité de 4-allyl-2-méthoxyphénol	38
1.1. Rappels bibliographiques: Principales méthodes de synthèse des cyclopropanes ..	38
1.2. Réaction de cyclopropanation de 4-allyl-2-méthoxyphénol	40
1.3. Préparation de 6-allyl-8-méthoxy-4-méthyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one	40
1.4. Nitration de 4-allyl-2-méthoxyphénol	41
2. Réactions de cycloaddition de 4-allyl-2-méthoxyphénol et la <i>N</i> -aryl <i>C</i> -éthoxycarbonyl nitrilimines.....	42
3. Réactions de cycloaddition de 4-allyl-2-méthoxyphénol avec des sydnone.....	44
3.1. Préparation des sydnone.....	45
3.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcène	46
3.3. Réaction de cycloaddition de 4-allyl-2-méthoxyphénol avec des sydnone	47

Chapitre III : Elaboration de dérivés pyrazoliques à partir des composés carboxamides α,β -insaturés

49

I. Introduction

51

II. Rappels bibliographiques

54

1. Synthèse des amides	54
1.1. Méthodes classiques d'activation de la fonction acide	55
1.2. Synthèses des amides en présence d'un catalyseur palladié.....	56
1.3. Synthèse des amides catalysée par un catalyseur métallique.....	57
1.4. Synthèse des hétérocycles à partir des amides.....	58

III. Synthèse de nouvelles structures moléculaires à fonction amide

59

1. Synthèses des carboxamides.....	59
1.1. À partir de l'acide salicylique	59
1.2. À partir de l'acide cinnamique.....	61
2. Synthèse des pyrazoles à partir des cinnamides	62

IV. Etudes pharmacologiques

66

1. Matériel et méthodes	66
1.1. Prélèvements humains (Patients)	66
1.2. Traitement du tissu humain	67
1.3. Culture des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires	68
1.4. Cultures des cellules endothéliales	68
2. Résultats et discussion	69
2.1. Tests des molécules synthétisées et résultats biologiques	69
2.2. Effet de certains nouveaux dérivés de cinnamamide et 2-hydroxy- <i>N</i> -arylbenzamide sur CML-PA prolifération	73

PARTIE II :

SYNTHÈSE DES DERIVES PYRAZOLOPYRIDINIQUES 77

Chapitre I : Synthèses des dérivés pyrazolopyridiniques 79

I. Introduction 81

II. Rappels bibliographiques sur les pyrazolopyridines 82

1. Synthèse des pyrazolopyridines à partir du pyrazole 83
2. Synthèse des pyrazolopyridines à partir du pyridine 86
3. Autres méthodes de synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines 89

III. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones à partir de la pyrazolone 91

1. Introduction à la synthèse des dérivés 4,6-substitué-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-one 91
2. Préparation des dérivés pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones 93
 - 2.1. Synthèse à partir de la pyrazolone 93
 - 2.2. Mise au point de la réaction de cyclisation 96

IV. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridine à partir de 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole 98

1. Introduction 98
2. Synthèse des phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines trisubstitués à partir du substrat 98
 - 2.1. Réaction de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole dans les alcools 98
 - 2.2. Mise au point de la synthèse de la 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 99
 - 2.2.1. Utilisation d'une catalyse acide dans le *n*-BuOH 103
 - 2.2.2. Réaction de l'aminopyrazole dans l'acide acétique 104
 - 2.2.3. Réaction dans un solvant apolaire avec la γ -pyrone 105
 - 2.2.4. Réaction de l'aminopyrazole et la γ -pyrone sous activation micro-ondes (MO) et en tube scellé (TS) 106

V. Synthèse des dérivés potentiellement actifs à partir de la 3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 108

1. Rappels bibliographiques sur les réactions de couplage catalysées par le Palladium ... 108
 - 1.1. Couplage croisé C-C de Suzuki-Miyaura 109
 - 1.2. Réaction de couplage palladié sous activation micro-onde 111

Chapitre II : Etudes pharmacologiques 117

I. Introduction..... 119

II. Les maladies neurodégénératives..... 120

1. La maladie d'Alzheimer 120
2. La maladie de Parkinson..... 121
3. La maladie de Huntington 121
4. La sclérose latérale amyotrophique (SLA)..... 122

III. Etude biologique 123

1. Méthodes biologiques..... 123
 - 1.1. Culture cellulaire et traitements 123
 - 1.2. Evaluation de la viabilité cellulaire par dosage MTT 124
 - 1.3. Isolement de protéines et Western Blot 124
 - 1.3.1. Technique de Western Blot..... 124
 - 1.3.2. Isolement de protéines et Western Blot 125
 - 1.4. Analyse statistique 125
2. Etude de viabilité cellulaire 126
3. Analyse protéique 130

PARTIE III.

SYNTHÈSE DES NOYAUX DIHYDROPYRIDINE, FURO[2,3-c]PYRAZOLIQUE ET PYRROLO[3,4-c]PYRAZOLIQUE 139

Chapitre I : Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridine substitués par le squelette pyrazolique..... 141

I. Introduction..... 143

II. Rappels bibliographiques 144

1. Réactivité des 1,4-dihydropyridines 146
2. Oxydation du noyau aromatique des dérivés de 1,4-dihydropyridine..... 152

III. Synthèse de nouveaux composés 1,4-dihydropyridines..... 154

1. Synthèse de dicéto-*N*-phénylpyrazole 154
2. Synthèse des (2,6-diméthyl-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthanone) 155

Chapitre II : Elaboration des hétérocycles 1,3-disubstitué-1H-furo[2,3-c]pyrazol-4-ol et 1-phényl-3-substitué-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione.....	161
I. Introduction.....	163
II. Rappel bibliographique	164
1. Les acides tétroniques naturels et leurs propriétés	164
2. Réactivité d'acide tétronique	166
2.1. Voies de synthèse des acides tétroniques	166
2.1.1. Condensation de Dieckmann	166
2.1.2. Autres méthodologies de synthèse	169
2.2. Réactivité d'acide tétronique	169
3. Réactivité de 1H-furane-2,5-dione	172
III. Synthèse des hétérocycles 1,3-disubstitué-1H-furo[2,3-c]pyrazol-4-ol et 1-phényl-3-substitué-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione	173
1. Synthèse des dérivés de 1H-furo[2,3-c]pyrazol-4-ol	173
2. Synthèse des dérivés de 1-phényl-3-aryl-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione ...	177
CONCLUSION GENERALE.....	183
Références Bibliographiques	187
PARTIE EXPERIMENTALE.....	197

Abréviations

6-OHDA: 6-Hydroxydopamine	MPP⁺: Ion 1-Methyl-4-Phenylpyridinium
AIF: Apoptosis Inducing Factor	MTT: Bromure de 3-(4,5-dimethyl-Thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl Tetrazolium.
AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens	NADH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
APAF-1: Apoptotic Peptidase Activating Factor-1	NBS: N-Bromosuccinimide
APTS: Acide para-toluène sulfonique	NIS: N-Iodosuccinimide
ATP: Adénosine-Triphosphate	NMDA: Acide N-méthyl-D-aspartique
Bcl-2: B-Cell Lymphoma 2	OCT: Ornithyl-carbamyl-transférase
Bcl-XL: B-Cell Lymphoma-Extra Large	PA-SMC: cellules musculaires lisses d'artère pulmonaire
BINAP: 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-bi-naphthyl)	PBS: tampon phosphate salin ou phosphate buffered saline
BrdU: Bromo-désoxyuridine	PDE4: Phosphodiesterase type 4
CAN: Nitrate de Cérium et d'aluminium	ROS: Reactive Oxygen Species ou Espèces Réactives de L'oxygène
CML: Cellules musculaires lisses	RVP: Résistances Vasculaires Pulmonaires
COX-2: Cyclo-Oxygénase-2	SH-SY5Y: Cellules de Neuroblastome Humain
DA: Dopamine	SLA: Sclérose Latérale Amyotrophique
DBH: Dibromo-diméthylhydantoïne	SN: Substance Noire
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ene	SOD: Superoxyde Dismutase
DHPs: Dihydropyridines	SVF: Sérum de veau fœtal
DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium	TBAF: Fluorure de <i>tétra-n</i> -butylammonium
DMF: Le N, N-Diméthylformamide	TBHP: Hydroperoxyde De Tert-Butyle
DMSO: Diméthylsulfoxyde	TBHQ: Tert-Butylhydroquinone
EORS: Espèces Oxygénées Réactives	TCG: Tétrachloro- <i>p</i> -benzoquinone
Fas-L: Acide Gras Synthase Ligand	TEA: Triéthylamine
GBA: Glucocérébrosidase	TNF-A: Tumor Necrosis Factor-Alpha
GSK-3: Glycogen Synthase Kinase-3	TRAIL: Tumor-Necrosis-Factor Related Apoptosis Inducing Ligand
IgG: Immunoglobuline G	UCH-L1: Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1.
LCR: Liquide Céphalo-Rachidien	UPS: Ubiquitine-Protéasome
LRRK-2: Leucine Répétition Kinase 2	
MAO: Monoamine Oxidase	
MCM-41-SO₃H: Mobil Composition of Matter No. 41 anchored sulfonic acid	
MCRs: Les réactions multicomposants	
MOMP: Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization.	
MP: Maladie de Parkinson	

INTRODUCTION GENERALE

Les molécules, contenant un ou plusieurs atomes d'azote, forment une classe de composés hétérocycliques très importante dans la synthèse organique, du fait de leur réactivité et de leur présence dans de nombreuses molécules d'origine naturelle, humaine ou végétale. Ces hétérocycles azotés jouent un rôle primordiale dans divers domaines scientifiques, qu'ils soient chimiques, biologiques ou pharmacologiques.

Les hétérocycles azotés sont la source privilégiée de nombreux sujets de travaux de recherche. Ainsi, différentes méthodes ont été mises au point pour accéder à ces composés hétérocycliques possédant des noyaux azotés, comme les pyrazoles, les pyrazolo-pyridines et les dihydro-pyridines. Ces derniers ont fait l'objet de travaux de recherches approfondies dans notre laboratoire.

Ce mémoire est structuré en trois parties :

La première partie est divisée en trois chapitres: le premier chapitre de cette partie fait l'objet d'une étude bibliographique portant sur les modes de synthèse et de fonctionnalisation du noyau pyrazolique.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse des composés pyrazoliques, par des réactions de cycloaddition, à partir de 4-allyl-méthoxyphénol (schéma 1).

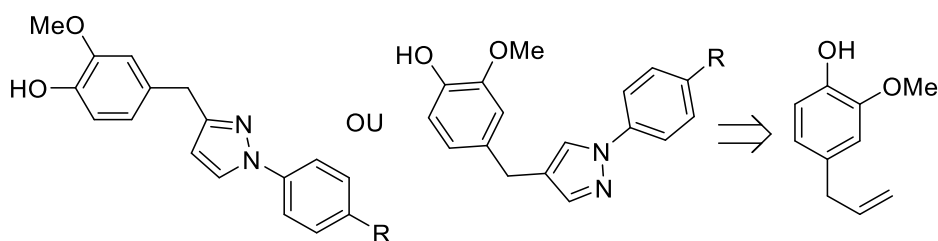


Schéma 1

Le troisième chapitre, après un bref rappel bibliographique sur la synthèse des amides, traite les différentes tentatives d'élaboration des hétérocycles pyrazoliques à partir des carboxamides α , β -insaturés (schéma 2).

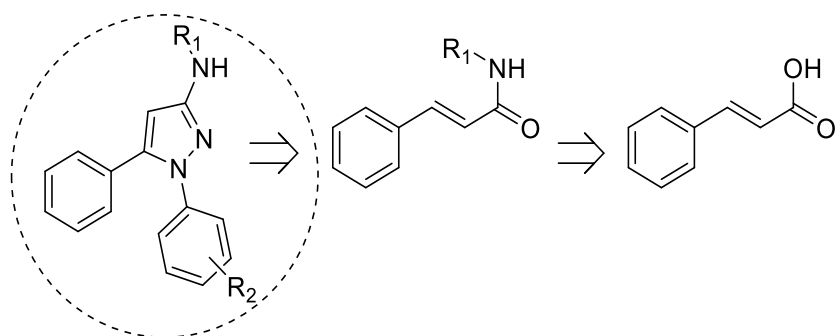


Schéma 2

La deuxième partie est divisée en deux chapitres. Le premier chapitre de cette partie présente la synthèse des dérivés de pyrazolopyridines et leur mise en jeu dans les réactions de couplage Suzuki (schéma 3).

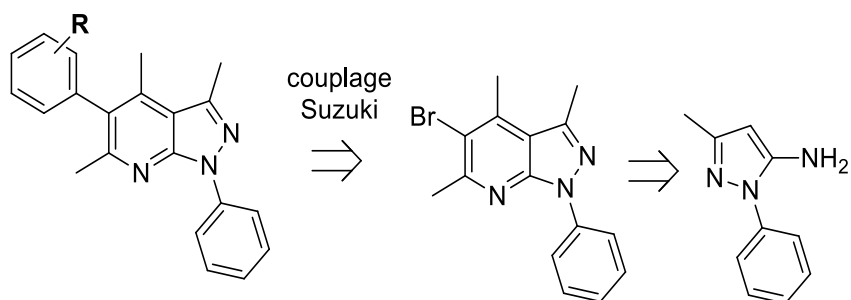


Schéma 3

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude biologique de ces composés hétérocycliques à base de dérivés de pyrazolopyridine, qui peuvent avoir un rôle dans la neuroprotection dopaminergique *via* les voies anti-apoptotiques. Ce chapitre inclut également un bref rappel général sur la maladie de Parkinson, ainsi que quelques notions sur les troubles neuro-dégénératifs.

Finalement, **la dernière partie** de ce mémoire est structurée en deux chapitres. Le premier est dédié à des rappels bibliographiques sur les dérivés dihydropyridines ainsi que les différents essais de la synthèse des 1,4-dihydropyridines à partir de dicéto-*N*-phényl-pyrazole (schéma 4).

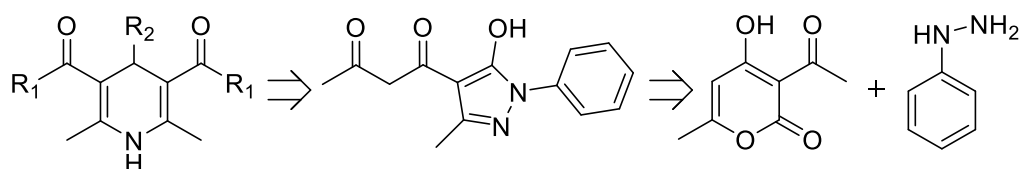


Schéma 4

Alors que le second chapitre, de cette troisième partie, concerne les réactions multicomposants à quatre composés (4CR) à partir du furan-2,4-dione et furan-3,5-dione (schéma 5).

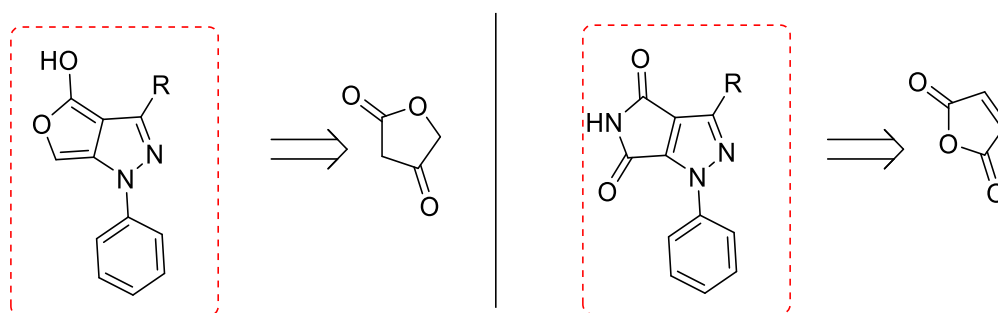


Schéma 5

PARTIE I.
SYNTHESE DES DERIVES PYRAZOLIQUES

Chapitre I.
Rappels bibliographiques sur les dérivés
pyrazoliques

I. Introduction

Les dérivés pyrazoliques jouent un rôle important dans la chimie médicinale. En effet, plusieurs classes de médicaments portant le fragment pyrazolique ont été utilisées en chimie thérapeutique, en tant qu'antioxydants,¹ anti-inflammatoires,² antimicrobiens,³ analgésiques,⁴ antituberculeux⁵ et agents antifongiques⁶ (Figure 1).

Ainsi, la phénylbutazone, comme c'est indiqué dans la figure 1, est utilisée pour le traitement des formes complexes de l'arthrite. Par contre, la *Métamizole* est connue en tant qu'analgésique. Les composés pyrazoliques sont présents aussi dans le domaine de l'agriculture comme herbicides⁷ ou agents insecticides⁸ (Figure 1).

D'après la littérature, les pyrazoles fluorés sont très utilisés dans la synthèse des principes actifs et des produits agrochimiques.⁹ Par exemple le *Célécoxib*, 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzène-sulfamide, ayant comme structure de base le noyau pyrazolique portant le groupement pharmacophore benzènesulfamide. Ce dernier qui appartient à la classe des médicaments appelés les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et plus spécifiquement au groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) (Figure 1).¹⁰

¹ Pasin, J. S. M.; Ferreria, A. P. O.; Saraiva, A. L. L.; Ratzlaff, V.; Andrighetto, R.; Machado, P.; Marchesam, S.; Zanette, R. A.; Martins, M. A. P. *Braz J Med Biol Res.* **2010**, *43*, 1193.

² Abdellatif, K. R. A.; Moawad, A.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5015.

³ Chandrakantha, B.; Isloor, A. M.; Peethamber, S. K.; Shetty, P. *Der Pharma Chemica* **2012**, *4*, 1723.

⁴ Sahu, S. K.; Banerjee, M.; Samantray, A.; Behera, C.; Azam, M. A. *Trop. J. Pharm. Res.* **2008**, *7*, 961.

⁵ Kini, S. G.; Bhat, A. R.; Bryant, B.; Williamson, J. S.; Dayan, F. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *41*, 1.

⁶ Priyadarsini, P.; Ujwala, B.; Venkata Rao, C.; Madhava Rao, V. *Der Pharmacia letter* **2012**, *4*: 1123.

⁷ Jamwal, A.; Javed, A.; Bhardwaj, V. *J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, *3*, 114.

⁸ Silver, K. S.; Soderlund, D. M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2005**, *81*, 136.

⁹ Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.

¹⁰ (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. M.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347. (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Chem. Heterocyclic Compounds*, Blackwell Sci., Oxford, Mir, Moscow, **2004**.

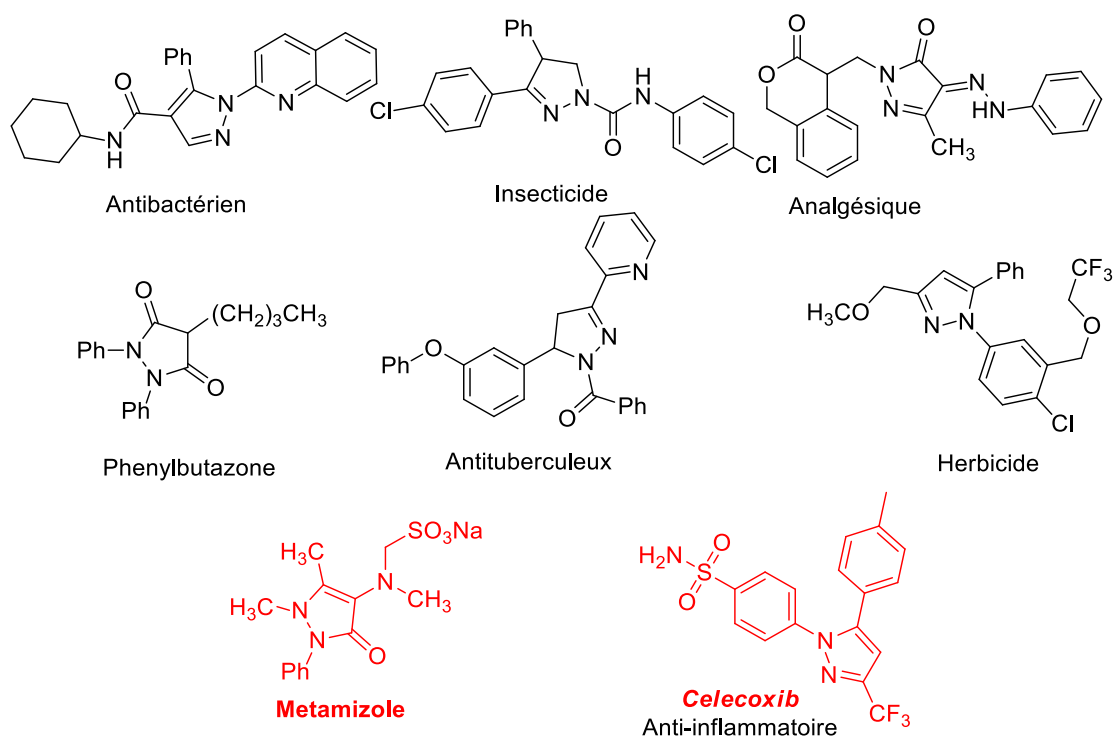


Figure 1 : Représentation des composés à structure de base pyrazolique

Plusieurs travaux ont été consacrés à la synthèse du noyau pyrazole vu son application étendue aux différents domaines scientifiques. La méthode la plus utilisée pour obtenir les squelettes pyrazoliques substitués consiste en une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée jouant le rôle d'un nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en position 1 et en position 3 comme le dérivé 1,3-dicarbonylé ou la cétone α, β -insaturée (Schéma 6).¹¹

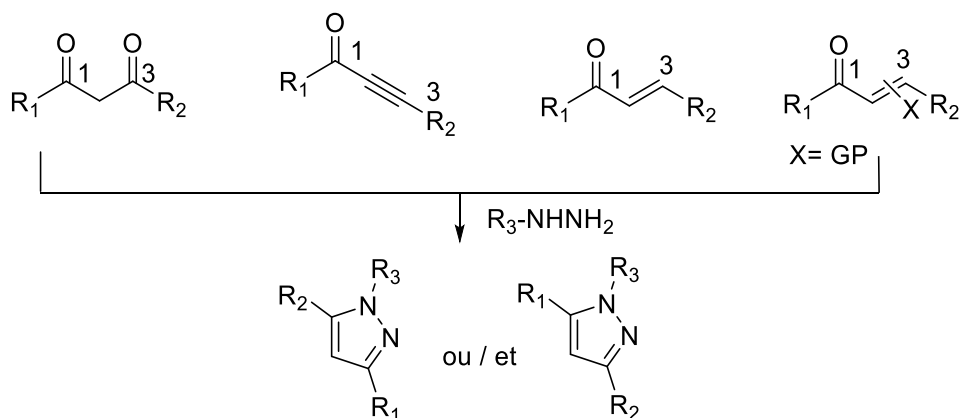
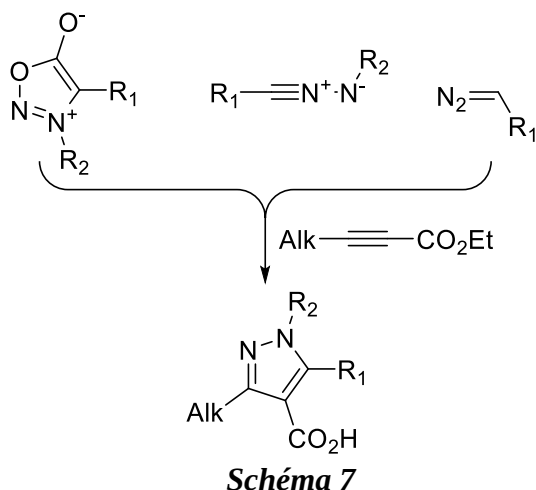


Schéma 6

¹¹ a) Hsieh, M. T.; Lin, H. C.; Kuo, S. C. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5880; b) Knorr, *Chem. Ber.*, **1883**, 16, 2597.

D'autres méthodes permettant l'accès au noyau pyrazole font appel à des réactions de cycloaddition [3+2] entre un alcyne (ou oléfine) et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, les sydnones ou encore les nitrilimines (Schéma 7).



II. Rappels bibliographiques sur les pyrazoles

Les composés pyrazoliques appartiennent à la classe des composés hétérocycliques diazoles caractérisée par une structure cyclique à 5 chaînons. Ils sont classés comme des alcaloïdes, même s'ils sont rares dans la nature.

1. Synthèse des pyrazoles à partir des cétones α , β -insaturées

Les réactions des hydrazines avec des cétones α , β -insaturées ont produit également des dérivés pyrazoliques. Par exemple, Meng-Yue Zhao et *al.*¹² ont synthétisé de nouveaux dérivés 4,5-dihydro-1*H*-pyrazolothiazole présentant une activité anticancéreuse.

Pour synthétiser ces derniers, les auteurs ont fait réagir, dans une première étape, le thiophène-2-carbaldéhyde avec une cétone, pour obtenir un dérivé avec un groupement carbonyle α , β -insaturé.

¹² Zhao, M. Y.; Yin, Y.; Yu, X. W.; Sangani, C. B.; Wang, S. F.; Lu, A. M.; Yang, L. F.; Lv, P. C.; Jiang, M. G.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 46.

Dans une deuxième étape, cette dernière réagit avec le thio-semicarbazide conduisant au composé 5-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole carbothioamide. Par la suite, l'addition de la 2-bromoacétophenone conduit au dérivé 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole thiazole (Schéma 8).

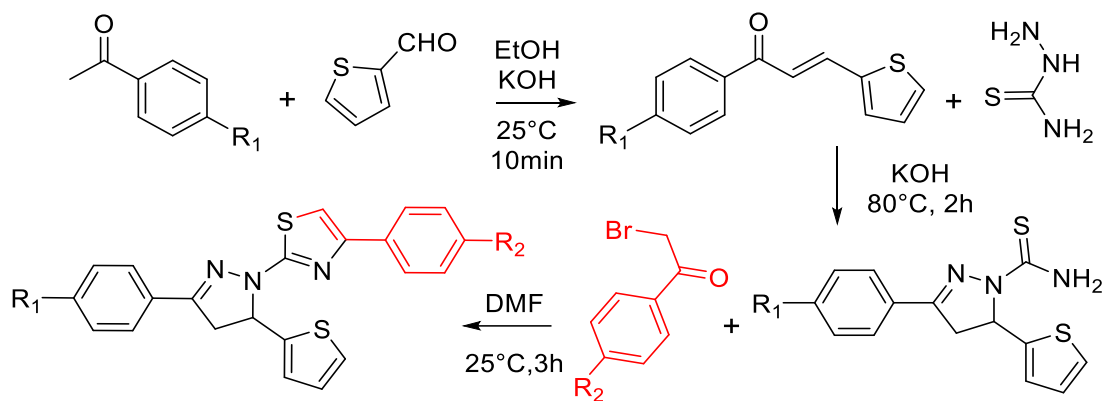


Schéma 8

D'autre part, la préparation de pyrazoles peut se faire à partir des composés α , β -insaturés tels que les chalcones qui subissent, préalablement, une réaction d'oxydation par le peroxyde d'hydrogène pour donner les époxydes. L'addition de l'hydrazine hydratée produit la pyrazoline qui est un intermédiaire instable. La déshydratation de ce dernier conduit à un pyrazole disubstitué en position 3 et 5 (Schéma 9).¹³

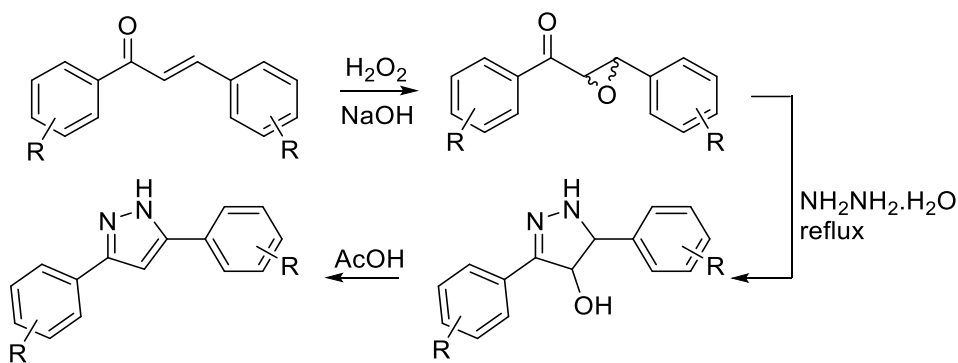


Schéma 9

¹³ Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1135.

Dans la littérature, des travaux réalisés par l'équipe de recherche Silva et al.¹⁴ ont indiqué que le traitement des chalcones avec le diazométhane suivi d'une oxydation du produit intermédiaire résultant : la pyrazoline, par la chloranile (Tétra-Chloro-*p*-benzoQuinone : TCQ)¹⁵ dans le toluène à reflux, conduit au pyrazole déshydrogéné substitué en position 3 et 4 (Schéma 10).

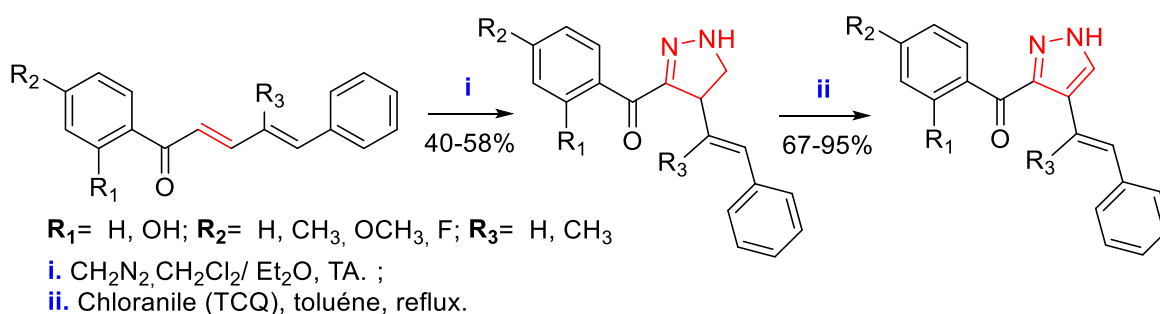


Schéma 10

Récemment, un groupe de chercheurs a synthétisé des composés possédant un noyau pyrazolique et présentant une activité anti-inflammatoire, à partir des chalcones et du chlorhydrate de la phénylhydrazine avec de bons rendements, sans utiliser de réaction d'oxydation (Schéma 11).¹⁶

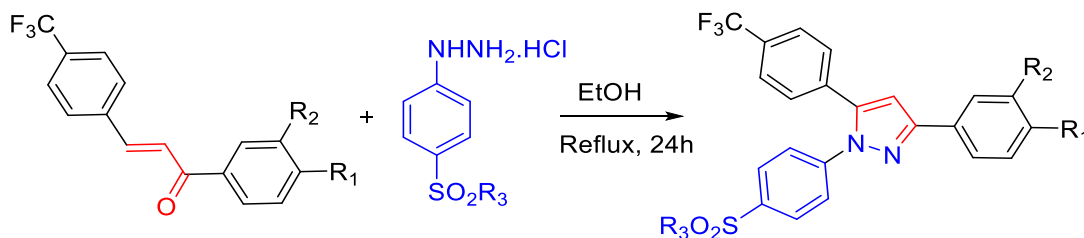


Schéma 11

De même les réactions entre les dérivés 1,3-diarylprop-2-yn-1-one, qui sont des propargyles cétones et des hydrazines substitués par un groupement méthyle ou aryle donnent des isomères pyrazoliques (Schéma 12).¹⁷ La régiosélectivité de cette réaction dépend de la substitution de l'hydrazine.

¹⁴ Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Levai, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2593.

¹⁵ Kone, A.; Dieng, M. M.; Fall, M.; Aaron, J. J. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1993**, 102, 517.

¹⁶ Abdellatif, K. R. A.; Elshemy, H. A. H.; Azoz, A. A. *Bioorganic Chem.* **2015**, 63, 13.

¹⁷ Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 1135.

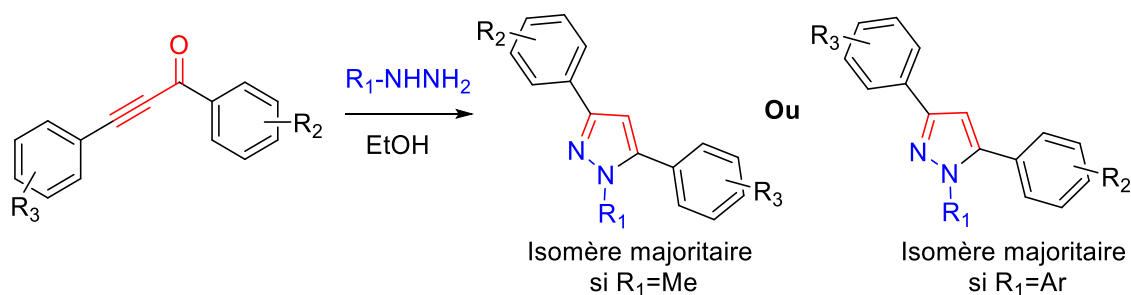


Schéma 12

Comme nous l'avons décrit précédemment, les molécules de pyrazoles fluorées sont très importantes en chimie thérapeutique. Plusieurs méthodes de synthèse ont été mises en œuvre telle que : la préparation du 5-fluoropyrazole à partir du 3-méthoxy-2-trifluorométhylacrylate de méthyle.¹⁸

La condensation de l'ester (I) en présence de l'aryle hydrazine ou (Hét)arylhydrazine peut donner la formation du 3-(Hét)arylhydrazino-2-trifluorométhylacrylate de méthyle (II) par une simple substitution du groupement méthoxy (Schéma 13). La cyclisation a lieu dans des conditions basiques, fournissant l'ester 1-(Hét)aryl-5-fluoro-1H-pyrazole-4-carboxylate de méthyle (III).

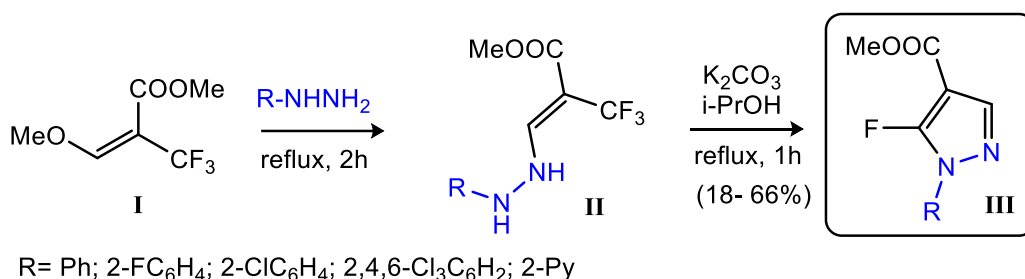


Schéma 13

La condensation de l'intermédiaire fluoro-amino-acroléine avec l'hydrazine conduit directement à la formation de 4-fluoropyrazole, donnant ainsi un autre moyen rapide pour convertir le 2-fluoromalonaldéhyde, qui est la forme tautomérique de (Z)-2-fluoro-3-hydroxyacrylaldéhyde, en noyau pyrazolique. Il est à noter que dans des conditions acides la réaction se déroule sous contrôle cinétique, aboutissant au 4-fluoropyrazole en seulement deux étapes et avec un rendement de 77% (Schéma 14).¹⁹

¹⁸ Volle, J. N.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 823.

¹⁹ Lipunova, G. N.; Nosova, E. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *J. Fluor. Chem.* **2015**, 175, 84.

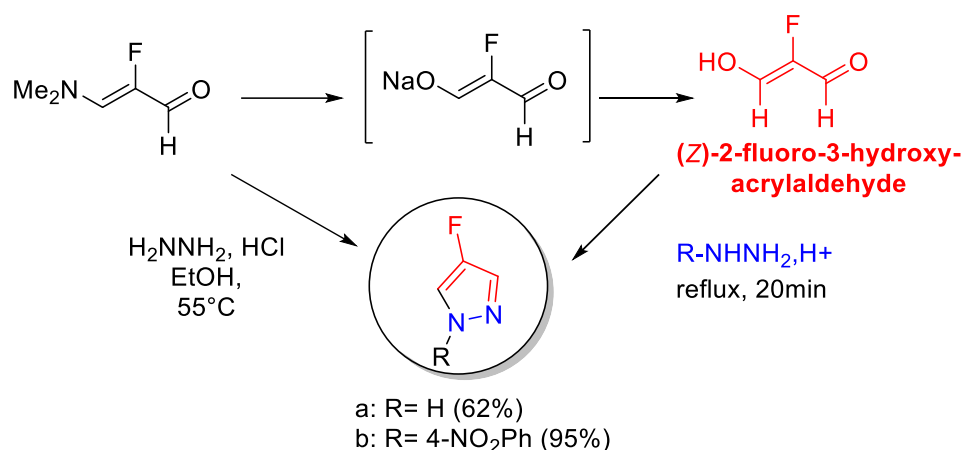


Schéma 14

2. Synthèse des pyrazoles à partir des 1,3-dicétones

De nombreuses voies de synthèse ont été signalées pour la préparation des dérivés pyrazoliques à partir de composés 1,3-dicarbonylés. La synthèse des pyrazoles disubstitués en une seule étape a été obtenue par l'utilisation des énolates, les chlorures d'acides et l'hydrazine. L'étape clé est la formation de l'intermédiaire réactionnel le 1,3-dicarbonylé (**A**) (Schéma 15).²⁰

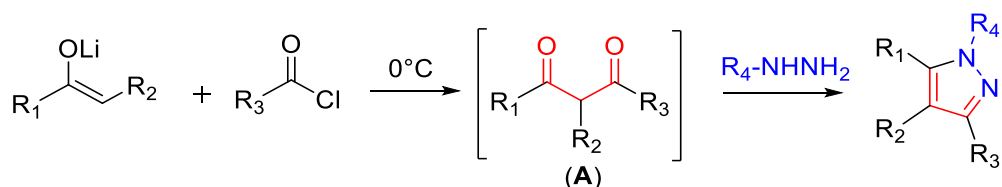


Schéma 15

Wang et *al.*,²¹ ont développé une nouvelle méthode pour la synthèse des dérivés pyrazoliques 1,3,5-trisubstitués à partir des β-céto-esters (Schéma 16). La première réaction donne des aryl-pyrazolones (**I**) qui, traités par PBr₃, conduisent aux 5-bromopyrazoles.

Ces derniers subissent une réaction de couplage-croisé, catalysée par le palladium en présence des acides aryl-boroniques pour obtenir des pyrazoles 1,3,5-trisubstitués (**II**).

²⁰ Heller, S. T.; Natarajan, S. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2675.

²¹ Wang, X.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4713.

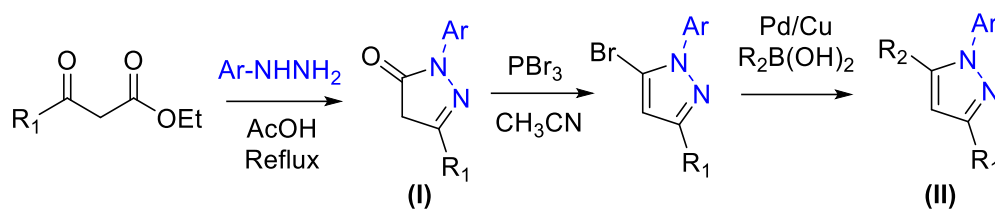


Schéma 16

La cyclo-condensation de 2-fluoro-1,3-dicétones avec le phénylhydrazine permet d'obtenir une série de composés 4-fluoropyrazoles avec des rendements aux alentours de 74% (Schéma 17).²² Un seul régio-isomère de pyrazole a été obtenu à partir du 2-fluoro-1,3-dicétones. La préparation du composé 4-fluoro-3,5-bis(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazole a été réalisée grâce à une réaction de condensation entre le dérivé hepta-fluoro-acétylacétone et l'hydrate d'hydrazine avec un rendement de 77%.²³

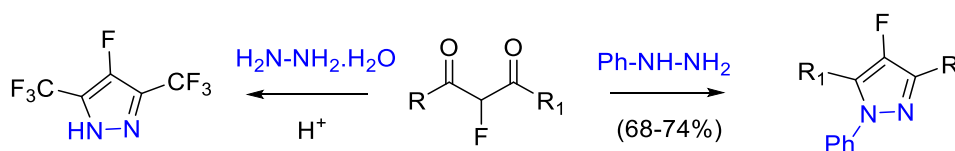


Schéma 17

3. Synthèse des pyrazoles par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

Les réactions de cycloaddition sont des réactions mettant en jeu deux entités réactionnelles. Au cours de la réaction, les deux entités vont s'interagir pour former un cycle. Les réactions 1,3-dipolaires sont aussi des réactions de cycloadditions. Elles font intervenir des dipôles possédant quatre électrons π repartis sur trois atomes voisins.

Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1 et 3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de « réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires ».

²² Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118*, 135.

²³ Maspero, A.; Giovenzana, G. B.; Monticelli, D.; Tagliapietra, S.; Palmisano, G.; Penoni, A. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *139*, 53.

Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons.²⁴ Elles sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres, les β -lactames, les aminoacides, les alcaloïdes et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et herbicide).

3.1. Principe des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme la voie d'accès, la plus directe et efficace, aux hétérocycles à cinq chaînons. C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile qui est le plus souvent un alcène. Le premier dipôle, l'ester diazo-acétique, fût découvert en 1883 par Curtius.²⁵

Cinq années plus tard, Buchner décrit les premières réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires, en étudiant la réactivité de l'ester diazo-acétique avec plusieurs alcènes et des esters α , β -insaturés.²⁶ Depuis, de nombreux dipôles ont été identifiés et ont trouvé une application générale en synthèse, notamment grâce aux travaux de Huisgen.²⁷

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés x-y-z, représentés par des structures zwitterioniques (Schéma 18), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires ou cycloaddition [3+2], sur un partenaire possédant une insaturation appelée dipolarophile.

Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile (Schéma 18).

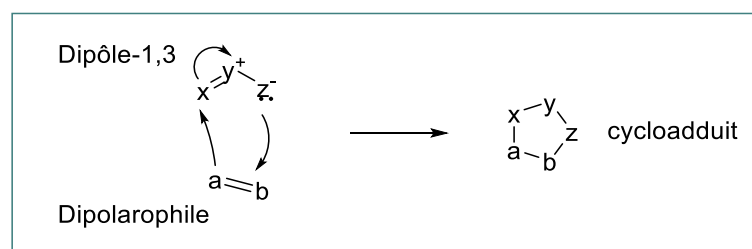


Schéma 18

²⁴ Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 123.

²⁵ Curtius, T.; *Chem. Ber.* **1883**, 16, 2230.

²⁶ Buchner, E. *Chem. Ber.* **1888**, 21, 2637.

²⁷ Padwa, A.; Pearson, W. H. *The Chem. Hetero.Compunds*, Wiley, **2002**, 59, 539.

3.2. Réaction des cycloadditions 1,3-dipolaires des composés diazo

3.2.1. Le diazométhane

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, entre un alcyne et un composé de type diazo, a été utilisée pour la première fois par Pechmann, inventeur du diazométhane, en 1898.²⁸ Cette réaction conduit initialement à la formation de l'intermédiaire 3-*H*-pyrazole, qui subit ensuite une réaction de réarrangement sigmatropique [1,3] pour conduire aux 1*H*-pyrazoles correspondants (Schéma 19).

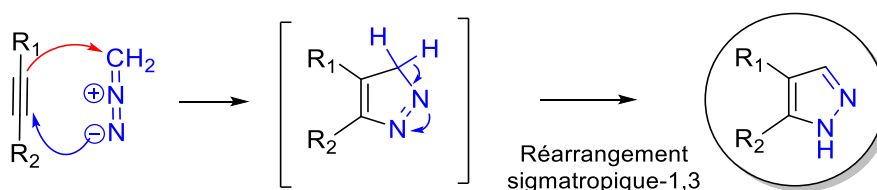


Schéma 19

3.2.2. Les composés diazo-carbonylés

Les composés électro-déficients de type diazo-carbonylés sont moins réactifs que le diazométhane, mais ils ont l'avantage de présenter une plus grande stabilité, même à haute température, pouvant ainsi être utilisés sans précaution particulière.

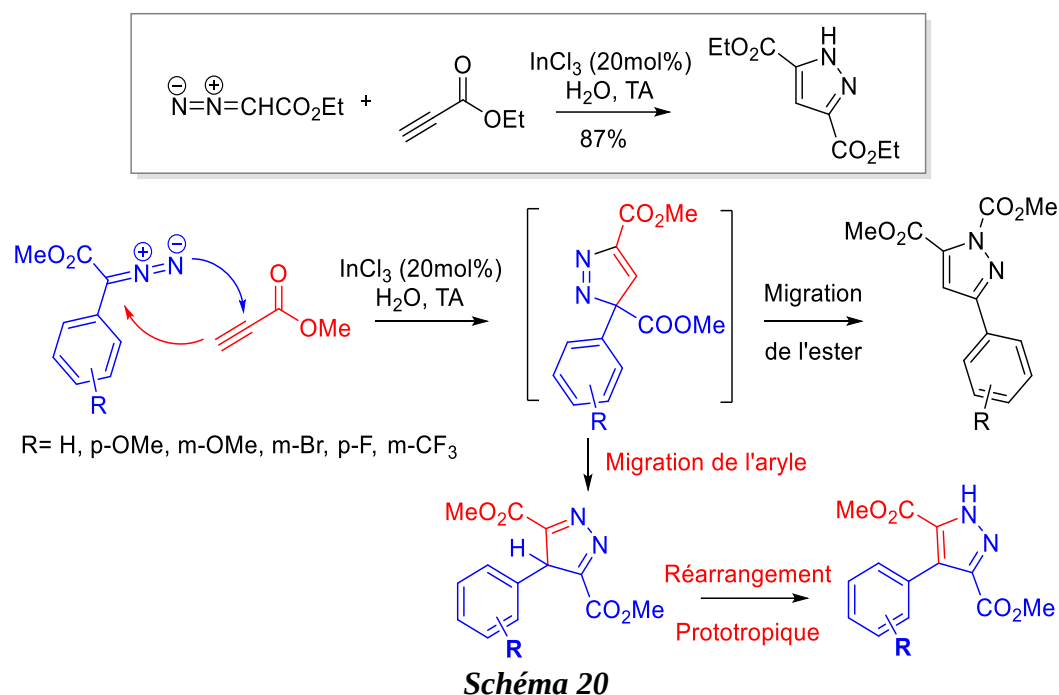
Ces composés, notamment l' α -diazocétate d'éthyle, les α -diazocétates d'aryle, ainsi que des diazocétates cycliques, ont été utilisés pour la première fois en 2004 dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le chlorure d'indium(III) dans l'eau.²⁹

Dans les mêmes conditions, la réaction de divers α -diazocétates d'aryle sur le propionate de méthyle a conduit à la formation de deux régioisomères. Après la cyclisation, le composé minoritaire est obtenu par migration du groupement ester sur l'atome d'azote voisin (Schéma 20).

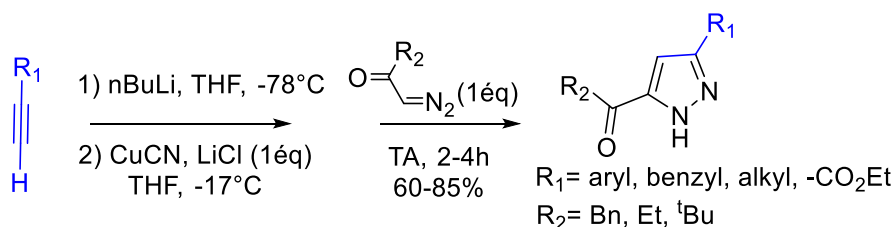
Le composé majoritaire serait, quant à lui, obtenu par une migration du groupement aryle sur l'atome de carbone adjacent (intermédiaire), suivie d'un réarrangement prototropique (Schémas 20).

²⁸ Pechmann, H. V. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2950.

²⁹ Jiang, N.; Li, C-J. *Chem. Commun.* **2004**, 46, 3242.



Une autre approche développée par Qi et Ready³⁰ fait intervenir une réaction de cycloaddition de type Diels-Alder, à demande inverse d'électrons. Une activation de la réaction de cycloaddition par le cuivre, permet une meilleure réactivité des groupes fonctionnels (Schéma 21).



3.2.3. Les composés diazo-silylés

L'utilisation du triméthyl-silyldiazométhane dans les cycloadditions 1,3-dipolaires, a également été citée dans la littérature.

En 2007, le groupe de Gonzàles-Nogal³¹ a présenté la synthèse de silyl-pyrazoles et de stannyl-pyrazoles *via* une réaction de cycloaddition entre le triméthylsilyl-diazométhane et des silyl-acétylènes ou stannyl-acétylènes (Schéma 22).

³⁰ Qi, X.; Ready, J. M. *Angew. Chem. int. Ed.* **2007**, 46, 3242.

³¹ Gonzàlez-Nogal, A. M.; Calle, M.; Cuadrado, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224.

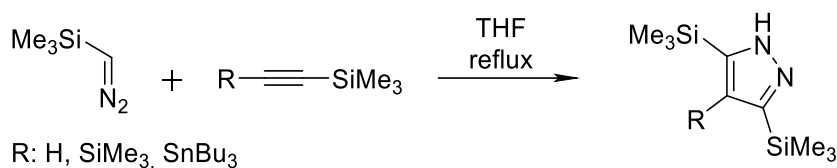


Schéma 22

Le triméthyl-silyldiazométhane peut également être préalablement fonctionnalisé. Ainsi, la réaction du bromure de diazo(triméthylsilyl)méthylmagnésium sur des aldéhydes ou des cétones, conduit aux 2-diazo-2-(triméthylsilyl)éthanol, qui peuvent être engagés dans une cycloaddition [3+2] avec l'acétylène carboxylate d'éthyle ou l'acétylène di-carboxylate de méthyle, pour conduire à la formation de 1H-pyrazoles di- ou trisubstitués (Schéma 23).³²

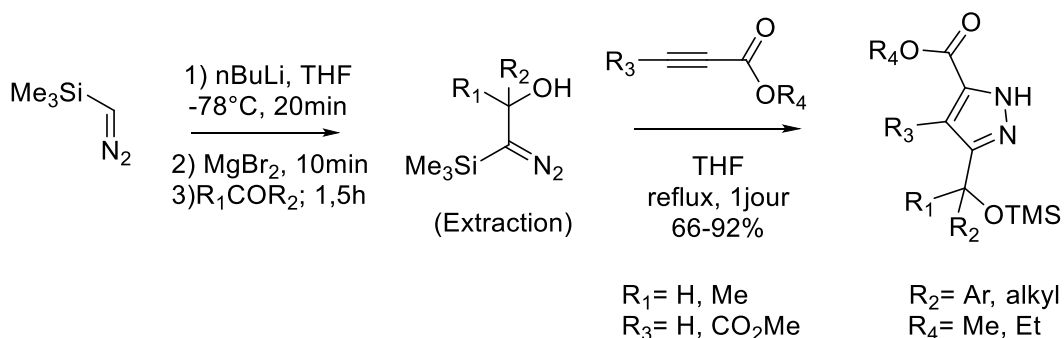


Schéma 23

3.3. Synthèse des pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones

Les sydnones présentent de nombreuses activités biologiques comme agents antibactériens,³³ antinéoplasiques³⁴ et anti-inflammatoires.³⁵ En synthèse organique, les sydnones sont essentiellement utilisés comme précurseurs du noyau pyrazole via les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.²⁷

³² Hari, Y.; Tsuchida, S.; Sone, R.; Aoyama, T. *Synthesis* **2007**, 21, 3371.

³³ Moustaffa, M. A.; Gineinah, M. M.; Bayoumi, W. A. H. *Arch. Pharmacol.* **2004**, 337, 427.

³⁴ Dunkley, C. S.; Thoman, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2899.

³⁵ Wagner, H.; Hill, J. B. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1337.

²⁷ Padwa, A.; Pearson, W. H. *the chem. Hetero. compounds. Wiley* **2002**, 59, 682

3.3.1. Rappels bibliographiques des sydnones

Les sydnones ont été découverts en 1935 par Earl et Mackney³⁶ en traitant les *N*-nitroso-*N*-phénylglycines avec de l'anhydride acétique. Ces auteurs leur donnèrent à tort une structure bicyclique neutre et le nom de « Sydnone » en rapport avec leur localisation : Sydney en Australie (Schéma 24).

Dans les années 1940, Backer, Ollis et Poole ont montré que les sydnones étaient en fait des dérivés monocycliques dipolaires à cinq chaînons.³⁷ De nombreuses formes mésomères peuvent être écrites, sachant que l'écriture généralement admise est celle représentée dans la figure 2.

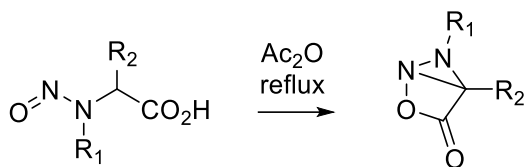


Schéma 24

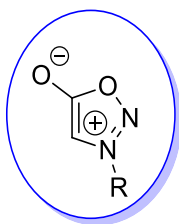


Figure 2

Les auteurs définissent les sydnones comme des composés méso-ioniques (contraction de méso-mérique et ionique) dont les charges positives et négatives sont délocalisables sur l'ensemble du cycle.

Aucune forme de résonance non chargée ne peut être écrite. Les composés méso-ioniques de référence sont les sydnones et les münchnones.³⁴

3.3.2. Synthèse des sydnones

Les sydnones sont généralement obtenus en trois étapes à partir d'une amine et du chloroacétate d'éthyle pour préparer les *N*-aminoacides.

Ceux-ci sont tout d'abord engagés dans une réaction de nitrosation, puis le composé obtenu, *N*-nitro-*N*-phénylglycine, subit une réaction de cyclisation en milieu

³⁶ Earl, J. C.; Mackney, A. W. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899.

³⁷ (a) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307. (b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *Nature* **1946**, 158, 703.

³⁴ Dunkley, C. S.; Thoman, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2899.

anhydride acétique et donne le composé sydnone, pour générer ce dernier avec d'excellents rendements (Schéma 25).³⁸

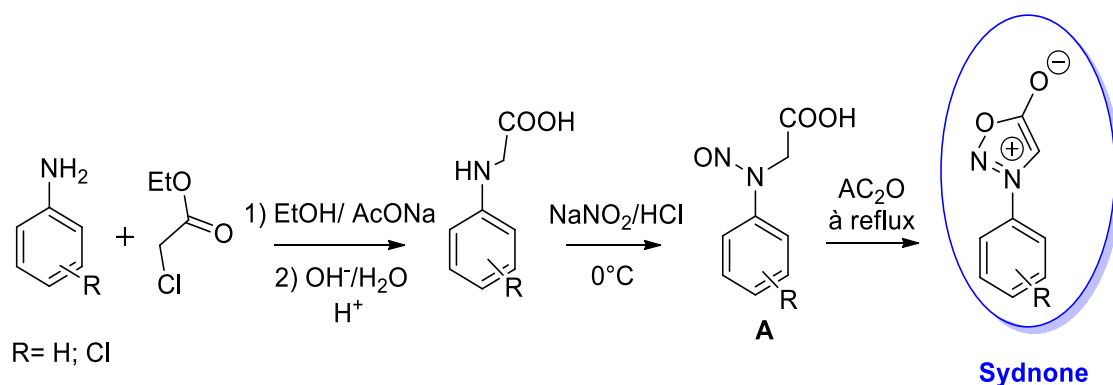


Schéma 25

Ces dernières années, l'équipe de D.L. Browne³⁹ a proposé un procédé monotope pour la synthèse de sydnones (Schéma 26). L'utilisation de dibromodiméthylhydantoïne (DBH) permet d'éviter l'isolement de l'intermédiaire toxique (A).

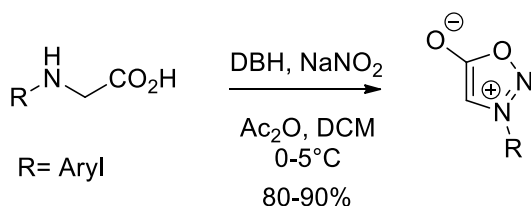


Schéma 26

Butkovic et al.⁴⁰ ont trouvé que le composé sydnone subit une réaction photochimique, suivie d'une décarboxylation, pour former des nitriles imines. Et à partir de ces derniers, ils ont synthétisé des 1,2-1*H*-benzodiazepines substitués en position 3 par une 1,7-électrocyclisation (Schéma 27).

³⁸ Patel, Y. M.; Patel, K. C. *J. Saudi Chem. Society* **2012**, 02, 5.

³⁹ Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 553.

⁴⁰ Butkovic, K.; Vuk, D.; Marinic, Z.; Penic, J.; Sindler-Kulyk, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9356.

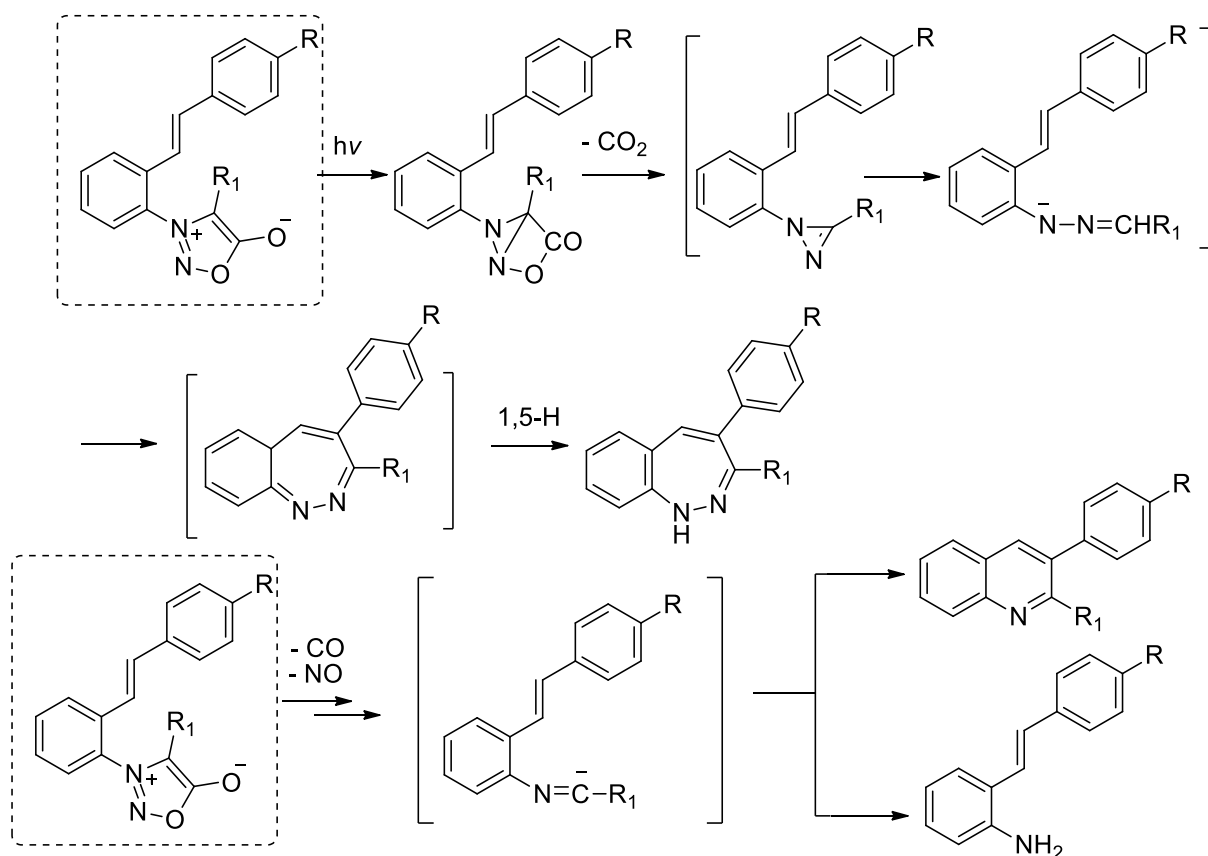


Schéma 27

3.3.3. Cycloadditions 1,3-dipolaires sur les alcynes

Les sydnones sont principalement utilisées dans des réactions de cycloaddition avec des dipolarophiles acétyléniques pour obtenir le cycle pyrazole. Une série de pyrazoles nommée « 1-aryl-3-(5-nitro-2-thienyl)-4-aryl pyrazoles », sont synthétisés par N. Satheesha Rai et *al.*⁴¹ (Schéma 28).

Ces composés contiennent, le noyau du pyrazole qui est l'un des composés actifs existant dans plusieurs médicaments, et aussi la présence du 5-nitrothiophène qui contribue à une activité biologique. C'est pour cela que ces molécules sont testées pour une activité antibactérienne et antifongique, et ils présentent une grande activité pour inhiber une variété de micro-organismes par rapport au standard.

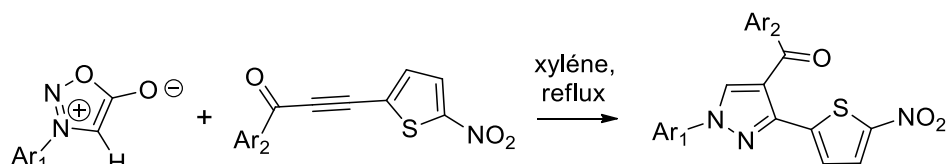


Schéma 28

⁴¹ Satheesha Rai, N.; Kalluraya, B.; Lingappa, B; Shenoy, S.; Puranic, V. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1715.

La cycloaddition de sydnones et vinylsilanes et vinylstannanes a été étudiée par Gonzalez-Nogal et *al.*⁴² Les vinylsilanes semblent être relativement non réactifs à la cycloaddition, la réaction est sensible à l'encombrement stérique. Toutefois, un mélange de pyrazoles et pyrazolines, est obtenu à reflux dans le toluène (Schéma 29).

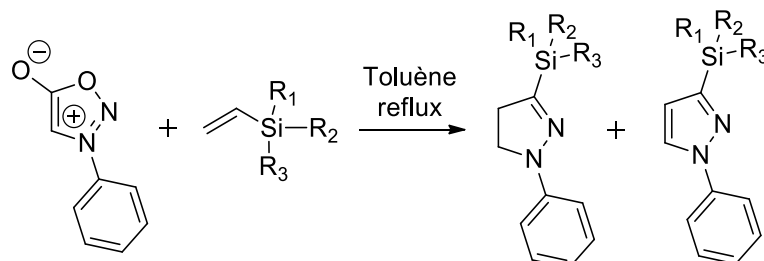


Schéma 29

En revanche, la cycloaddition du vinyl-stannane correspondant ne subit pas de rétro-cycloaddition, la réaction conduit à la fin à un ester de stannyle (Schéma 30).

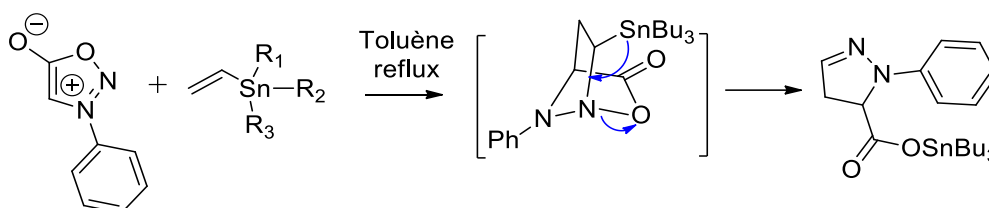


Schéma 30

3.4. Les nitrilimines

Les nitrilimines sont instables à température ambiante, elles peuvent néanmoins être générées *in situ* de diverses façons : par oxydation des aldéhydes des dérivés hydrazones, par thermolyse des tétrazoles substitués en position 2 et en position 5, ou encore par dégradation photochimique des sydnones. Cependant, la méthode la plus courante est la déhydrohalogénéation d'halohydrazones effectuée *in situ* par addition d'une base telle que la triéthylamine. Mises en présence de composés 1,3-

⁴² Gonzalez-Nogal, A. M.; Calle, M.; Cuadrado, P.; Valero, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224.

dicarbonylés, ou de certains composés insaturés, les nitrilimines conduisent à la formation de pyrazoles.⁴³

3.4.1. *N*-aryl *C*-éthoxycarbonylnitrilimines

Les nitrilimines sont des réactifs *vis-à-vis* des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les précurseurs de la *N*-aryl *C*-éthoxy-carbonyl-nitrilimine ont été préparés pour la première fois avec des faibles rendements, par Bowack et *al.*⁴⁴, en couplant des chlorures de diazonium et le chloroacétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium.

Huisgen et *al.*,⁴⁵ ont obtenu des rendements moyens en condensant des sels de diazonium avec le diazoacétate d'éthyle. Par contre, la méthode d'Hamilton est la meilleure méthode de synthèse des nitrilimines, en raison de sa simplicité et de son bon rendement.⁴⁶ Cette méthode consiste à condenser du chlorure du diazonium de l'aniline *para*-substitué avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium à température ambiante pour donner l'hydrazone (Schéma 31).

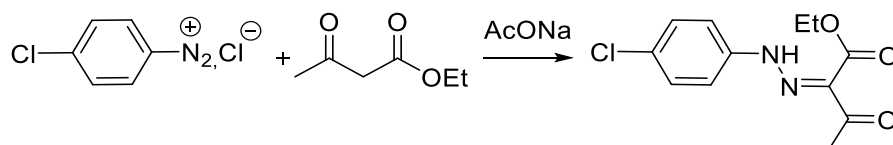


Schéma 31

De ce fait, le composé obtenu traité par le brome ou le chlore en milieu acide acétique, conduit à l'hydrazone α -halogénoglyoxylate d'éthyle précurseur de la *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonylnitrilimine (Schéma 32).

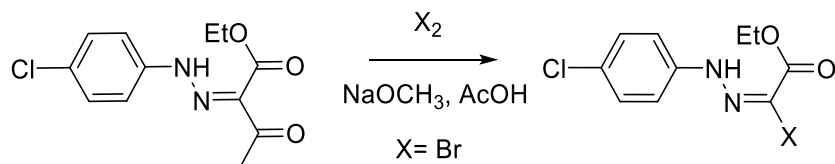


Schéma 32

⁴³ (a) Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Locatelli, E.; Ricci, A. *Syn. Lett.* **2009**, 2328. (b) Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943. (c) Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1341.

⁴⁴ Bowack, D. A.; Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1859.

⁴⁵ Huisgen, R.; Koch, H. *J. Ann. Chem.* **1955**, 591, 200.

⁴⁶ Sharp, B.; Hamilton, C. S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.

3.4.2. Synthèses des pyrazoles à partir des nitrilimines

En 2000, Ahabchane et *al.*,⁴⁷ ont mis au point de nouvelles voies de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant différents hétérocycles à cinq chaînons de type pyrazoline, isoxazoline, 1,2,3-triazole et 1,3,4-xadiazole, liés au dérivé benzimidazole.

En effet, les dipôles de type *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimine et phénylnitriloxyde réagissent exclusivement sur la double liaison exocyclique du composé 2-(allylthio)-1-(3-phényl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-benzo[d]imidazole **I**, pour conduire respectivement aux composés **II** et **III** (Schéma 33).

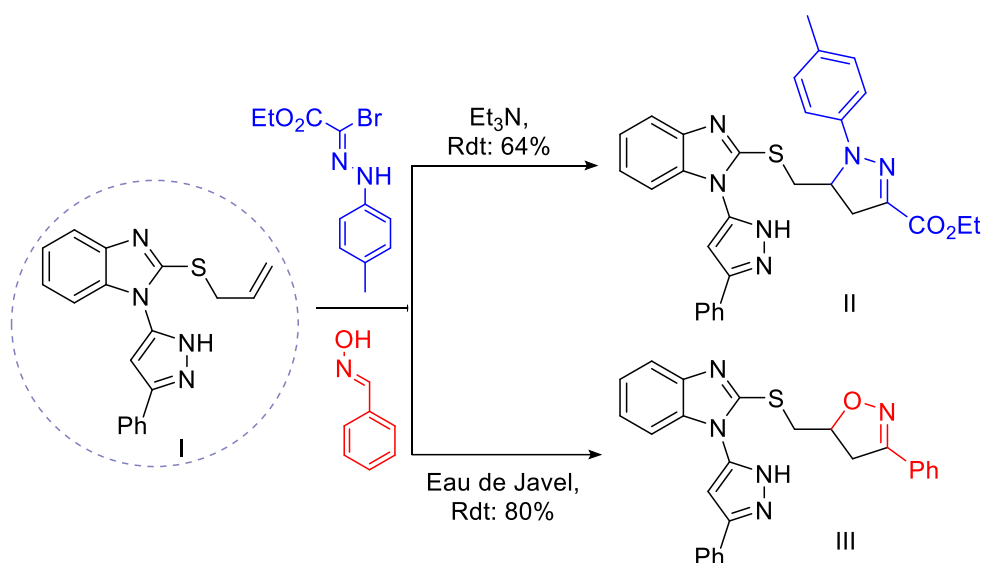


Schéma 33

L'addition du benzyl-azide sur la triple liaison du composé 1-(3-phényl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-benzo[d]imidazole conduit aux deux régioisomères A et B (Schéma 34).

⁴⁷ Ahabchane, N. H.; Essassi, E. M.; Lopez, L.; Bellan, J.; Lamandé, L.C. *R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie / Chemistry* **2000**, *3*, 313.

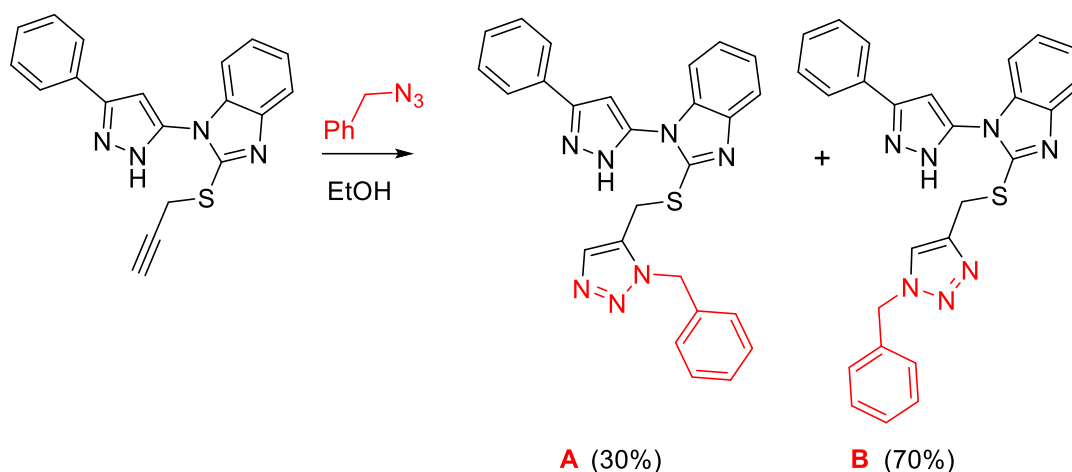


Schéma 34

4. Autres méthodes de synthèse des pyrazoles

Gonzalez-Nogel et *al.*⁴⁸ ont rapporté la synthèse de 4-iodo-5-silylpyrazoles à partir de l'hydrazone par une réaction simple de cyclisation électrophile, en présence de l'iode dans le THF comme solvant (Schéma 35).

Dans cette étude, ils ont été en mesure de préparer seulement deux dérivés de 4-iodo-5-silylpyrazoles. En effet, la condensation de cétones acétyléniques silylées avec des hydrazines était très compliquée, à cause de la désilylation de cétones acétyléniques ayant lieu en milieu acide.

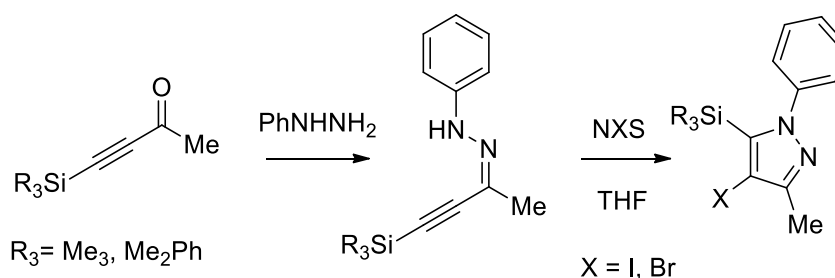


Schéma 35

Une méthode intéressante pour la synthèse des pyrazoles substitués en position 5 par un halogène, a été décrite par Janin et *al.*⁴⁹ (Schéma 36). La réaction entre le malonate diéthyle-2-éthoxyméthylène avec l'hydrazine a donné le chlorhydrate

⁴⁸ Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Valero, R. *Tetrahedron* **2002**, 58,4975.

⁴⁹ Guillou, S.; Janin, Y. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4669.

d'éthyle-3-éthoxy-1*H*-pyrazole-4-carboxylate, qui est converti, par la suite, en dérivé 5-halopyrazole par traitement avec l'iode en présence de l'iodure de potassium et *N*-iodosuccinimide ou *N*-bromosuccinimide (Schéma 36).

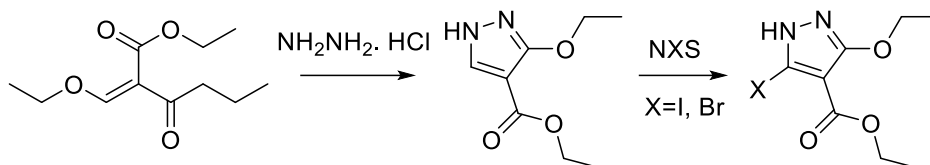


Schéma 36

Récemment, Mitsuhiro Kashiwa et *al.*⁵⁰ ont trouvé une méthode facile pour l'accès aux différents produits pyrazoliques par l'oxydation de l'hydrazone (Schéma 37).

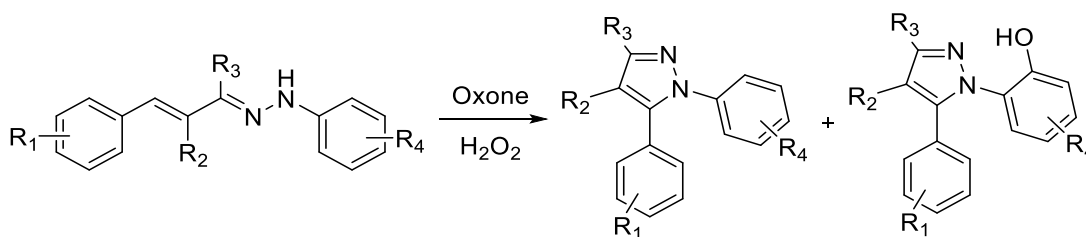


Schéma 37

Nous avons vu dans ce chapitre que plusieurs méthodes, tel que : la cyclocondensation avec l'hydrazine, la cyclisation 1,3-dipolaire entre un alcyne et le diazométhane, la cycloaddition de type [3+2] « sydnone, nitrilimine, tétrazole », et les réactions multi-composantes, sont déjà connues pour préparer des pyrazoles substitués, par des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques.

C'est pourquoi, nous avons tenté de synthétiser des composés pyrazoliques par hétérocyclique avec des nitrilimines et des sydnones. Ceci sera l'objet du chapitre II. Cependant, les réactions de cyclo-condensation avec différentes hydrazines seront traitées dans le chapitre III (schéma 38).

⁵⁰ Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 304.

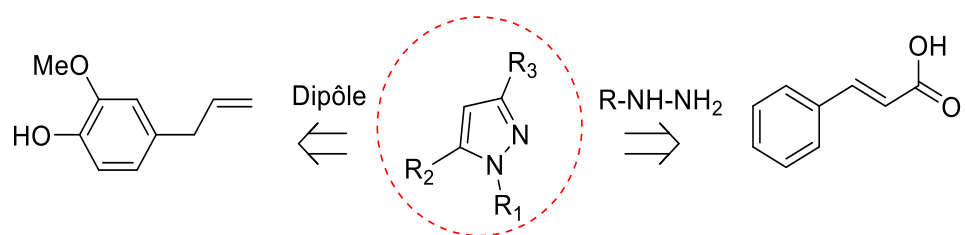


Schéma 38

Chapitre II.

Synthèse des composés pyrazoliques par des réactions de cycloaddition hétérocyclique

I. Introduction

L'eugénol (4-allyl-2-méthoxy-phénol) est le composé principal d'huile de clou de girofle. Il est largement utilisé dans des parfums, des antioxydants, des médicaments et des produits alimentaires.⁵¹ C'est un principe actif d'une plante médicinale utilisée en Asie pour le traitement des symptômes évocateurs de maladie d'Alzheimer comme la détérioration de la mémoire et de la fonction cognitive, la dépression et l'anxiété.⁵²

La molécule de l'eugénol est considérée comme un composé pouvant réagir aisément grâce à la présence de plusieurs sites réactifs. C'est un excellent précurseur pour la synthèse de nouveaux composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques et pharmacologiques potentielles. C'est pour cela que nous avons essayé d'entamer la synthèse des hétérocycles oxygénés et azotés à partir de 4-allyl-2-méthoxy-phénol.

II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'eugénol avec le sydnone et la *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonitrilimine

Pour synthétiser de nouvelles molécules hétérocycliques à partir de l'eugénol susceptible de présenter une ou plusieurs activités biologiques, nous avons opté pour la réalisation des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires avec le sydnone et le dipôle *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonitrilimine, permettant de préparer une série de dérivés à squelette pyrazolique.

Nous avons utilisé différents dipôles, décrits précédemment dans la partie bibliographique, pour obtenir les hétérocycles pyrazoliques avec des rendements satisfaisants, selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 39).

⁵¹ Sabaa, M.W.; Mohamed, R.R. *Polymer Degradation and Stability*, **2007**, 92, 587.

⁵² Tao, G.; Irie, Y.; Li, D.J.; Keung, W.M. *Bioorg Med Chem*. **2005**, 13, 4777.

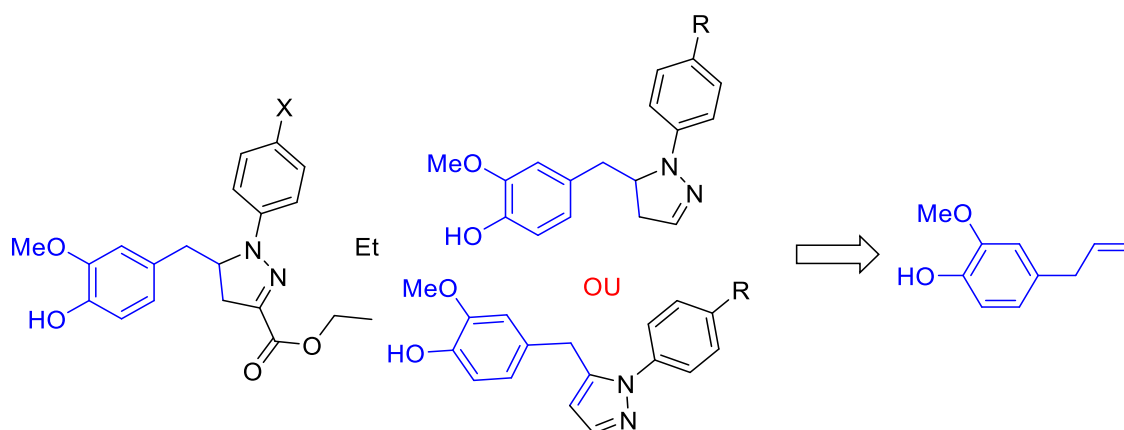


Schéma 39

1. Réactivité de 4-allyl-2-méthoxyphénol

1.1. Rappels bibliographiques sur les principales méthodes de synthèse des Cyclopropanes

La construction du cycle à trois chaînons peut être réalisée par différentes stratégies (Schéma 40). Deux liaisons du cyclopropane peuvent être formées simultanément par interaction entre un carbène et une oléfine (voie (a)). Une autre approche consiste à coupler deux synthons 1,1- et 1,2-difonctionnalisés susceptibles de se comporter comme nucléophile et électrophile respectivement, puis inversement dans un second temps (voie (b)).⁵³

À partir de précurseurs 1,3-difonctionnalisés convenablement substitués, le cycle à trois chaînons peut être directement formé par cyclisation ionique (voie (c)) ou, plus rarement, par cyclisation radicalaire (voie (d)).

⁵³ Benoît De Carné-Carnaval, DOCTEUR de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, **2012**.

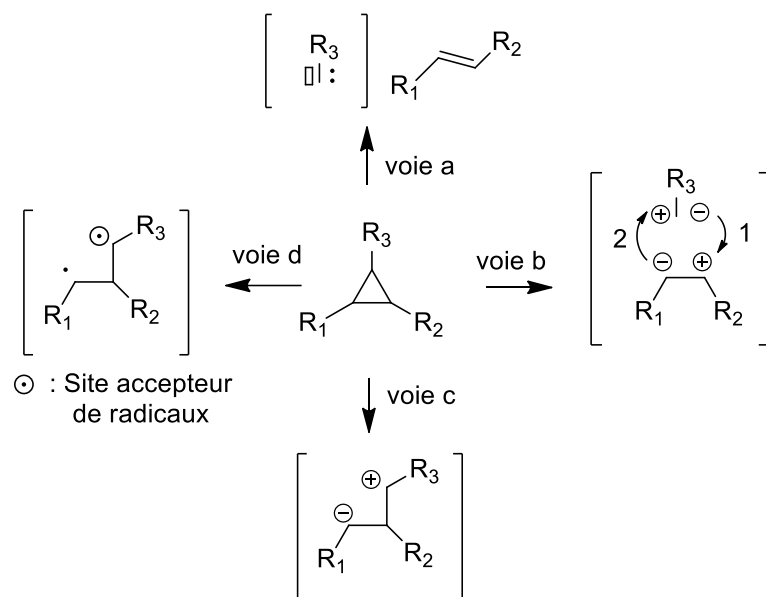


Schéma 40

Nous avons souhaité préparer des hétérocycles azotés ou oxygénés à partir de l'eugénol, en procédant par une réaction de cyclopropanation. L'ouverture du groupe cyclopropanique par attaque nucléophile conduit à la formation l'hétérocycle ciblé **A** ou **B**, selon la stratégie de synthèse proposée ci-dessous (Schéma 41).

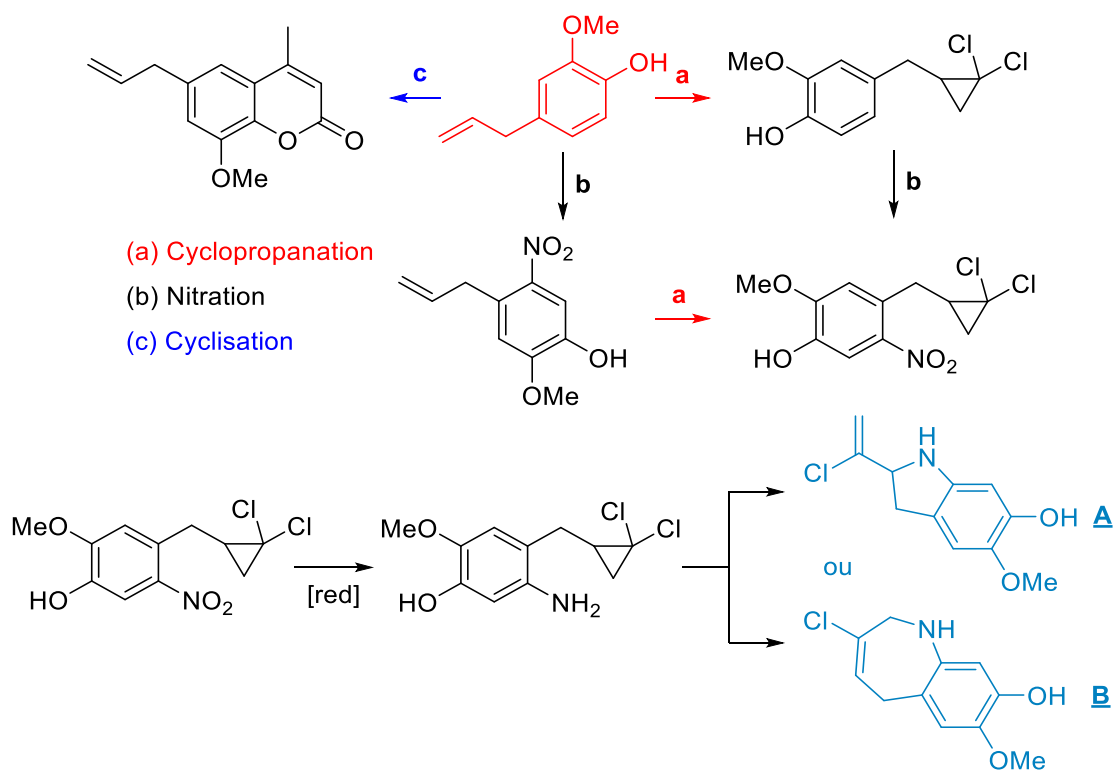


Schéma 41

1.2. Réaction de cyclopropanation de 4-allyl-2-méthoxyphénol

Nous avons réalisé une étude, au laboratoire, mettant en jeu une réaction de cyclopropanation du groupe allyle de l'eugénol en présence du chloroforme et de la potasse. Celle-ci a révélé la bonne réactivité de la double liaison carbone-carbone à former un cycle à 3 chaînons, suivant une réaction de cyclisation mettant en jeu un carbène comme nucléophile. Ce dernier est formé par action de la base KOH sur le chloroforme en présence d'un agent de transfert de phase, le chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBAC) (schéma 42).⁵⁴

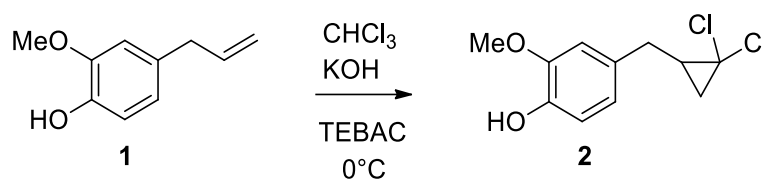


Schéma 42

Nous avons fait une étude expérimentale en modifiant le volume du chloroforme ajouté et le temps de la réaction, afin d'optimiser les conditions opératoires.⁵³ La meilleure condition que nous avons obtenue est réalisée avec un rendement moyen en utilisant un volume de 11 ml de chloroforme pendant 3h. Par contre, nous n'avons pas pu améliorer le rendement de cette réaction de cyclopropanation, qui reste très moyen, de l'ordre de 40%.

Nous avons abandonné cette stratégie de synthèse infructueuse. Ainsi, nous nous sommes intéressés, cette fois-ci, à l'utilisation de l'acétoacétate d'éthyle, qui est un bicarbone, comme réactif principal permettant d'aboutir à des hétérocycles oxygénés.

1.3. Préparation de 6-allyl-8-méthoxy-4-méthyl-2H-chromen-2-one

Dans le but d'étudier la réactivité de l'eugénol, *vis-à-vis* des composés bicarbone comme l'acétoacétate d'éthyle, nous avons synthétisé le composé 3, le 6-allyl-8-méthoxy-4-méthyl-2H-chromen-2-one, avec d'excellent rendement de l'ordre de 90% (Schéma 43).

⁵⁴ Bouali, J.; Rhazri, K.; Hamri, S.; Zaiter, J.; Ouchetto, H.; Hafid, A.; El Batal, H.; Hasib, A.; Khouili, M. *Chem. Process Engineering Research* **2013**, 12, 19.

La réaction a été réalisée à température ambiante sans solvant et en présence de TiCl_4 comme catalyseur.

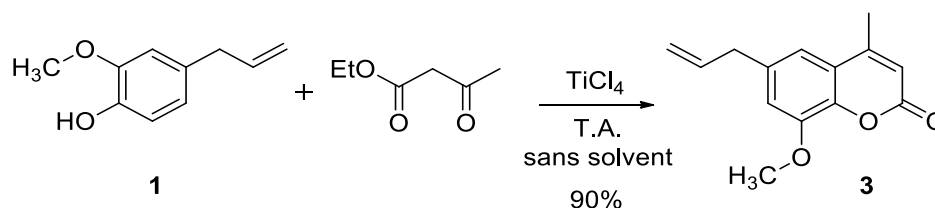


Schéma 43

L'obtention de cette molécule, ayant pour structure de base le noyau coumarine (2H-1-benzopyrane-2-one), permettrait d'envisager la préparation d'une série de dérivés en profitant de la présence du groupe fonctionnel allylique en position 6 de l'homocycle, ou le carbonyle α,β -insaturé de l'hétérocycle.

Par la suite, nous avons tenté d'autres types de réactions susceptibles de fournir des hétérocycles azotés, avec des conversions totales du réactif de départ. Le paragraphe suivant, illustre la préparation de ces nouvelles molécules, à partir de 4-allyl-2-méthoxyphénol.

1.4. Nitration de 4-allyl-2-méthoxyphénol

Cette nitration a été décrite par Canales et *al.*,⁵⁵ avec le nitrate de bismuth pentahydraté, reconnu comme étant un excellent agent nitrant pour plusieurs classes de composés organiques.

La réaction peut également effectuée sous micro-onde et sans solvant et en présence de différents agents desséchants comme le gel de silice, des tamis moléculaires, des argiles (argile KSF), Florisil ou alumine. La réaction effectuée sans solvant et sous micro-ondes a été décrite par Canales et *al.*,⁵⁵ conduit à un seul produit, le 5-nitroeuogénol, avec d'excellents rendements.

Nous avons procédé à la nitration du 4-allyl-2-méthoxyphénol **1**, en présence du gel de silice comme catalyseur et du nitrate du bismuth, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. La réaction

⁵⁵ Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, 1, 9.

a été réalisée dans un tube scellé différemment de ce qui est rapporté dans la littérature.⁵⁵

Le dérivé nitré en position ortho du groupement allyle, le 4-allyl-2-méthoxy-5-nitrophénol, est obtenu avec un excellent rendement, de l'ordre de 99% (Schéma 44).

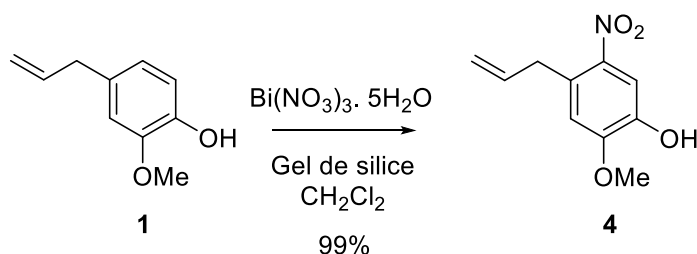


Schéma 44

Les analyses spectrales confirment que le 5-nitroeu génol est le seul produit formé dans tous les cas. Aucun produit oxydé ou isomérisé n'a pu être détecté.

Il est important de noter que, contrairement à la méthode médiée par l'acide nitrique, cette réaction réalisée en utilisant le nitrate de bismuth présente plusieurs caractéristiques importantes. De la sorte, aucune isomérisation de la fraction alcène n'a été observée, la régiosélectivité reste la même indépendamment des supports solides et des conditions employées.

En plus, aucune oxydation des systèmes alcènes / aromatiques n'a été observée et le groupe hydroxyle phénolique n'a aucune influence sur la régiosélectivité de la réaction. Sur la base de ces observations importantes et sélectives, cette méthode trouvera des applications très utiles dans la nitration aromatique électrophile.

2. Réactions de cycloaddition de l'eugénol et la *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonylnitrilimine

La cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrilimines **5** avec divers dipolarophiles, a été étudiée pendant plusieurs années. Ainsi, Ezmirly et *al.*⁵⁶ ont synthétisé les 2-pyrazolines avec une régio-sélectivité par une cycloaddition du dipôle **5** avec des dipolarophiles déficients en électrons (schéma 45).

⁵⁶ Ezmirly, S.T.; Shawali, A.S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, 25, 257.

⁵⁵ Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, 1, 9.

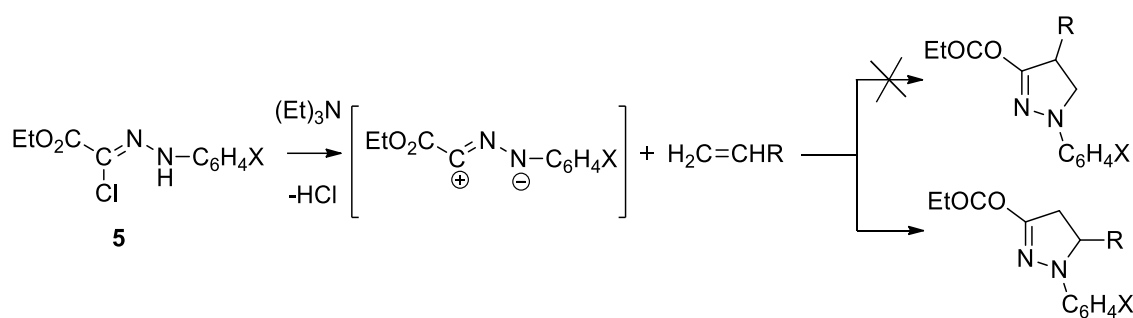


Schéma 45

Les nitrilimines sont instables à température ambiante. Malgré les problèmes de réactivité rencontrés dans des travaux antérieurs avec l'eugénol **1**, dus vraisemblablement à la présence de la fonction phénol, nous avons procédé, selon la réaction 1,3-dipolaire, à la condensation du 4-allyl-2-méthoxyphénol avec *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonitrilimine **5** à reflux dans différents solvants.⁵⁷

Après plusieurs essais, nous avons réussi à synthétiser des pyrazolines, seule la réaction de l'attaque de l'amine sur le carbone d'allyle a été observée (Schéma 46). Les résultats des essais de cette réaction sont résumés dans le tableau 1.

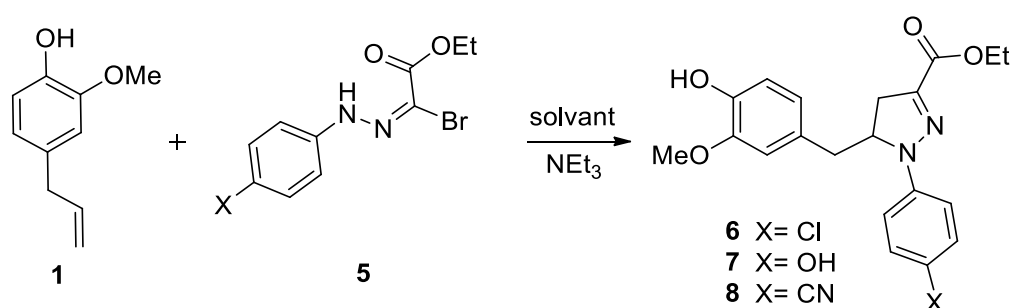


Schéma 46

Tableau 1 : Réaction de cycloaddition dipolaire avec l'Eugénol dans différents solvants

Entrée	Solvant	Température	Rendement (%)		
			6	7	8
1	THF	reflux	36	25	21
2	Toluène	reflux	57	40	30
3	Xylène	reflux	29	9	12

⁵⁷ Hamri, S.; Rhazri, K.; Hafid, A.; Ouchetto, H.; Hajbi, Y.; Khouili, M. *G. J. Sci. Frontier Res. (B)*, **2013**, 13.

Très peu de travaux ont été réalisés, selon la littérature, sur des réactions de cycloaddition dipolaire avec des dipôlarophiles ayant des groupes fonctionnels allyliques ou vinyliques.⁵⁸

Ainsi, nous avons essayé quelques procédés nécessaires pour optimiser les conditions de la réaction de cyclisation conduisant à la formation du composé **7**, substitué par un groupement phénol. Malgré tous les essais permettant d'obtenir le noyau pyrazole, nous avons récupéré soit la totalité du produit de départ, soit des produits de dégradation, faisant chuter les rendements jusqu'à 9% dans le cas du xylène. En conséquence, l'utilisation d'un dipôle portant un aryl contenant un groupement Cl (**5**), a favorisé la formation du cycle pyrazolique (composé **6**) souhaité, avec un rendement moyen de l'ordre de 57 % (Schéma 47).

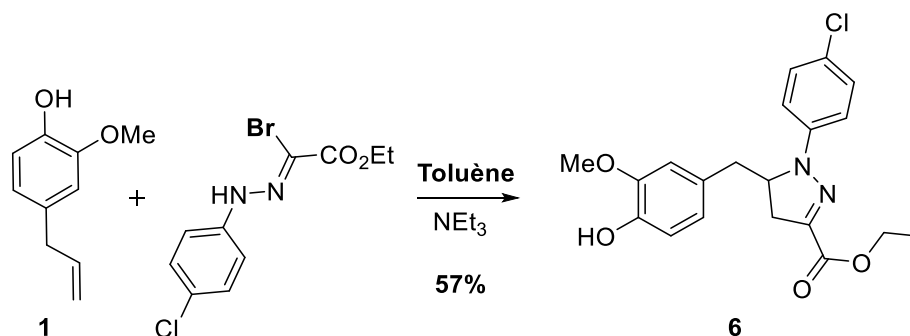


Schéma 47

Nous nous sommes résignés à abandonner cette réaction de cyclisation, vu les résultats obtenus, qui ne sont pas très satisfaisants à notre avis. Ainsi, Nous avons pensé à utiliser d'autres types de dipôles comme les sydnones, qui constituent une alternative de synthèse des noyaux pyrazoliques.

3. Réactions de cycloaddition de 4-allyl-2-méthoxyphénol avec des sydnones

Nous nous sommes intéressés à la préparation des composés pyrazoliques par une cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones sur les dérivés de 4-allyl-2-méthoxyphénol. La première approche consistera à accéder à des sydnones selon le procédé décrit dans la littérature.³⁸

⁵⁸ (a) Moura, N. M. M.; Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Abouricha, S.; Röder, B.; Cavaleiroa, J. A. S. *ARKIVOC* **2010**, v, 24.
(b) Shawali, A. S.; Farghaly, T. A.; Aldahshoury, A. I. R. *ARKIVOC* **2010**, ix, 19.

3.1. Préparation des sydnones

La préparations des sydnones est réalisée à partir des arylamines et du 2-chloroacétate d'éthyle, suivi d'une réaction de saponification, de nitration puis de cyclisation. Les dérivés de la glycine **10** sont mis en présence de nitrite de sodium en milieu acide, permettant d'obtenir les composés **11**. Après les avoir isolés par extraction, ils sont mis dans de l'anhydride acétique à reflux pour conduire aux sydnones **12** (Schéma 48).

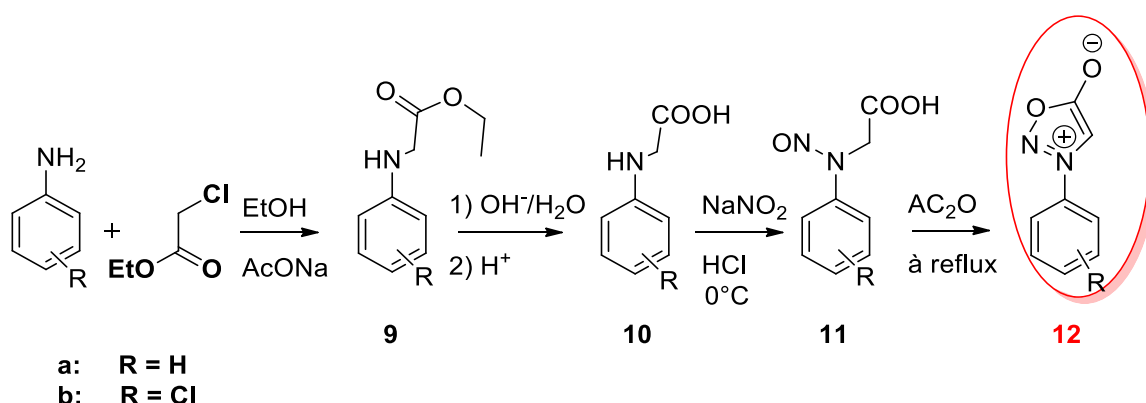


Schéma 48

Les sydnones diversement substituées sont ensuite obtenues par recristallisation dans le toluène avec des rendements allant de 60 à 70%.

Nous signalons que c'est pour la première fois que le phénylglycinate d'éthyle **9b**, à été obtenu sous la forme d'un cristal. Ce dernier a été par diffraction des rayon X (RX) (voir ORTP ; figure 3).⁵⁹

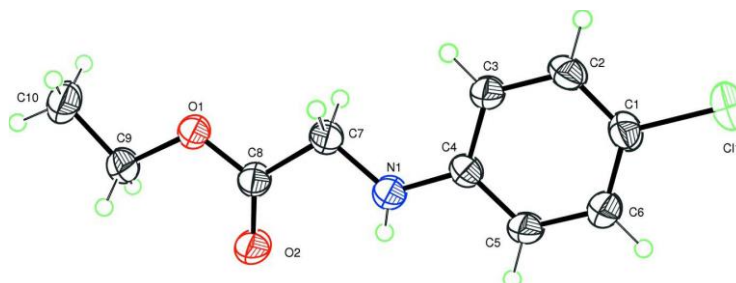


Figure 3 : ORTEP du phénylglycinate d'éthyle **9b**

⁵⁹ Bouali, J.; Hafid, A.; Khouili, M.; Saadib, M.; Ketatni, E.M. *Acta Cryst.* **2014**, E70, o1017.

3.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcène

En 1962, Huisgen ⁶⁰ a décrit, pour la première fois, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les sydnones et les dérivés éthyléniques conduisant à la formation de pyrazolines **A** et **B** (schéma 49).

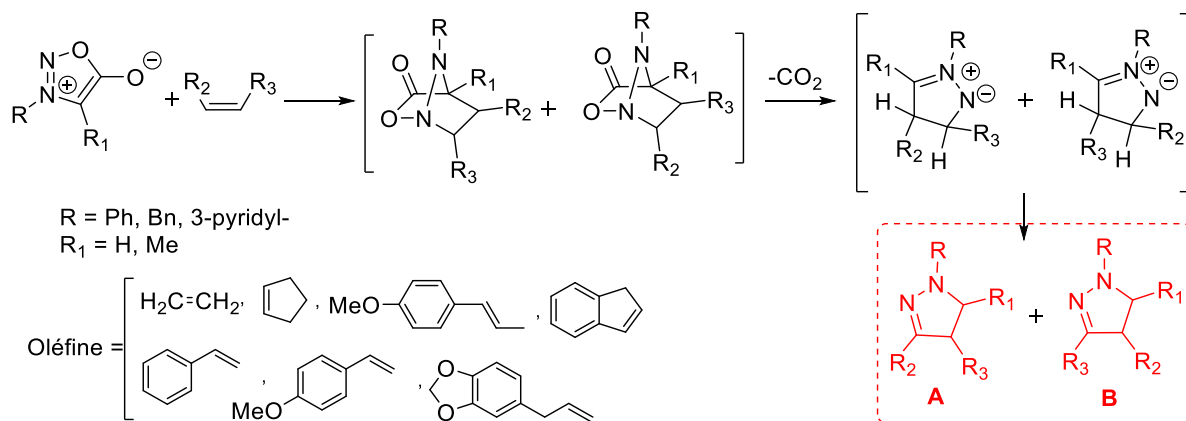


Schéma 49

En présence d'un oxydant tel que le chloranile (2,3,5,6-tétrachloro-p-benzoquinone), celui-ci permet d'accéder au noyau pyrazolique. Par exemple, la réaction entre le 3-phényl-4-méthylsydnone **I** et l'acrylonitrile fournit la pyrazoline **II** en mélange avec le pyrazole **III**. Le composé **I** subit un traitement par le chloranile permet d'obtenir exclusivement le dérivé pyrazolique avec un rendement de 84% (schéma 50).

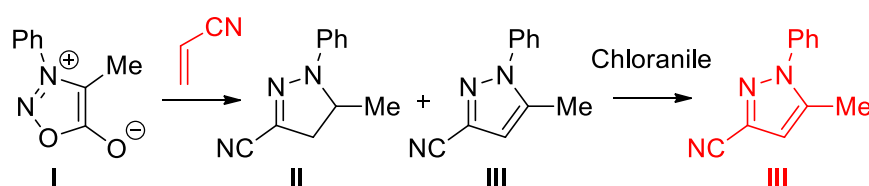


Schéma 50

De ce fait, il s'est avéré que les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les alcènes et les sydnones constituent une bonne voie de synthèse des composés pyrazoliques. Pour cela, nous avons tenté de condenser les sydnones préparées avec les dérivés du 4-allyl-2-méthoxyphénol.

⁶⁰ Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Grashley, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 49.

3.3. Réactions de cycloaddition de 4-allyl-2-méthoxyphénol avec le sydnone

Nous avons fait réagir la sydnone **12** synthétisée avec différents composés allyliques : le 4-allyl-2-méthoxyphénol (Eugénol) **1** et son dérivé nitré **4** (Schéma 51). La réaction est réalisée à reflux dans différents solvants. Les résultats des essais de cette réaction sont résumés dans le tableau 2.

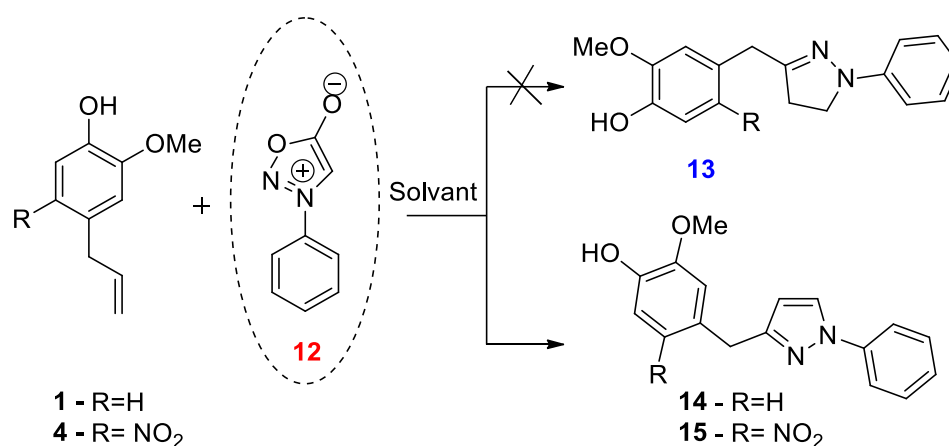


Schéma 51

Tableau 2 : Résultats des différents essais avec la sydnone

Entrée	R	Solvant	Temps (h)	T(°C)	Rdt (%)
1	H	Toluène ^(a)	24	reflux	-
2	H	Toluène ^(b)	32	180	-
3	H	Xylène ^(b)	24	180	35
4	NO ₂	Xylène ^(b)	24	180	10

(a) Méthode classique ; (b) Tube scellé.

Dans tous les cas, nous obtenons exclusivement le composé pyrazolique aromatique. Ainsi, le substrat de départ l'eugénol donne le composé, 2-méthoxy-4-((1-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)phénol **14** avec 35% de rendement. Le deuxième substrat, concernant le dérivé nitré, permet d'obtenir le 2-méthoxy-5-nitro-4-((1-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)phénol **15** avec 10% de rendement.

Aucune trace du produit **13** n'a été décelée. Le produit **14** est obtenu avec un rendement de 35 % en 24 heures, dans un tube scellé (entrée 3, Tableau 2).

Aucun produit de la réaction n'a été observé dans le cas du toluène utilisé comme solvant, à reflux ou dans le tube scellé (entrée 1 et 2, tableau 2).

Le mécanisme général proposé de la réaction, d'après la littérature, entre le 4-allyl-2-méthoxyphénol et le sydnone (3-phényl-1,2,3-oxadiazol-3-ium-5-olate) est le suivant (schéma 52) :

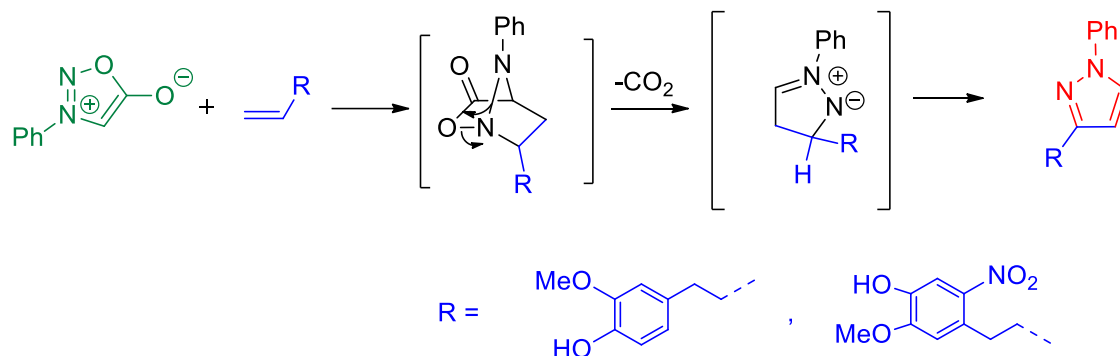


Schéma 52

Suite aux différents essais réalisés sur les dérivés allyliques, avec les dipôles préparés préalablement à partir des nitrilimines, et ceux préparés à partir de l'aniline et 2-chloroacétate d'éthyle donnant les sydnones, nous avons renoncé à cette voie de synthèse, vu les faibles résultats obtenus au cours de tous les essais entrepris avec les différentes conditions opératoires. Pour cela, nous avons opté pour une autre voie de synthèse.

Le chapitre suivant a été consacré à la préparation de ces hétérocycles pyrazoliques avec une nouvelle stratégie de synthèse, à partir des amides ou de leurs dérivés carboxamides α , β -insaturés.

Chapitre III.

Elaboration de dérivés pyrazoliques à partir des
composés carboxamides α , β -insaturés

Dans ce chapitre, nous présentons, tout d'abord, les méthodes de synthèse des différents dérivés des carboxamides α , β -insaturés et des benzamides. En outre, il sera question, dans ce chapitre, de la synthèse de certains dérivés carboxamides réalisés à partir de l'acide cinnamique et de l'acide salicylique.

Nous abordons dans ce cas les différents essais de réactivité de ces carboxamides et les tentatives de synthèse pour préparer les dérivés pyrazoliques à partir des cinnamides.

I. Introduction

La synthèse très spécifique des carboxamides connaît, depuis plusieurs années, un regain d'intérêt de la part des chimistes et des biologistes. Plusieurs travaux cités dans la littérature ont permis de constater l'importance des dérivés de carboxamides, dans la réalisation des composés susceptibles d'avoir des propriétés biologiques potentielles.^{61, 62}

En 2006, Moradei et *al.*⁶³ ont préparé une série des 2-aminophénylbenzamides, qui s'est avéré être inhibiteur des enzymes HDAC humaines, tout en induisant l'hyperacétylation des Histones dans les cellules cancéreuses humaines. D'autant que les composés de cette classe peuvent réduire de manière significative la croissance tumorale dans les modèles de xénogreffe de tumeurs humaines (figure 4).

⁶¹ Cai, J.; Wei, H.; Hong, K. H.; Wu, X.; Cao, M.; Zong, X.; Li, L.; Sun, C.; Chen, J.; Ji, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 1.

⁶² (a) Kakwani, M. D.; Suryavanshi, P.; Ray, M.; Rajan, M. G. R.; Majee, S.; Samad, A.; Devarajan, P.; Degani, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 1997. (c) Huang, Y.; Zenq, F.; Xu, L.; Zhou, J.; Liu, X.; Le, H. *Oncol. Res.* **2013**, 20(11): 499.

⁶³ Moradei, O.; Leit, S.; Zhou, N.; Fréchette, S.; Paquin, I.; Raeppl, S.; Gaudette, F.; Bouchain, G.; Woo, S. H.; Vaisburg, A.; Fournel, M.; Kalita, A.; Lu, A.; Trachy-Bourget, M.C.; Yan, P. T.; Liu, J.; Li, Z.; Rahil, J.; MacLeod, A. R.; Bestermanb, J. M.; Delorme, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4048.

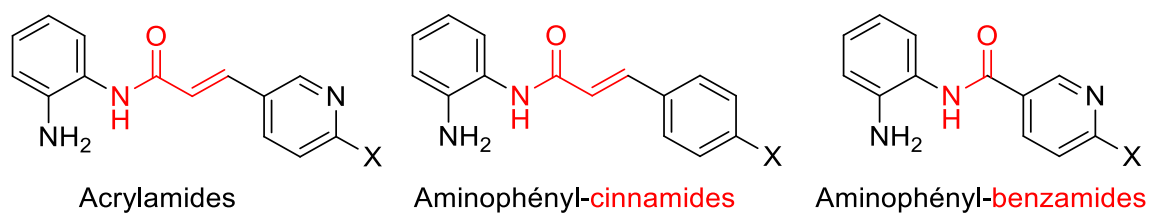


Figure 4

Le groupe de Narender et *al.*⁶⁴ a isolé une série de phényléthylcinnamides, qui sont des carboxamides α , β -insaturés, représentant des nouveaux dérivés appelés anhydro-marmeline (**III**), aegelinosides A et B. Cette série de composés, isolés des feuilles d'*Aegle marmelos*, est un nouveau type d'inhibiteurs de glucosidase. Ce groupe a démontré que l'Aegeline (**I**) (figure 5), le congénère apparenté aux composés A et B, pourrait servir de remède potentiel pour le diabète en supprimant la glycémie et les taux de triglycérides plasmatiques.

Parmi les composés isolés, l'anhydroégeline (**II**) a révélé l'effet inhibiteur le plus puissant contre l' α -glucosidase avec une valeur IC₅₀ de l'ordre de 35,8 μ M. Le résultat actuel appuie l'utilisation ethnopharmacologique de "*A. marmelos*" comme remède contre le diabète de type 2. Ce qui mérite un développement supplémentaire pour découvrir de nouveaux médicaments antidiabétiques.

⁶⁴ (a) Narender, T.; Gautam, S.; Ishrat, N.; Singh, R.; Srivastava, A. K. *Eur. J. Pharm.* **2015**, 762, 419.
 (b) Phuwapraisirisan, P.; Puksasook, T.; Jong-Aramruang, J.; Kokpol, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4956.

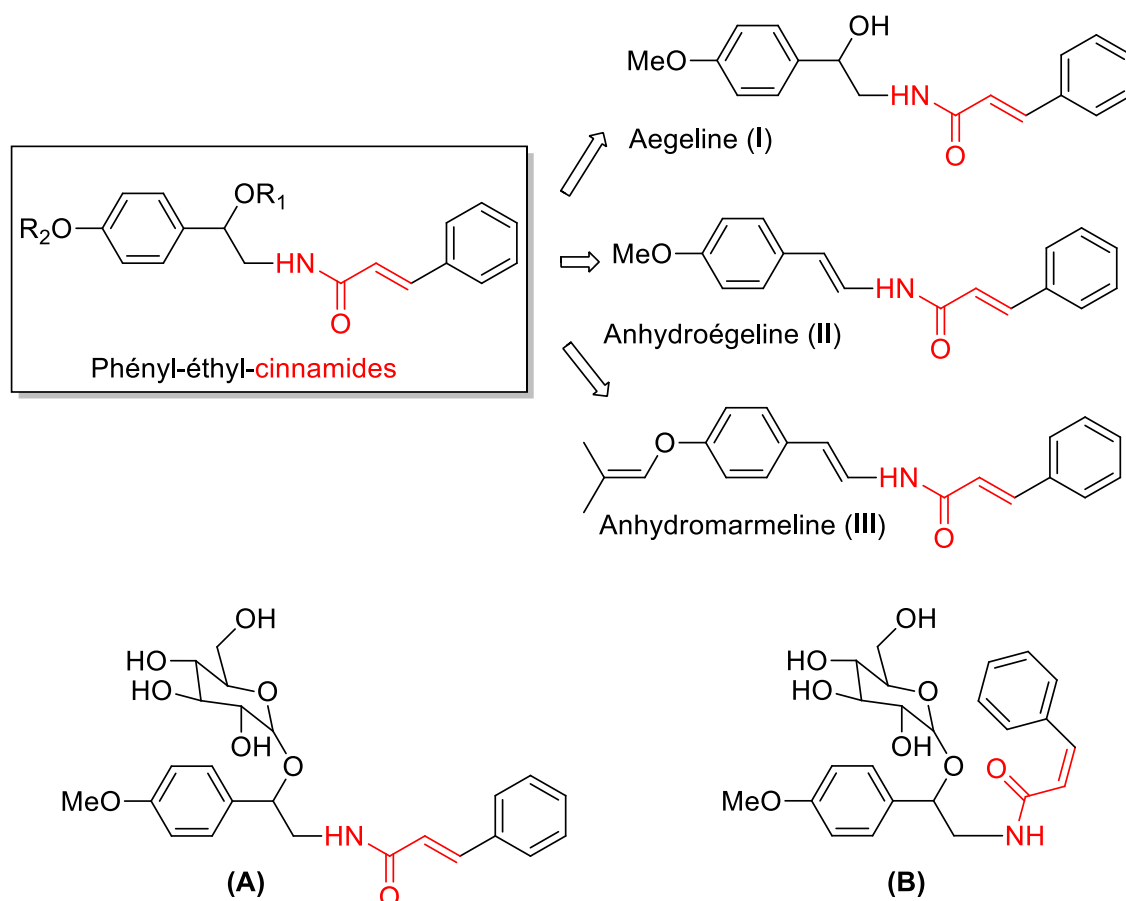


Figure 5

Une nouvelle série de composés ayant une fonction carboxamide α , β -insaturé, (*E*)-1-(4-(bis-arylméthyl)pipérazine-1-yl)-3-arylprop-2-en-1-one (**IV**), qui a été synthétisée par le groupe Bin Wu et *al.*,⁶⁵ présente des effets neuroprotecteurs similaires à ceux de l'Edaravone (figure 6).

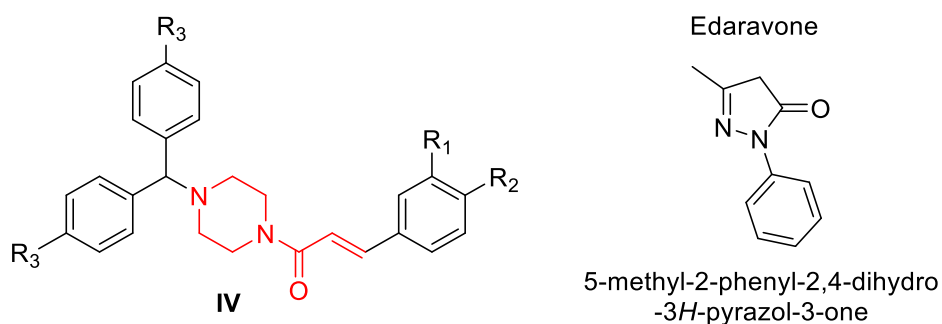


Figure 6

⁶⁵ Wu, B.; Zhou, L.; Hui Cai, H. *Chinese Chemical Letters* **2008**, 19, 1163.

L'équipe de Deng et *al.*⁶⁶ a synthétisé une série de dérivés de *N*-(2-hydroxyéthyl)cinnamide (**V**), présentant des activités antidépresseurs chez la souris. Cette étude a permis de dégager certains composés les plus prometteurs de leur série, préparée à partir de l'acide cinnamique et leurs dérivés (Figure 7).

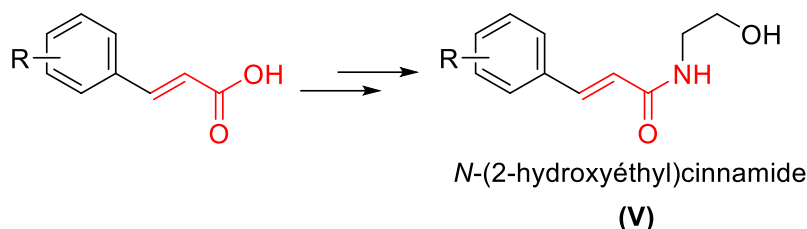


Figure 7

Le développement de cette approche nous permettrait néanmoins, la mise au point de nouvelles synthèses d'hétérocycles ayant le groupement fonctionnel carboxamide recherché ou le groupe amide α , β -insaturé.

L'optimisation structurale des nouveaux dérivés de la cinnamide et la benzamide en tant qu'agents neuroprotecteurs, anticancéreux ou antidiabétiques, sont les objectifs que nous souhaitons atteindre.

II. Rappels bibliographiques

1. Synthèse des amides

La création d'une liaison amide est généralement réalisée par condensation d'une amine sur un acide, après activation de ce dernier. La très grande diversité des méthodes exploitées actuellement pour accéder aux amides, s'explique en partie par le développement des synthèses peptidiques et polyamidiques.⁶⁷

En effet, depuis plusieurs années, de nombreux réactifs ont été introduits comme agents de couplage dans le but, non seulement de réduire les temps et les températures des réactions, mais aussi d'obtenir des sous-produits, facilement éliminables, afin de permettre une purification aisée du milieu réactionnel.⁶⁸

⁶⁶ Deng, X. Q.; Wu, D.; Wei, C. X.; Quan, Z. S. *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20, 1273.

⁶⁷ Singh, S. K.; Chandna, N.; Jain, N. *Org Lett.* **2017**, 19, 1322.

⁶⁸ Han, S. Y.; Kim, Y-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447.

1.1. Méthodes classiques d'activation de la fonction acide

L'accès aux amides par aminolyse des esters d'alcool nécessite généralement l'emploi d'un catalyseur. La catalyse par le cyanure de sodium proposée en 1991 par Högberg et *al.*⁶⁹ permet d'opérer dans des conditions douces. Nous admettons dans ce cas la formation transitoire d'un α -oxonitrile plus réactif que l'ester à l'égard de l'amine (Schéma 53).

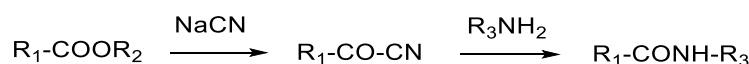
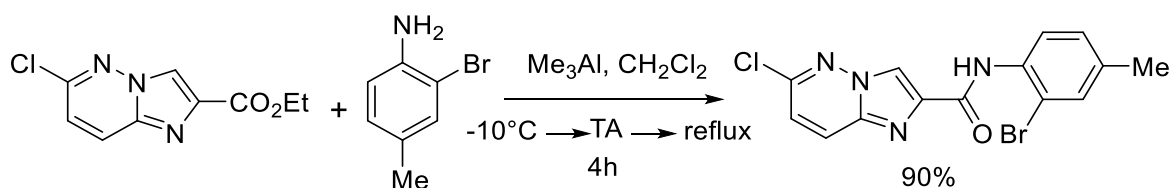


Schéma 53

Cependant, il est souvent nécessaire d'opérer en présence de bases fortes, telles que l'hydruure de sodium (NaH) ou butyllithium (BuLi), ce qui rend la méthode inapplicable à de nombreux composés fonctionnalisés. Ainsi, l'activation des acides sous forme d'esters activés, réalisable dans des conditions peu drastiques, reste exploitable.

Batch et *al.*⁷⁰ ont synthétisé des amides avec un rendement de 90%, à partir d'une condensation du 6-chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle sur la 2-bromo-4-méthylaniline en présence de triméthylaluminium. Ceci a été réalisé dans des conditions optimales donnant le produit souhaité au bout de 4 heures (schéma 54).



⁶⁹ (a) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5359. (b) Alalla, A.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouiouche, L.; Riant, O. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 2364.

⁷⁰ Batch, A.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 872

Plus récemment, le groupe de Romagnoli et *al.*⁷¹ ont synthétisé des α -bromo-acryloylamidoarylcinamide par une méthode analogue à celle décrite dessous. Ces composés possèdent des activités anticancéreuses.⁷² Ils ont fait réagir l'acide nitro-cinnamique avec l'aniline dans le dichlorométhane en présence du trichlorure de phosphore (POCl_3) et de triéthylamine. Ce dernier est ajouté pour activer la réaction à zéro degré Celsius, après une période courte d'agitation de dix minutes. Le traitement de ce mélange réactionnel au bout de trente minutes d'agitation à une température de 0°C , et sa purification donne la molécule **I** avec des rendements acceptables (Schéma 55).

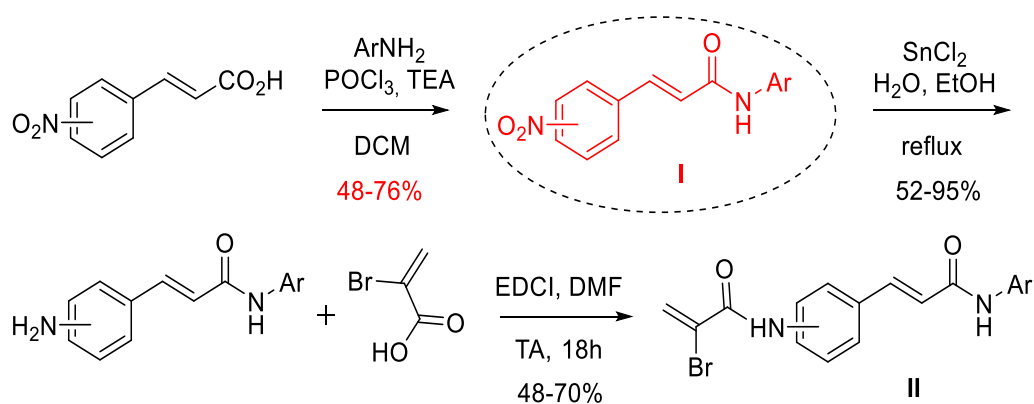


Schéma 55

La suite permet d'aboutir aux différents amides **II**, après une réduction avec le chlorure d'étain (SnCl_2), et une réaction de couplage de l'acide 2-bromoacrylique en présence de l'agent activant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI).

1.2. Synthèses des amides en présence d'un catalyseur palladié

Plus récemment, Padmanaban et *al.*⁷³ ont synthétisé des amides à partir du 3-isochromanone **I**, en plusieurs étapes suivi d'un réarrangement électrophile. Cette séquence conduit au composé amide pyrrolidinique **II** avec un excellent rendement (Schéma 56).

⁷¹ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Chayah, M.; Camacho, M. E.; Prencipe, F.; Hamel, F.; Consolaro, F.; Basso, G.; Viola, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 394.

⁷² Lu, S. Y.; Badsara, S. S.; Wu, Y. S.; Reddy, D.; Lee, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 633.

⁷³ Padmanaban, M.; Carvalho, L. C.R.; Petkova, D.; Lee, J.W.; Santos, A. S.; Marques, M. M. B.; Maulide, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5994.

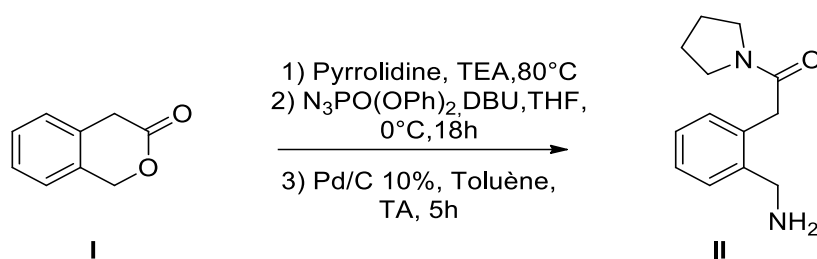


Schéma 56

Un procédé simple a été décrit récemment,⁷⁴ sur la synthèse des amides primaires à partir des halogénures aromatiques catalysée par le palladium, en utilisant des sources d'ammoniac gazeux et de monoxyde de carbone.

Le système tolère une grande variété d'halogénures d'aryle / hétéro encombrés et fonctionnalisés, et donne des bons rendements allant de 69% à 94% d'amide (Schéma 57).

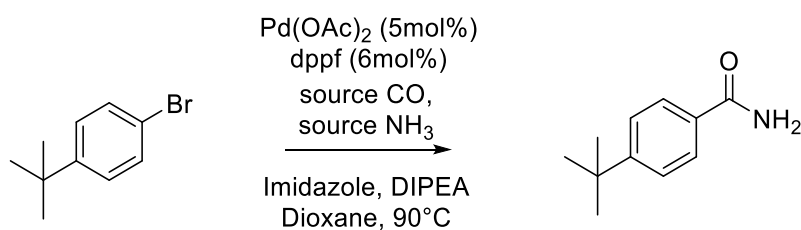


Schéma 57

1.3. Synthèse des amides catalysée par un catalyseur métallique

Plus récemment, Shao-Yi Lu et *al.*⁷⁵ ont synthétisé des amides à partir des aldéhydes aliphatiques et aromatiques, avec différentes amines en présence d'un catalyseur métallique, le chlorure de cuivre (CuCl), et un oxydant, l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP). La réaction s'est déroulée dans un milieu aqueux, à reflux pendant une heure. Ces conditions réactionnelles ont donné d'excellents rendements (Schéma 58).

⁷⁴ Hu, Y.; Xin, X.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 32.

⁷⁵ Lu, S. Y.; Badsara, S. S.; Wu, Y. S.; Reddy, D.; Lee, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 633.

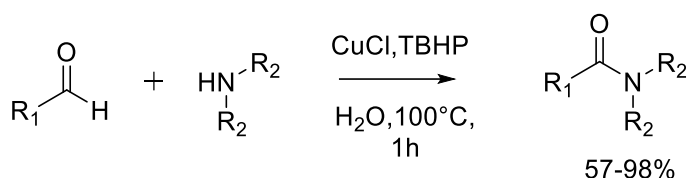


Schéma 58

1.4. La synthèse des hétérocycles à partir des amides

En 2004, Wipf et *al.*⁷⁶ ont décrit une cyclo-isomérisation des amides propargyliques en présence du gel de silice polyvalent, pour conduire aux oxazoles polysubstitués (schéma 59). Une variété des oxazoles fonctionnalisés est préparée avec des rendements élevés dans des conditions douces.

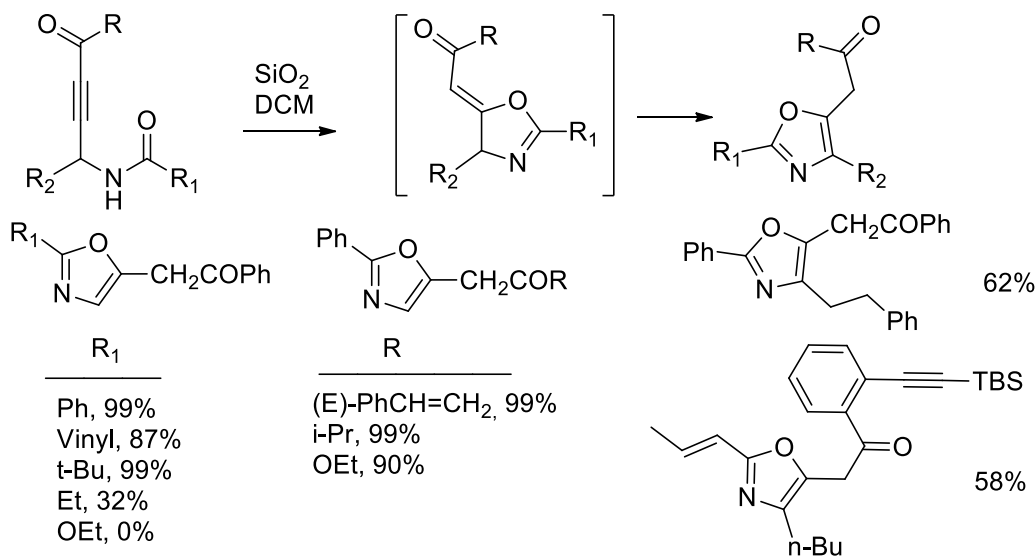


Schéma 59

Obniska et *al.*⁷⁷ ont synthétisé une nouvelle série d'amides, à partir de l'acide 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-acétique I et II (schéma 60), qui présente une activité anti-convulsante. Parmi ces amides synthétisés deux composés présentent une propriété d'anesthésie locale.

⁷⁶ Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T. E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3593.

⁷⁷ Obniska, J.; Rapacz, A.; Rybka, S.; Góra, M.; ski, K.K.; Sałat, K.; Zmudzki, P.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 24, 1598.

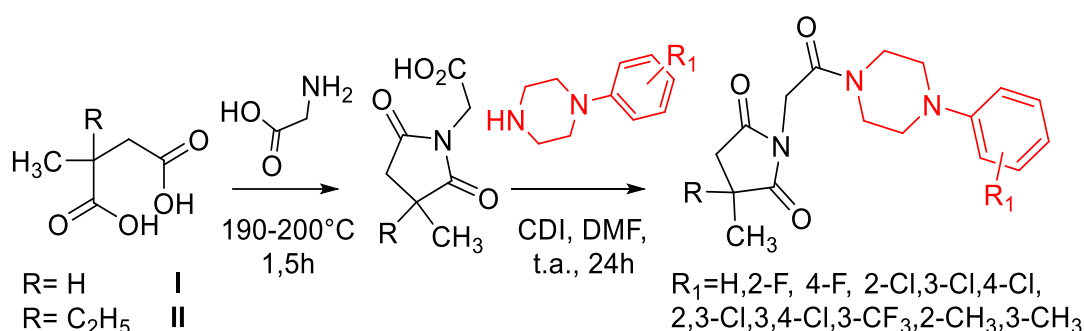


Schéma 60

III. Synthèse des nouvelles moléculaires à une fonction amide

Vue la simple méthodologie pour synthétiser des carboxamides, citée précédemment, il nous est apparu évident de préparer de nouvelles structures hétérocycles et de les fonctionnaliser. Dans ce contexte, nous avons exploité une méthode d'activation d'acide carboxylique par le chlorure de thionyle, en utilisant comme produit de départ l'acide salicylique, ce dernier présente de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques, par exemple : il induit l'apoptose des cellules de carcinome du côlon cultivées in vitro.⁷⁸

1. Synthèses des carboxamides

1.1. À partir de l'acide salicylique

Nous avons préparé le chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle sur l'acide salicylique. Le chlorure d'acide, recueilli après élimination de l'excès de réactif, est immédiatement engagé dans la réaction d'amidification. Celle-ci est réalisée par addition lente de l'amine dissoute dans le dichlorométhane à une solution de chlorure d'acide sous agitation et à température ambiante (Schéma 61 ; Tableaux 3 et 4).

⁷⁸ Zitta, K.; Meybohm, P.; Bein, B.; Huang, Y.; Heinrich, C.; Scholz, J.; Steinfath, M.; Albrecht, M. *Exp. Cell. Res.* **2012**; 318(7): 828.

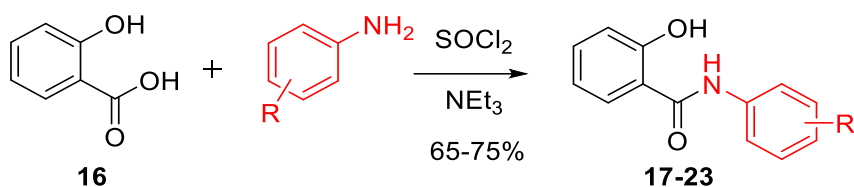


Schéma 61

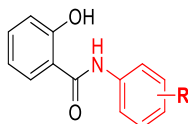


Tableau 3 : Amides synthétisés à partir de l'acide salicylique et d'une arylamine

Entrée	R	Position	Produit	Rdt %	PF (°C)
1	H	-	17	71	119-121
2	F	<i>Para</i>	18	65	169-171
3	Cl	<i>Para</i>	19	67	184-186
4	HO	<i>Para</i>	20	70	154-156
5	CN	<i>Para</i>	21	73	163-165
6	CH₃O	<i>Para</i>	22	75	149-151
7	NO₂ ; CH₃	<i>Méta ; Ortho</i>	23	70	121-124

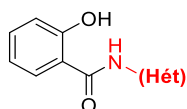
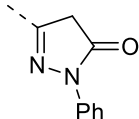
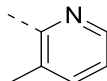


Tableau 4 : Amides élaborés à partir de l'acide salicylique et des amines hétérocycliques

Entrée	Hét	Produit	Rdt %	PF (°C)
8		24	66	196-198
9		25	66	127-129

1.2. À partir de l'acide cinnamique

Nous avons préparé une nouvelle série d'amides par condensation de l'acide cinnamique **26** avec différentes amines (schéma 62 ; tableau 5).

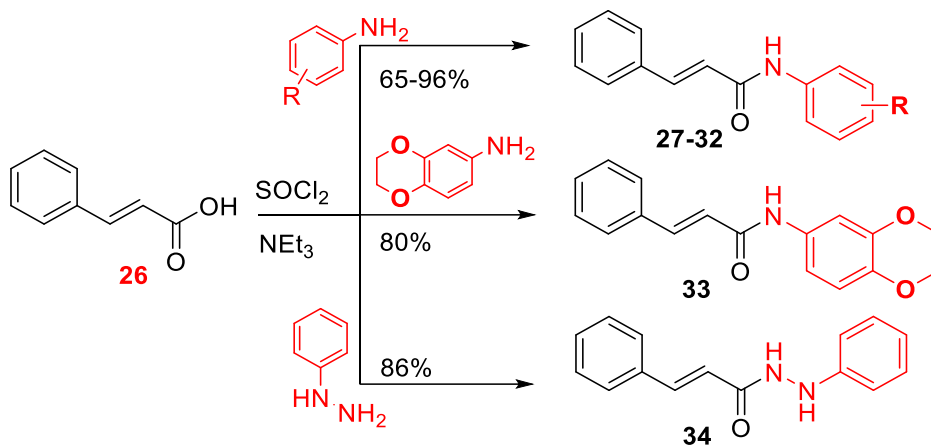


Schéma 62

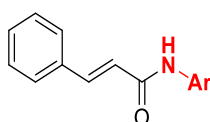


Tableau 5 : Amides préparés à partir de l'acide salicylique et des arylamines

Entrée	Ar	Produit	Rdt %	PF (°C)
10		27	71	159-161
11		28	65	144 - 146
12		29	96	140 - 142
13		30	70	144 - 146
14		31	75	145 - 147
15		32	93	125 - 127
16		33	80	200 - 202
17		34	86	68 - 70

Cette méthode a donné des rendements entre 65% et 96%. Après traitement, et séparations chromatographiques (Tableaux 3, 4 et 5). Par contre, des résultats moins

satisfaisants ont été obtenus pour la synthèse du cinnamide à partir de l'acide 4-aminobenzènesulfonique avec un rendement de 10% seulement. Ceci peut être expliqué par la présence de la fonction acide sulfonique qui est peu réactive en milieu basique.

Après la synthèse des amides, nous avons tenté la préparation des pyrazoles correspondant, à partir des cinnamides. Cependant, nous avons rencontré un problème d'accès aux composés cycliques pyrazoliques souhaités.

2. Synthèse des pyrazoles à partir des cinnamides

Nous avons fait réagir une quantité équimolaire du cinnamide avec différents hydrazines. Tous les essais entrepris ont conduit à l'hydrolyse, sauf le cas du *N*-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)cinnamide **33** (Tableau 6).

La réaction s'est déroulée à reflux, avec le méthyle hydrazine dans du diméthyle sulfoxide (DMSO) pendant six jours. Nous avons obtenu le (*Z*)-*N*-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-3-(2-methylhydrazinyl)-3-phenyl-acrylamide **35** avec un rendement de 49 % (Schéma 63).

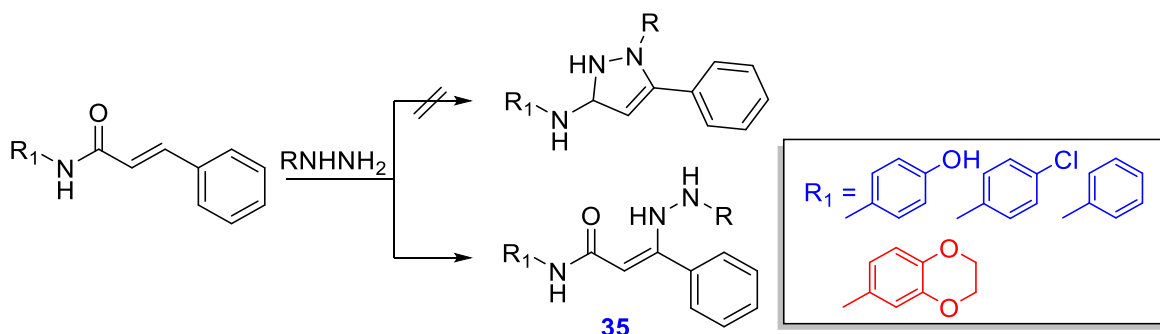
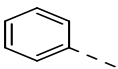
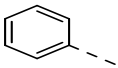
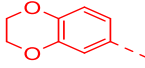
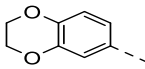
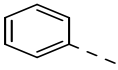
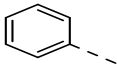
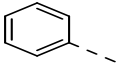
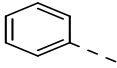
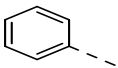
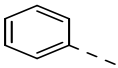
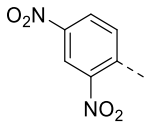


Schéma 63

Ces essais infructueux dont les résultats sont illustrés dans le tableau ci-dessous, nous montrent la difficulté à faire réagir un groupement α,β -carboxamide, dans des conditions permettant une cyclisation suivant la réaction d'addition de Michael. L'addition suivie d'une élimination, fait que c'est le groupement amine qui subit l'élimination. D'où l'échec de la cyclisation souhaitée pour obtenir le cycle pyrazolique.

Tableau 6 : Différents essais pour l'obtention du squelette pyrazolique à partir des cinnamides et différents hydrazines

Entrée	R ₁	R	Condition	Temps	T (°C)	Produit	Rdt (%)
1		-	NaN ₃ , EtOH, MW	20min	150	-	-
2		H	EtOH, MW	20min	150	-	-
3		CH ₃	DMSO	6j	reflux	35	49
4		-	NaN ₃ , DMSO	3j	reflux	-	-
5			EtOH	48h	reflux	-	-
6			AcOH	24h	reflux	-	-
7		H	EtOH,	48h	reflux	-	-
8			EtOH,	24h	reflux	-	-

Nous avons tenté par la suite, de changer les conditions opératoires, afin d'avoir une ultime possible réactivité de ce groupement fonctionnel amide α,β -insaturé, et aboutir à des résultats promoteurs et encourageants. Les nouvelles conditions opératoires que nous avons essayées, utilisent la condensation du composé **36**, le (*E*)-*N*-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-3-phényl-prop-2-ène-thioamide, préparé à partir du *N*-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-cinnamamide **33**, sous l'action du pentasulfure de phosphore (P₂S₅), dans le dichlorométhane (schéma 64).

La transformation de la fonction carboxamide en thio-carboxamide était l'idée pour contourner l'élimination du groupement amine et la formation du cycle pyrazolique avec le méthyle hydrazine dans l'acide acétique en microonde. Malheureusement ces réactions ont été soldées par un nouvel échec. Seuls les produits de départ ont été récupérés (Schéma 64).

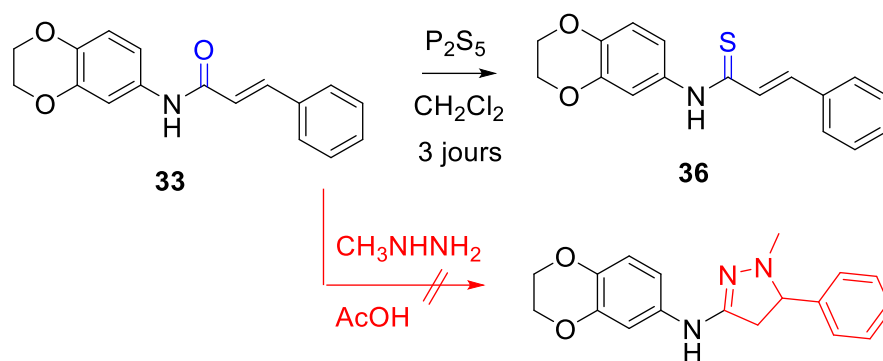


Schéma 64

Une autre série d'essais a été réalisée, dans le but de tester la réactivité de la molécule, la *N*-phénylcinnamohydrazide **34**, en utilisant cette fois-ci différentes conditions opératoires qui ont été précisées dans le tableau 7.

Mais nous avons obtenu, inopportunément, un autre produit, qui est le *N*-méthyl-cinnamohydrazide **37**, avec un bon rendement de 93% (Schéma 65). Ce dernier est dû à l'attaque du méthylhydrazine sur le *N*-phénylcinnamo-hydrazide **34** (entrées 1 et 3).

Par contre, aucune réaction n'a été décelée dans le cas de l'azide de sodium (entrées 2, 4 et 5), ainsi que pour le 4-aminophénol (entrée 6) et le 1-isocyanatopropane (entrée 7).

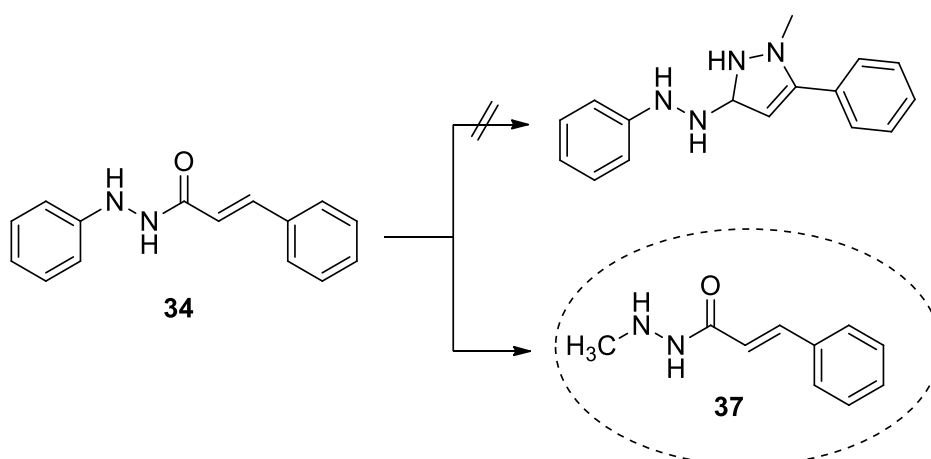
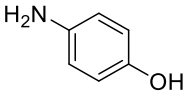
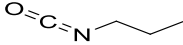


Schéma 65

Tableau 7 : Conditions d'essais dans le cas de la *N*-phénylcinnamohydrazide **32**

Entrée	Réactif	Conditions	Temps	T (°C)	Produit	Rdt (%)
1	CH ₃ NHNH ₂	DMSO	2h	120	37	75
2	NaN ₃	DMSO	48h	150	-	-
3	CH ₃ NH-NH ₂	DMSO, Pd (II), BINAP acétyl- acétionate.	3j	150	37	93
4	NaN ₃	DMSO, Pd (II) BINAP acétyl-acétionate	48h	120	-	-
5	NaN ₃	DMSO, Pd (II) acétyl-acétionate	48h	120	-	-
6		tBuONa/ DMF/ CuI	20h	100	-	-
7		CH ₂ Cl ₂ /I ₂ /benzène	7h	T.A.	-	-

Malgré ces échecs, nous avons obtenu, de manière fortuite, l'hétérocycle pyrazolique, le 5-phénylpyrazolidin-3-one **38**, avec la perte de la partie fonctionnelle arylamine. Ceci n'a été possible que dans le cas où la réaction se produit sous irradiation micro-ondes de l'hydrazine avec les différents dérivés de cinnamides (Schéma 66).

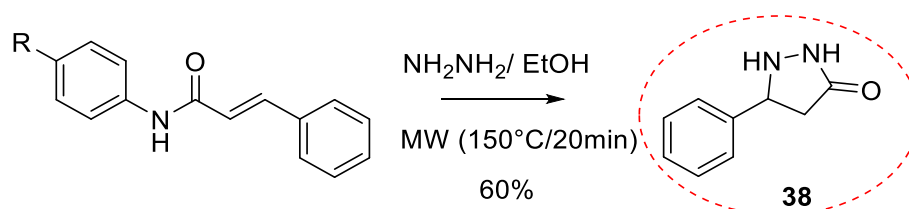


Schéma 66

L'étude de la réactivité des carboxamides α , β -insaturés, complétée par une recherche bibliographique, a permis de comprendre les difficultés à faire réagir cette fonction, qui sont dues à la présence de liaison carbone-azote de l'amide dans la structure. Bien qu'ils moins réactifs que les carbonyles α , β -insaturés, ces systèmes se sont révélés d'une grande utilité en synthèse organique notamment, parce qu'ils présentent une réactivité supérieure sur le plan chimique et biologique. Nous avons essayé de synthétiser des hétérocycles azotés à partir des composés carboxamides. Les

différentes tentatives de synthèse des composés pyrazoliques n'ont pas conduit à l'hétérocycle attendu. Les essais de cyclisation se sont soldés par une dégradation du mélange réactionnel ou par des réactions secondaires. Les différents dérivés du cinnamide et ceux de l'hydroxyarylamide ont été testés sur des prélèvements humains de parenchyme pulmonaire et d'artères pulmonaires obtenus au cours de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire de patients souffrant d'HTAP et suivi dans le Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire à l'hôpital Antoine Béchère et à l'hôpital Européen Georges Pompidou. Cette partie a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Prof. Saadia EDDAHIBI (INSERM-Paris).

IV. Études pharmacologiques

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie grave caractérisée par une obstruction progressive des petites artères pulmonaires, conduisant à une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et à terme à une défaillance cardiaque droite et au décès du patient. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est diagnostiquée par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos ou 30 mmHg avec l'exercice.⁷⁹

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire sélective pulmonaire de remodelage dans lequel les cellules au sein de la paroi du vaisseau, y compris les cellules pulmonaires des artères musculaires lisses (PA-SMC), sont caractérisées par une prolifération excessive et une apoptose altérée en raison d'un dérèglement de multiples mécanismes de signalisation cellulaire.⁸⁰

1. Matériel et méthodes

1.1. Prélèvements humains (Patients)

Ces études ont été réalisées à partir de prélèvements de parenchymes et d'artères pulmonaires, obtenus au cours de transplantations pulmonaires ou cardio-

⁷⁹ Comer, M. B.; Hons, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **2002**, 42, 47.

⁸⁰ Parsons, A.A.; Raval, P.; Smith, S.; Tilford, N.; King, F.D.; Kaumann, A.J.; Hunter, J. *Journal of cardiovascular pharmacology*, **1998**, 32, 220.

pulmonaires de patients souffrants d'HTAP et suivies dans le Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire à l'hôpital Antoine Bécclère et à l'hôpital Européen Georges Pompidou.

Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été confirmé chez tous les patients atteints par cathétérisme cardiaque droit, la condition associée (idiopathique, héritable...) a été confirmée, selon les recommandations internationales en vigueur (1, 219). L'indication de transplantation a été posée après discussion collégiale médico-chirurgicale chez des patients atteints d'HTAP sévère et réfractaire au traitement médical optimal.

Le tissu contrôlé provenait de biopsies pulmonaires effectuées lors de la cure chirurgicale de pneumothorax, ou au cours de lobectomies ou pneumonectomies réalisées par l'exérèse d'un cancer bronchique. Une échocardiographie préopératoire éliminait une hypertension pulmonaire chez chacun des sujets contrôlés. L'ensemble des prélèvements (transplantations, lobectomies, pneumonectomies, biopsies pulmonaires) a été effectué au Centre Chirurgical Marie Lannelongue (Pr. Ph Dartevelle et Pr. E. Fadel). Un consentement libre et éclairé a été obtenu auprès des patients ou de leurs familles avant chaque prélèvement, afin qu'il soit utilisé à des fins des recherches médicales.

1.2. Traitement du tissu humain

Afin de garantir l'intégrité nucléaire, protéique et morphologique des tissus utilisés, le parenchyme pulmonaire prélevé par le chirurgien a été traité rapidement et stérilement, au moment même de l'intervention chirurgicale au bloc opératoire.

Lors des transplantations, le poumon droit natif explanté est gonflé à l'aide d'un mélange d'ornithylcarbamytransférase (OCT, VWR) et de phosphate buffered saline (PBS) dans un rapport 1 : 5, par application intra-bronchique ; chaque lobe étant gonflé via sa bronche principale.

Quand le lobe est suffisamment distendu, la bronche est ligaturée. Lorsqu'un lobe pulmonaire entier ne peut être obtenu (prélèvements contrôlés), le mélange OCT-PBS est directement injecté dans le parenchyme pulmonaire à l'aide d'une aiguille 18G.

De multiples prélèvements tissulaires sont obtenus en sectionnant différentes zones du parenchyme pulmonaire, des échantillons périphériques et centraux des 3

lobes sont récupérés et numérotés de façon systématique. Les échantillons sont inclus dans de l'OCT pur, placé dans des cupules de congélation puis rapidement congelés dans un bain d'iso-pentane refroidi par de la carboglace. Les blocs de tissu pulmonaire ainsi obtenus sont stockés à -80°C jusqu'à leur utilisation. En même temps une collerette d'artère pulmonaire est disséquée séparément, placée dans un milieu de transport DMEM et stockée pendant un temps maximum de 48 heures à +4°C. Les cellules musculaires lisses sont ensuite recueillies par la technique d'explant décrite plus loin.

1.3. Culture des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires

Les cellules musculaires lisses (CML) d'artère pulmonaire sont cultivées à partir d'explants. Les artères pulmonaires prélevées (5 à 10 mm de diamètre) sont placées dans un milieu de transport DMEM et stockées plus de 48 heures à + 4°C.

Au moment de la mise en culture, le vaisseau est ouvert, rincé et nettoyé de tout tissu conjonctif, il est ensuite découpé en petits lambeaux de 2 à 5 mm² puis sont placés dans une boîte de culture et incubés en présence de milieu de culture DMEM complémenté avec des antibiotiques (100UI/ml de pénicilline, 0.1 mg/ml de gentamycine, 1% de fungizone et 10% de sérum de veau fœtal (SVF)). Après 2 semaines d'incubation, les CML sont transférées dans de nouvelles boîtes de culture. Arrivées à confluence, les CML sont utilisées entre le passage 1 et le passage 4. Afin de déterminer les caractéristiques phénotypiques des CML en cultures des patients HTAP et contrôles, un immuno-marquage utilisant un anticorps mono-local dirigé contre une protéine spécifique du cytosquelette des CML (alpha-actine) est réalisé.

1.4. Cultures des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont obtenue par digestion enzymatique (Dispase 1) d'un fragment de tissu pulmonaire de 5cm³ placé à 37°C pendant une nuit ; la suspension obtenue est alors filtrée, placée sur des puits enduits de gélatine (0.1%) et placée dans un milieu spécifique (MCDB131 (Invitogen, Cergy Pontoise, France) supplémentée avec 10% de L-glutamine, 25 mmol/L d'HEPES, 10 U/mL de pénicilline/streptomycine, 4mmol/L de L-glutamine, 25 mmol/L d'HEPES, 10 U/mL d'héparine et des facteurs de croissances endothéliaux (VEGF). Une purification

immuno-magnétique est ensuite réalisée à l'aide de microbilles (Dynabeads (Dyna, Compiègne, France)), marquées à l'aide d'un anticorps mono-local anti-PECAM (CD31). Le phénotype endothélial a été contrôlé par double marquage avec LDL acétylé couplé à un marqueur fluorescent (carbocyanine) (Dil-Ac-LDL, Tebu, le Perray en Yvelines, France) et un anticorps endothélial spécifique (*Ulexeuropaeus* agglutinin 1 (UEA-1, Sigma, Lyon, France)).

Les expériences sont répétées en utilisant des anticorps monoclonaux anti-desmine et anti-vimentine (Dako, Trappes, France). Les cellules positives pour Dil-Ac-LDL et UEA-1 et négatives pour la desmine et la vimentine, correspondent aux cellules endothéliales et elles ont été utilisées entre les passages 3 et 6.

2. Résultats et discussion

2.1. Tests des molécules synthétisées et résultats biologiques

Tous les premiers tests ont été réalisés sur des Cellules Musculaires Lisses (CML) de sujets témoins. Avant de tester les molécules sur la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires humaines, nous avons réalisé un essai de solubilité et de toxicité de ces molécules. Celles qui sont non solubles, même à faible concentration ne seront pas testées. Ensuite, nous avons testé la capacité de ces drogues à inhiber la croissance cellulaire sur plusieurs cultures. Le test utilisé est le comptage cellulaire, d'abord les cellules sont ensemencées à une densité de 50.000 cellules par puits. Après 24 heures d'adhésion, les cellules sont synchronisées par simple privation de sérum de veau fœtal (SVF).

Après une durée de 48 heures, la stimulation de la prolifération des cellules a été réalisée en incubant les cellules, soit en présence de 10 µg /ml de PDGF « platelet derived growth factor », soit en présence de 10% de SVF. Afin de tester l'efficacité des produits, nous avons évalué la prolifération des cellules en présence de chacun des deux facteurs de croissance seul, ou en présence de 10 µg de l'inhibiteur. Après 48 heures d'incubation, les cellules sont trypsiniées et comptées. Le degré de prolifération et ou d'inhibition est comparé avec celui des cellules musculaires lisses incubées avec le milieu, sans aucun facteur de croissance (Base).

Nous avons pu mettre en suspension tous les produits synthétisés. Quant à la toxicité cellulaire des molécules testées, aucun des produits ne semble être toxique aux

concentrations utilisées. Ainsi, nous avons choisi la concentration de 10 µg /ml. Comme l'indiquent les tableaux 8 et 9, ainsi que les représentations graphiques (figures : 8, 9 et 10) ci-dessous, en comparaison avec l'état de base, l'effet mitogène du SVF est plus marqué que celui du PDGF.

Tableau 8 : Effet des composés **17** à **22** sur la croissance de cellules musculaires lisses d'artère pulmonaire humaine.

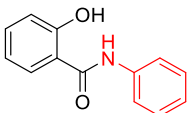
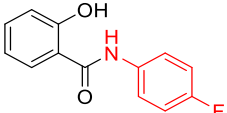
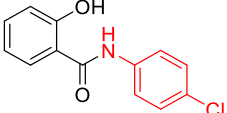
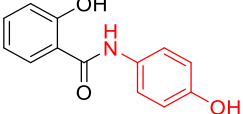
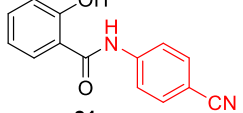
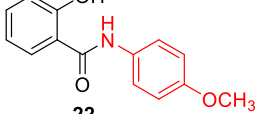
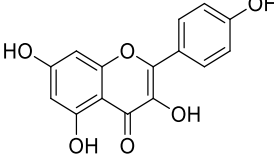
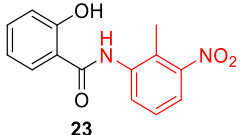
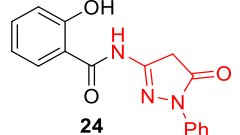
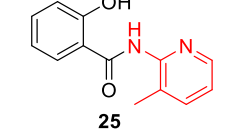
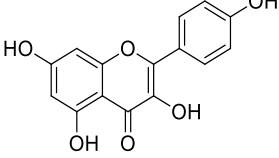
COMPOSÉ	Série 1: CML-C1222		Série 2: CML-C1218	
	Nbre de Cellules: CML - C1222	SEM	Nbre de Cellules: CML - C1218	SEM
Base	10000	750	4000	1500
 17	4000	1200	8000	820
 18	2000	520	12000	1400
 19	10000	1000	2000	250
 20	18000	846	8000	785
 21	4000	520	17000	951
 22	14000	845	14000	1500
 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) -4H-chromen-4-one	22000	684	8000	840
SVF	27000	1780	20000	520

Tableau 9: Effet des composés **23** à **25** sur la croissance de cellules musculaires lisses d'artère pulmonaire humaine.

COMPOSÉ	Série 1: CML-C1222		Série 2: CML-C1218	
	Nbre de Cellules: CML - C1222	SEM	Nbre de Cellules: CML - C1218	SEM
Base	10000	750	4000	1500
 23	2000	621	6000	1100
 24	6000	960	6000	890
 25	4000	846	4000	984
 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	22000	684	8000	840
SVF	27000	1780	20000	520

Comme l'indique les tableaux 8 et 9, ainsi que les représentations graphiques (Figures : 8, 9 et 10) ci-après, en comparaison avec l'état de base, l'effet mitogène du SVF est plus marqué que celui du PDGF. Lorsque les inhibiteurs sont additionnés, une inhibition de la prolifération cellulaire apparaît, qui semblerait significative seulement pour les produits **17, 18, 19, 23, 24, 25, 29 et 30**.

Le graphique de la figure 9 regroupe tous les produits de synthèse, les dérivés de cinnamamide et de 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide, testés sur la prolifération des cellules musculaires des artères pulmonaires, ainsi que le composé organique naturel la 3,5,7,4'-tétrahydroxyflavone issu d'un extrait réalisé au laboratoire à partir des feuilles de « *Cassia Alata* ». ^{81, 82}

⁸¹ (a) Cortijo, J.; Martí-Cabrera, M.; Bernabeu, E.; Domènech, T.; Bou, J.; Fernández, A. G.; Beleta, J.; Palacios, J. M.; Morcillo, E. J. *British journal of pharmacology* **1997**, 122,1455. (b) Launay, J. M.; Hervé, P.; Peoc'h, K.; Tournois, C.; Callebort, J.; Nebigil, C. G.; Etienne, N.; Drouet, L.; Humbert, M.; Simonneau, G.; Maroteaux, L. *Nature Médecine* **2002**, 8, 1129. (c) Yildiz, O.; Cicek, S.; Ay, I.; Demirkilic, U.; Tuncer, M. *Ann. Thorac. Surg.* **1996**, 62, 1392.

⁸² Rhazri, K.; Hamri, S.; Lebri, M.; Onguéné, R.; Ouchetto, H.; Hafid, A.; Izikki, M.; Khouili, M. *Der Pharma Chemica* **2015**, 7(7), 241.

Ce travail a permis de comparer l'effet prolifératif engendré par les différents groupes structuraux de la série des cinnamamides, celle des benzamides et du dérivé flavonique.

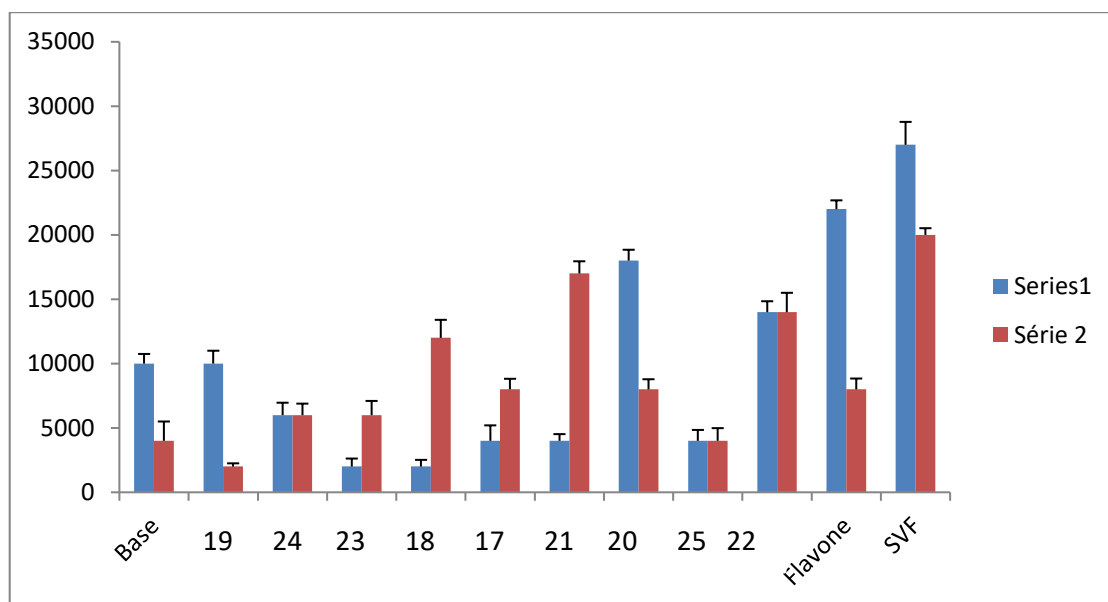


Figure 8 : Représentation graphique des résultats obtenus avec les composés 17-25 des 2 séries réalisées, respectivement, sur les CML-C1222 et CML-1218.

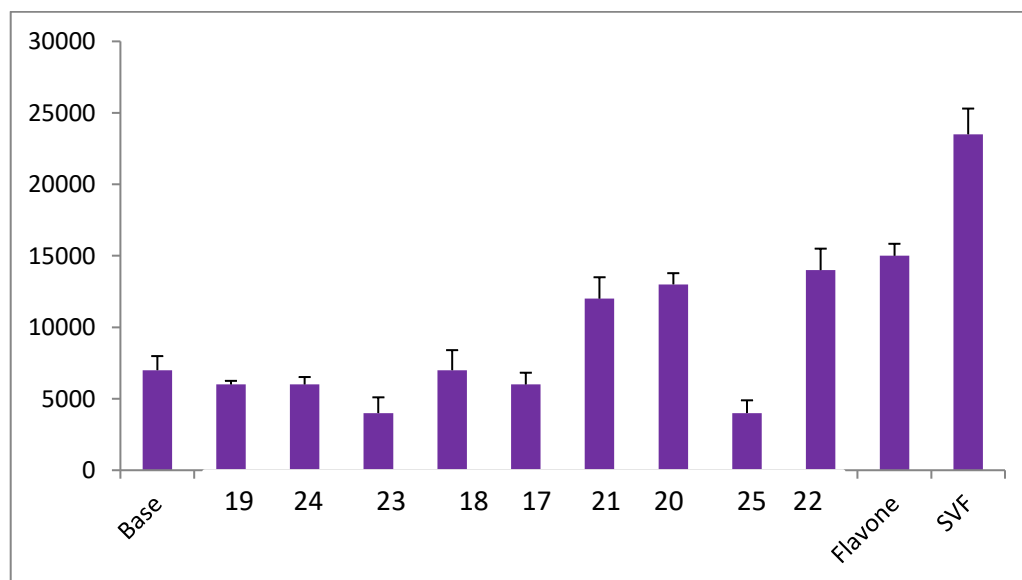


Figure 9: Représentation graphique des résultats moyens des deux séries obtenues avec les composés 17-25.

2.2. Effet de certains nouveaux dérivés de cinnamamide et 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide sur la prolifération CML-AP

Nous avons utilisé des tests d'incorporation de BrdU pour étudier la capacité des dérivés cinnamamides et 2-hydroxy-*N*-arylbenzamides à inhiber la prolifération cellulaire. Les cultures de CML-PA humain dans un milieu supplémenté avec 10% de FCS ont été traitées avec de nouveaux dérivés de cinnamamide et 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide à une concentration finale de 10 μ M, pendant 24 heures. Le degré d'incorporation de BrdU a indiqué une inhibition de la croissance PA-SMC par les composés (Figures 8, 9 et 10).

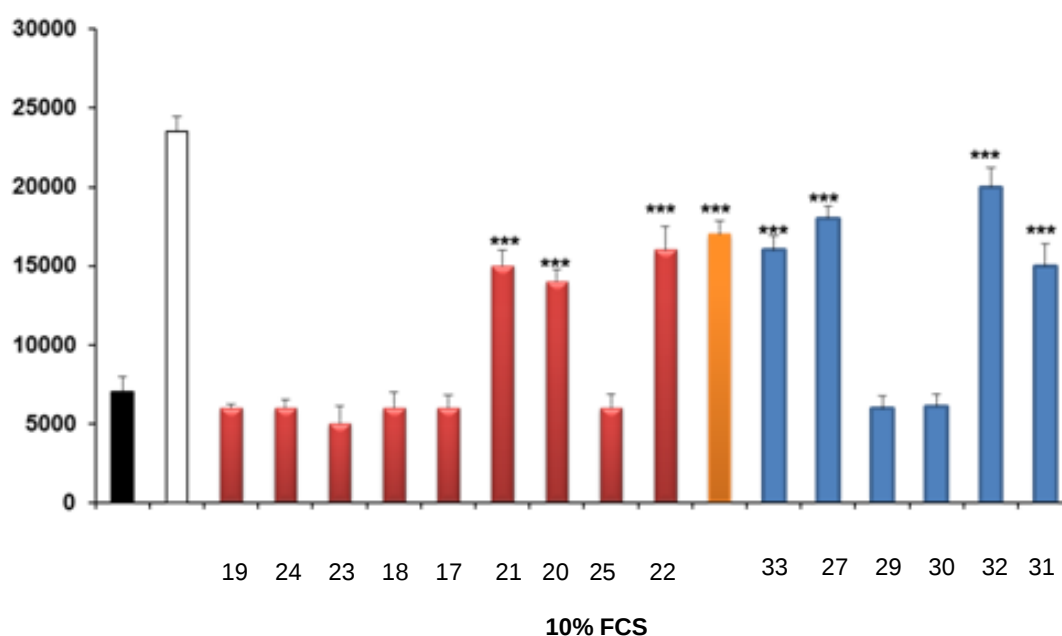


Figure 10: Effet de différents produits sur la prolifération des CML-AP.

■ Flavone ; ■ Benzamide (17-25) ; ■ Cinnamide (27-33)

Hypertension Artérielle Pulmonaire Humaine: Artère pulmonaire humaine. Etude de la croissance des cellules musculaires lisses en présence des différents composés de synthèse. Utilisation des tests d'incorporation de BrdU.

En effet, l'addition de 10% de FCS dans le milieu a augmenté l'incorporation de BrdU, mais ces effets ont été complètement abolis lorsque les cellules ont été prétraitées avec les composés : 17, 18, 19, 23, 24, 25, 29 et 30.

Les doses des dérivés de la 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide et cinnamamide appliqués n'ont eu aucun effet toxique. En effet, la viabilité cellulaire et de l'apoptose étaient similaires dans les cellules traitées avec les composés de synthèse et celles incubées avec le véhicule seul.

Comme le montre la figure 10, les dérivés de cinnamamide (**29**, **30**) et les dérivés de 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide (**17**, **18**, **19**, **23**, **24** et **25**) présentent une excellente action antiproliférative sur la croissance PA-CML, dans les mêmes conditions.

Nous constatons que les dérivés 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide ont un effet antiprolifératif mieux que les dérivés de cinnamamides. En effet, tous ces produits possèdent une fonction phénol, présente sur le dérivé d'acide salicylique et une fonction carboxamide (-NH-C=O) reliant le groupement 2-hydroxyphényle avec divers groupes aryle et hétéroaryle.

En ce qui concerne les dérivés de 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide, les composés **17**, **19** et **25** (NH-C=O) ont un bon effet, alors qu'aucun effet antiprolifératif n'a été décelé par les composés substitués sur le noyau aromatique avec les groupements: méthoxy (MeO-) (**22**), nitrile (CN) (**21**) et du phénol (OH) (**20**).

D'autre part, les dérivés de la 2-hydroxy-*N*-arylbenzamide et des composés **29** et **30** (cinnamamide C=C-C=O) ont marqué un effet antiprolifératif sur la prolifération de CML-AP (présence d'un atome d'halogène ou un groupe phénol). Alors nous n'avons observé aucun effet antiprolifératif concernant les molécules substituées par un groupe méthyle (**32**), un groupe méthoxy (**31**), un groupe phényle non substitué (**27**) et le groupe hétéroaryle (**33**).

Au cours de ce chapitre, nous avons synthétisé d'autres composés hétérocycliques azotés ayons pour structure de base l'hétérocycle pyrazolique, avec l'élimination des groupements amines. Nous avons envisagé d'utiliser d'autres stratégies efficaces de synthèse des hétérocycles azotés, qui seront détaillées dans la partie II.

Les résultats obtenus dans ce travail ont fourni des informations pour l'effet antiprolifératif de ces nouveaux dérivés cinnamamides et 2-hydroxy-*N*-arylbenzamides, sur les cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (CML-AP) isolées, à partir de patients souffrant d'HTAP, par incorporation de BrdU.

Ces données suggèrent que les produits **17, 18, 19, 23, 24, 25, 29** et **30** sont les plus adaptés pour répondre à nos besoins, ainsi qu'à nos objectifs qui sont : d'améliorer la qualité de ces produits, dans un premier temps et, dans un deuxième temps, de synthétiser et tester d'autres molécules à la fois sur des cellules de sujets sains et de patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire.

PARTIE II.
SYNTHESE DES DERIVES
PYRAZOLOPYRIDINIQUES

Chapitre I.

Synthèse des dérivés pyrazolopyridiniques

I. Introduction

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines représentent une classe très importante en raison de leurs activités biologiques et pharmacologiques ⁸³ originales et polyvalentes, telles que des activités anti-paludismes,⁸⁴ antiprolifératives,⁸⁵ antimicrobiennes,⁸⁶ anti-inflammatoires ⁸⁷ et la stérilité.⁸⁸

Certains hétérocycles à structure de base pyrazolo[3,4-*b*]pyridine sont des anxiolytiques, tels que : le cartazolate, l'etazolate et le tracazolate (figure 11), l'agent thérapeutique cardiovasculaire,⁸⁹ BAY 41-2272,17 et l'inhibiteur de GSK-3, efficace dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la synthèse de tels composés a attiré une attention considérable. Récemment, de nombreux procédés de synthèse pour la préparation des dérivés de pyrazolopyridines ont été reportés.⁹⁰

Chacune de ces méthodes a ses avantages, mais présente également un ou plusieurs inconvénients, tels que la non chimio-sélectivité de la réaction, l'utilisation de solvants organiques, l'exigence d'un appareil spécial (par exemple, micro-ondes, ultrasons) et de la difficulté dans la récupération et la réutilisation des catalyseurs ont été signalées dans la littérature.⁹¹

⁸³ Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Kim, M. M.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 789.

⁸⁴ Hussin, A. M.; Abu-Shanab, F. A.; Ishak, E. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2000**, 159, 55.

⁸⁵ Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5427.

⁸⁶ (a) Hamdy, N. A.; Gamal-Eldeen, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4547. (b) Lin, R.; Connolly, P. J.; Lu, Y.; Chiu, G.; Li, S.; Yu, Y.; Huang, S.; Li, X.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A.; Gruninger, R. H.; Adams, M.; Pesquera, A. R. F.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4297.

⁸⁷ Manetti, F.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Brullo, C.; Bruno, O.; Ranise, A.; Mosti, L.; Menozzi, G.; Fossa, P.; Trincavelli, M. L.; Martini, C.; Martinelli, A.; Tintori, C.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7172.

⁸⁸ Hamblin, J. N.; Angell, T. D. R.; Ballantine, S. P.; Cook, C. M.; Cooper, A. W. J.; Dawson, J.; Delves, C. J.; Jones, P. S.; Lindvall, M.; Lucas, F. S.; Mitchell, C. J.; Neu, M. Y.; Ranshaw, L. E.; Solanke, Y. E.; Somers, D. O.; Wiseman, J. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4237.

⁸⁹ (a) Emam, S. M.; El-Saied, F. A.; AbouEl-Enein, S. A. El-Shater, H. A. *Spectrochim. Acta A*, **2009**, 72, 291. (b) El-Tabl, H. M.; El-Saied, F. A.; Ayad, M. I. *Synth. React. Inorg. Met-org. Chem.* **2002**, 32, 1189.

⁹⁰ (a) Afghani, A.; Baradarani, M. M.; Joule, J. A. *ARKIVOC* **2009**, 20. (b) Mali, J. R.; Pratap, U. R.; Jawale, D. V.; Mane, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3980.

⁹¹ (a) Wang, S. L.; Liu, Y. P.; Xu, B. H.; Wang, X. H.; Jiang, B.; Tu, S. J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9417; (b) Jiang, B.; Liu, Y. P.; Tu, S. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3026.

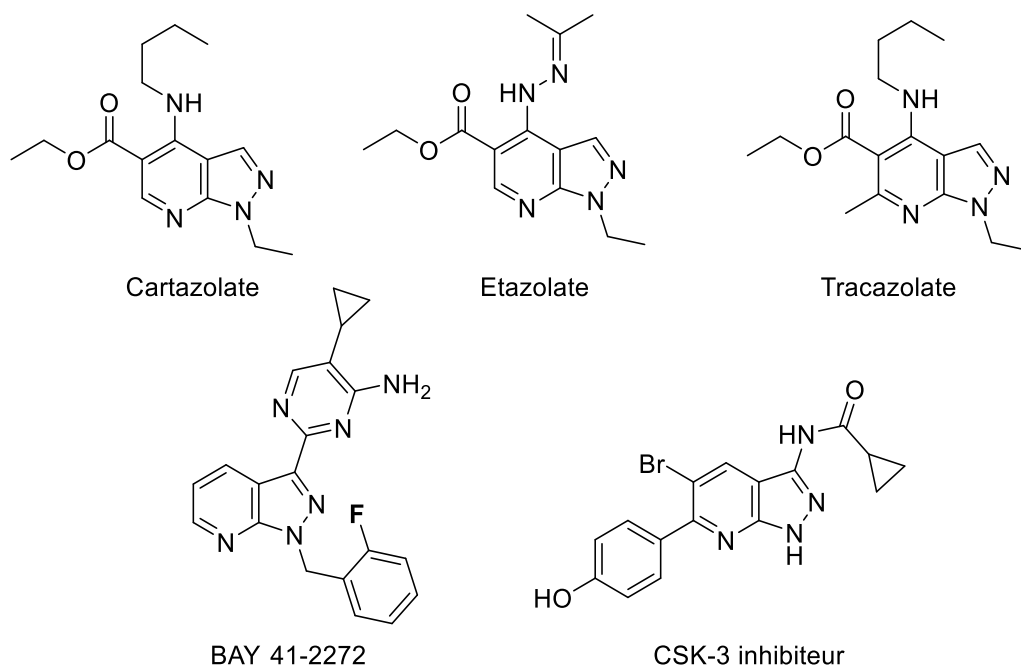


Figure 11 : Présence du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans certaines molécules biologiquement actives

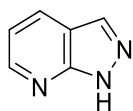
Par conséquent, pour obtenir des molécules susceptibles d'avoir des activités pharmacologiques potentielles, la synthèse des dérivés à squelette de base pyrazolopyridinique peut être d'une grande importance sur le plan biologique permettant, par la suite, d'aboutir à l'objectif souhaité.

Dans ce chapitre, avant de présenter nos résultats relatifs à la synthèse de nouveaux composés pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique sur ces dérivés et sur les réactions du couplage palladié.

II. Rappels bibliographiques sur les pyrazolopyridines

Les dérivés pyrazolo[3,4-*b*]pyridines ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux de recherche décrits dans la littérature. Tout en permettant le développement de plusieurs méthodologies pour la préparation des molécules hétérocycliques possédant le noyau pyrazolopyridine.⁹²

⁹² Nagender, P.; Kumar, R. N; Reddy, G. M.; Swaroop, D. K.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 4427.



Squelette
Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

1. Synthèse des pyrazolopyridines à partir de pyrazole

Récemment, T.B. Silva et *al.*⁹³ ont synthétisé une dizaine de dérivés de 1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine portant des groupements pharmacophores qui sont les benzènesulfonamides (**IV**) avec différents substituants (R^2) en position 4 (Schéma 67). La préparation de ces composés a été réalisée à partir de l'intermédiaire clé (**II**), le (*Z*)-2-substitué-3-((1-phényl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino)acrylate d'éthyle.

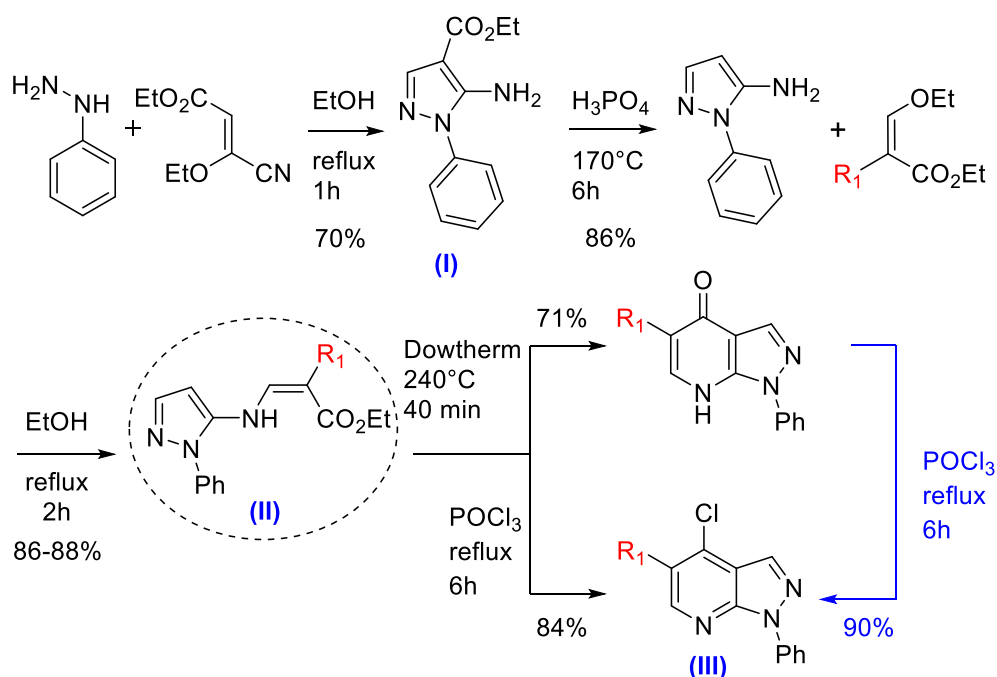


Schéma 67

Le squelette pyrazolique de base est obtenu par simple condensation de l'hydrazine avec (*Z*)-3-cyano-3-éthoxyacrylate d'éthyle dans l'éthanol à reflux, donnant le 5-amino-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (**I**). Ce dernier par une décarboxylation suivie d'une condensation de l'amine sur le (*Z*)-3-éthoxy-2-substitué

⁹³ Silva, T. B.; Bernardino, A. M. R.; Ferreira, M. L. G.; Rogerio, K. R.; Carvalho, L. J. M.; Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 7, 49.

acrylate d'éthyle fournit le composé clé le (Z)-2-substitué-3-((1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)acrylate d'éthyle (**II**). La mise au point de la réaction de cyclisation par les auteurs a permis d'aboutir au squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridine souhaité (**III**) substitué en position 4 par le Chlore avec d'excellent rendement en une seule étape en utilisant le POCl₃.

Par la suite, la fonctionnalisation de la position 4 par le butane-1,4-diamine, permettant d'avoir une chaîne aliphatique aminée à 4 carbones, qui est fonctionnalisée à son tour par le chlorure du 4-méthylbenzènesulfonyl, ces deux séquences ont fourni les benzènesulfonamides (**IV**) recherchés possédant le squelette de base pyrazolopyridine (Schéma 68).

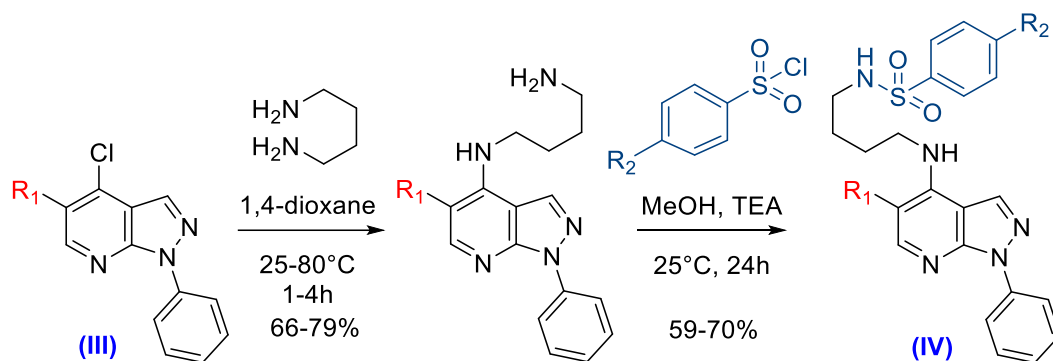


Schéma 68

Ces composés ont été testés⁹³ contre le *Plasmodium falciparum*, qui est une des espèces de *Plasmodium*, protozoaires parasites qui causent le Paludisme chez l'être humain. Il est transmis par la piqûre d'Anophèle femelle.

Cette maladie, appelée aussi malaria en anglais, est importante pour les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale), l'est aussi pour les voyageurs. D'après les résultats pharmacologiques réalisés par l'équipe de Silva,⁹³ il est à noter que les composés substitués avec le groupe fonctionnel ester éthylique ($R = -CO_2Et$) en position 5 du cycle 1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine présentent une activité inférieure par rapport au substituant nitrile ($-CN$) (Schéma 68).

Ainsi, le système 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine semble être le squelette de base prometteur pour d'autres études comme antipaludique pour surmonter la charge de résistance chez *Plasmodium falciparum*.

D'autres travaux sont cités par Gálvez et *al.*,⁹⁴ pour la préparation des dérivés hétérocycliques à structure de base la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, à savoir, les 5-*n*-alkylcyclo-alcanes[*d*]pyrazolo-[3,4-*b*]pyridines (**II**) (schéma 69).

Cette approche synthétique a été réalisée par une simple réaction de cyclocondensation entre des 5-aminopyrazoles et des cétones cycliques dans des conditions exemptes de solvant, en présence d'un catalyseur d'iode et sous irradiation par micro-ondes.

Cette procédure fournit, en une seule étape le composé spiro (**I**), avec de bons rendements, par une simple condensation de la 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5-amine **47** avec la cyclopentanone.

La condition sans solvant, utilisée dans ce cas, pour aboutir au dérivé spiro, avait échoué. Seul le dérivé hétérocyclique, le 5-butyl-1-méthyl-3-phényl-3,6,7,8-tétrahydro-cyclopenta[*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (**II**), substitué par le groupement butyle à été obtenu (Schéma 69).

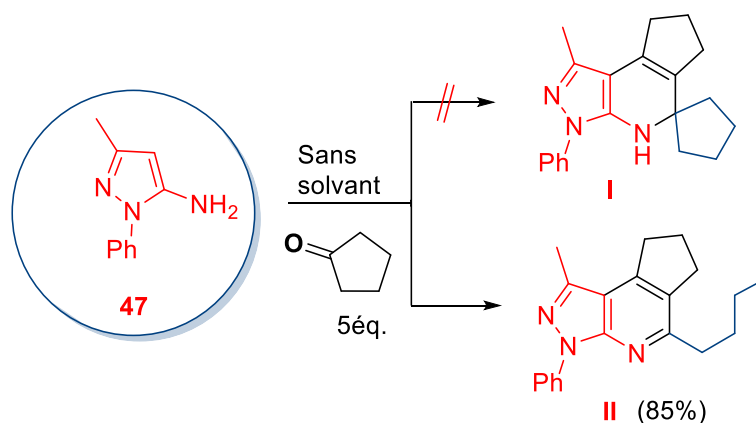


Schéma 69

⁹⁴ Gálvez, J.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Abonia, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 2, 15.

2. Synthèse des pyrazolopyridines à partir de pyridine

Revesz et *al.*⁹⁵ ont décrit de nouvelles conditions, préconisant l'utilisation dans un mélange de solvants (éthanol/n-butanol), pour la synthèse du squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridine.

Ainsi, la réaction du dérivé pyrimidique, le (5-bromo-2-méthoxyphényl)(2,6-dichloro-pyridin-3-yl)-méthanone, avec l'hydrazine conduit au 3-(5-bromo-2-méthoxyphényl)-6-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (Schéma 70).

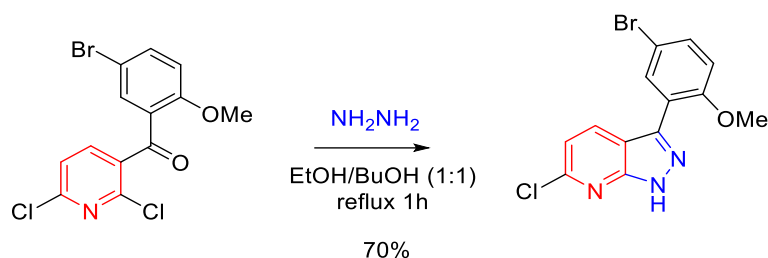


Schéma 70

Récemment K. Chavva et *al.*⁹⁶ ont synthétisé une nouvelle série d'alkyl-amides (**V**, **VI** et **VII**), possédant le squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, fonctionnalisé par le groupement trifluoro-méthyle, à partir de 6-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-amine (**III**).

Ce dernier par action du bromo-acétate d'éthyle dans l'acétone, en présence du carbonate de potassium (K_2CO_3) et de l'iodure de sodium (NaI), donne exclusivement l'intermédiaire réactionnelle clé, le *N*-alkylé : 2-(3-amino-6-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl)acétate d'éthyle (**IV**).

Après une réaction avec les différentes amines primaires aliphatiques, les amines secondaires cycliques et les acides aminés, et sous différentes conditions, les auteurs de ce travail ont obtenus les dérivés à structure de base pyrazolopyridine souhaités, les 2-(3-amino-6-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl)-*N*-alkylacétamide (**V**, **VI** et **VII**) (Schéma 71).

⁹⁵ Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 262.

⁹⁶ Chavva, K.; Pillalamarri, S.; Banda, V.; Gautham, S.; Gaddamedi, J.; Yedla, P.; Kumar, C. G.; Banda, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5893.

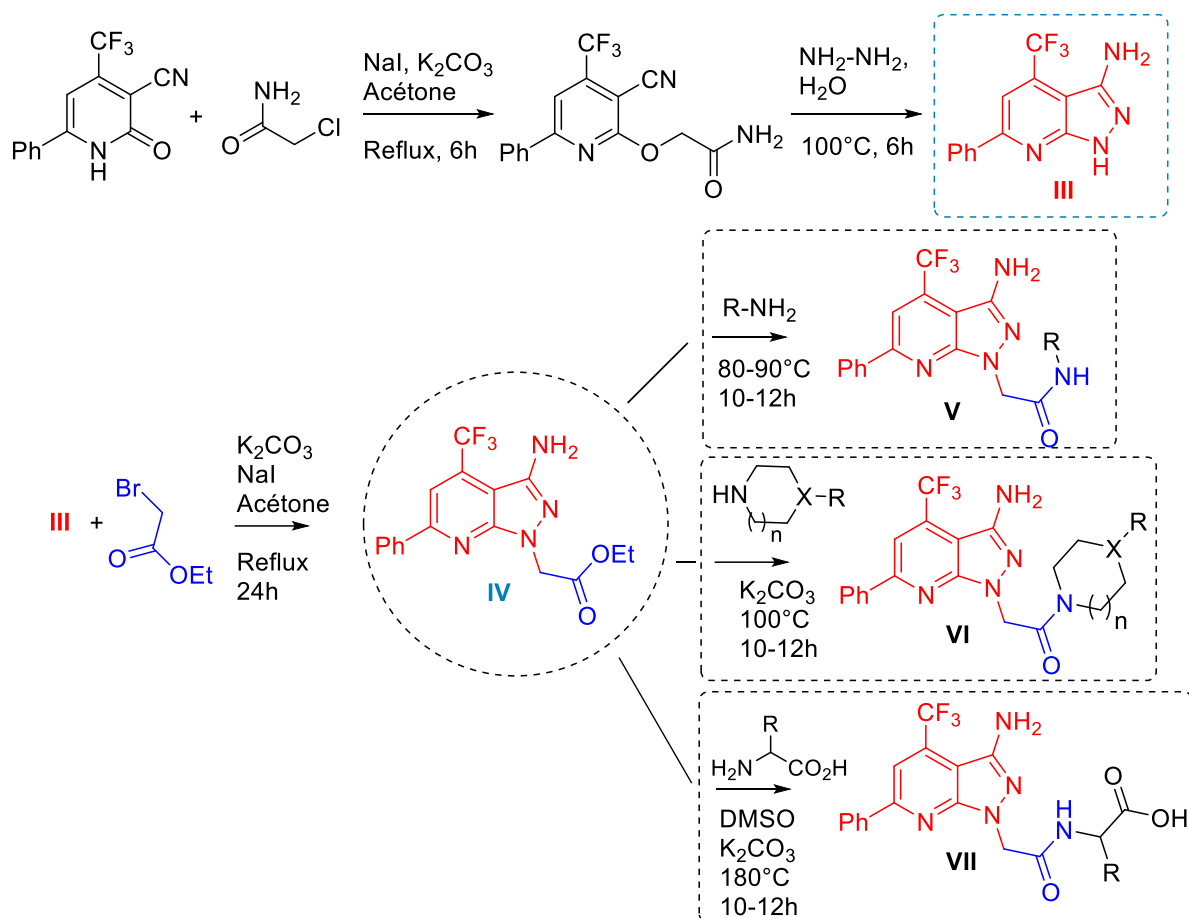


Schéma 71

Dans la littérature une séquence de réactions a été décrite pour la synthèse du 6-(thiophen-2-yl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-amine (V).⁹⁷ L'étape principale était la synthèse du 2-((3-cyano-6-(thiophen-2-yl)-4-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)oxy) acétamide (III), à partir de la 2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-4-(trifluorométhyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (I) avec du chloroacétamide, dans les conditions d'alkylation habituelles, utilisant du carbonate de potassium (K₂CO₃), l'acétone comme solvant et une quantité catalytique d'iodure de sodium (NaI) (Schéma 72).

Par la suite, la cyclisation dans l'hydrazine donne le dérivé amine 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (V) avec un excellent rendement.

⁹⁷ Bakhite, E. A.; Abdel-Rahman, A. E.; Al-Taifi, E. A. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 936.

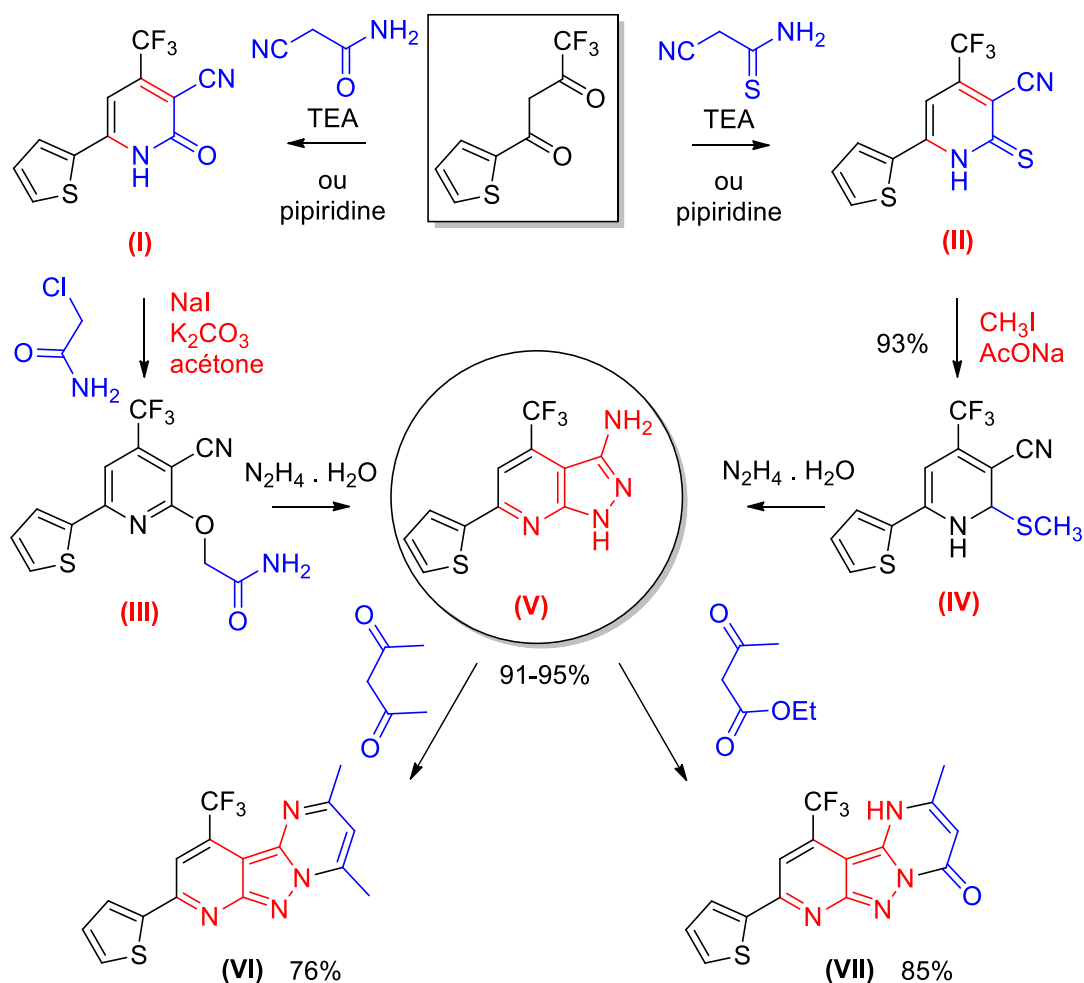


Schéma 72

Une autre séquence a été décrite par le même groupe à partir, cette fois-ci, du 6-(thiophen-2-yl)-2-thioxo-4-(trifluorométhyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (II). Ce dernier après méthylation avec l'iodure de méthyle et cyclisation dans l'hydrazine fournit le même dérivé aminopyrazolopyridine (V). Les deux composés clés I et II, ont été synthétisés à partir du produit de départ, le dicétone 4,4,4-trifluoro-1-(thiophen-2-yl)butane-1,3-dione.

Ce travail a été poursuivi pour l'obtention des squelettes azotés tricycliques, VI et VII, contenant l'entité pyrazolo[3,4-*b*]pyridinique par simple condensation des dicétones sur la structure hétérocyclique clé, le 6-(thiophen-2-yl)-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-amine (V) (Schéma 72).

3. Autres méthodes de synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines

L'équipe de Zhu Chen et *al.*⁹⁸ a réalisé la synthèse des dérivés du pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, en une seule étape, à partir d'une réaction de condensation de trois composés, l'aminopyrazole, les aldéhydes et les cyclo-cétones, en présence d'un catalyseur d'acide sulfonique carboné (C-SO₃H) dans l'eau et à une température de 60°C (Schéma 73).

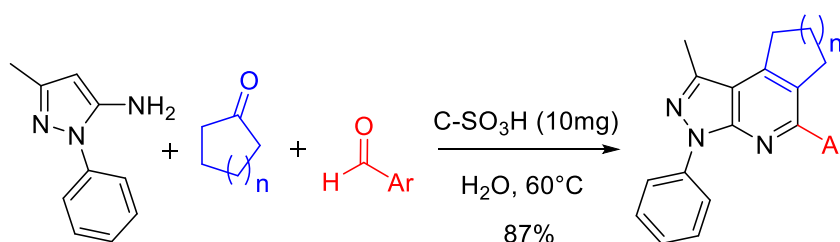


Schéma 73

Une synthèse facile et efficace des dérivés des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, indeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridine et benzo[*h*]pyrazolo[3,4-*b*]quinoline, a été rapportée par Xu S. et *al.*,⁹⁹ à partir d'une cétone α,β -insaturée et 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one dans des conditions douces. Cette synthèse peut être réalisée dans un mélange de solvant (eau et acétonitrile), en présence du catalyseur acide *para*-toluène sulfonique (APTS). Les autres avantages de cette réaction étaient simples à opérer dans des conditions réactionnelles douces, avec des rendements élevés et une large gamme de substrats utilisés (Schéma 74).

⁹⁸ Chen, Z.; Shi, Y.; Shen, Q.; Xu, H.; Zhang, F.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4749.

⁹⁹ Xu, S.; Wang, Z.; Li, X.; Rong, L.; Tu, S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5754.

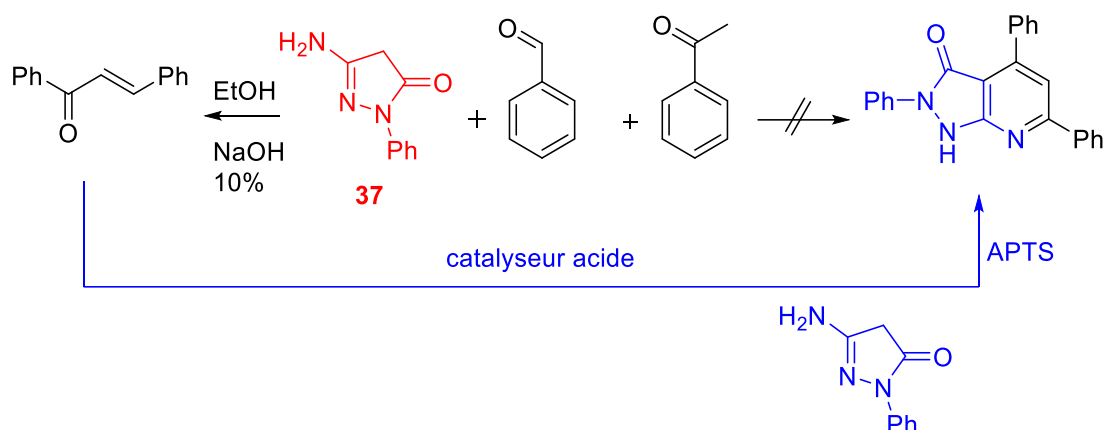


Schéma 74

Les travaux effectués par Gunasekaran, P. et *al.*,¹⁰⁰ ont permis de préparer une nouvelle série de *N*,3-diméthyl-5-nitro-1,4-aryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-amines. Elle est obtenue suivant des réactions multi-composés (RMC), avec du *N*-méthyl-(méthylthio)-2-nitroprop-1-ène-1-amine, des aldéhydes aromatiques et des 3-méthyl-1-aryl-1*H*-pyrazole-5-amines dans l'éthanol en présence d'un catalyseur la L-proline. Cette transformation implique la formation de deux liaisons C-C et C-N conduisant à la création d'un cycle à six chaînons en une seule étape (Schéma 75).

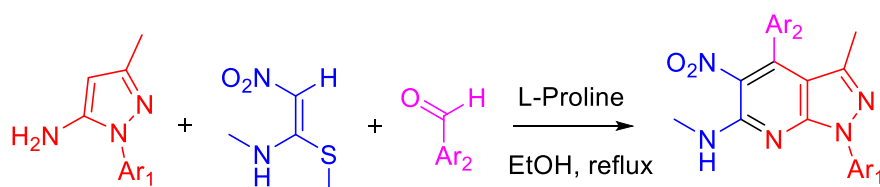


Schéma 75

Parmi les stratégies de synthèse, nous avons celles qui préconisent l'utilisation d'un motif pyrazolo[3,4-*b*]pyridinique comme structure de base, nécessitant la préparation d'un synthon pyrazolique, ou tout simplement à partir d'une pyridine α -électrophile. Ce squelette de base pyrazolopyridine, comme nous l'avons largement évoqué dans cette partie bibliographique, est synthétisé des fois en plusieurs étapes.

Nous nous sommes intéressés, cette fois-ci, à la synthèse de nouveaux composés qui contiennent le squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques. Notre stratégie de

¹⁰⁰ Gunasekaran, P.; Gunasekaran, P.; Prasanna, P.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 329.

synthèse se repose sur l'utilisation d'un nouveau synthon, le 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (forme B), qui est la forme tautomère du 6-méthyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione (forme A) (Figure 12).

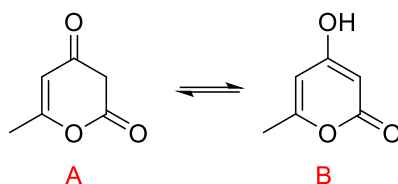
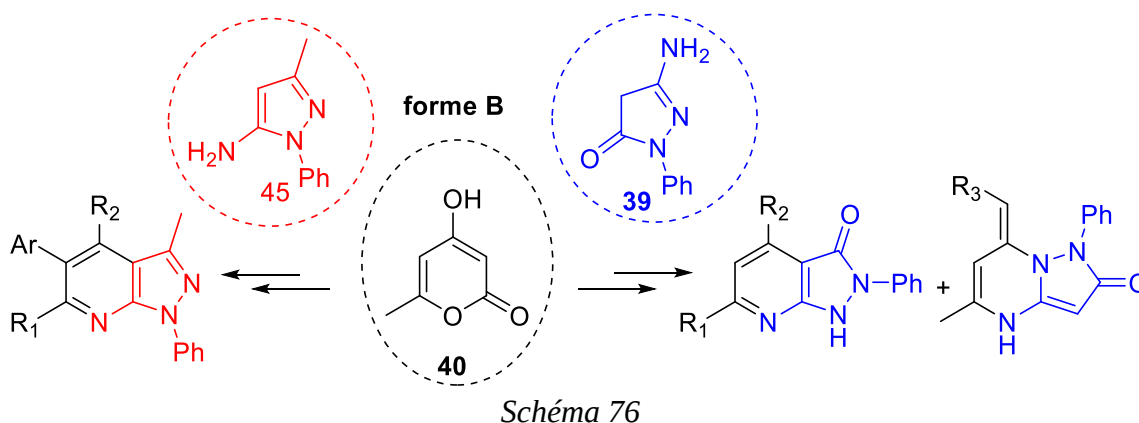


Figure 12: Tautomérie céto-énolique

Comptant, sur l'expérience menée par notre laboratoire dans la synthèse des hétérocycles en utilisant le synthon 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one,¹⁰¹ appelé aussi la γ -pyrone (tautomère A), nous avons utilisé, avantageusement, cet outil pour la synthèse de nos différents squelettes hétérocycliques azotés (Schéma 76).



III. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones à partir de pyrazolone

1. Introduction à la synthèse des dérivés 4,6-substitué-2-phényl-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-one

Des travaux antérieurs de recherche réalisés dans notre laboratoire, ont permis la préparation d'une série d'hétérocycles pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques substitués en position 4 et 6 par des groupements pharmacophores contenant au moins une fonction

¹⁰¹ Rakib, E. M.; Benchidimi, M.; Essassi, E. M.; El Bouadili, A.; Khouili, M.; Visseaux, M.; Pujol, M. D. *Heterocycles* **2000**, 53, 2617.

amine, susceptibles d'apporter une activité sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₇.¹⁰²

La séquence de synthèse proposée consiste, à protéger l'amine dans un premier temps par le para-méthoxybenzyle (PMB), suivie d'une réaction de réduction de l'ester en alcool. Ce dernier après activation par le chlorure de mésyle, permettant de transformer l'alcool en groupement partant le mésylate, a subi différentes attaques nucléophiles par des amines appropriées.

Les produits de cette réaction de substitution nucléophile, après déprotection de l'amine de l'entité pyrazolique (**A**), sont obtenus et testés, dans un deuxième temps, pour évaluer leurs activités sérotoninergiques sur les récepteurs 5HT (Figure 13).¹⁰³

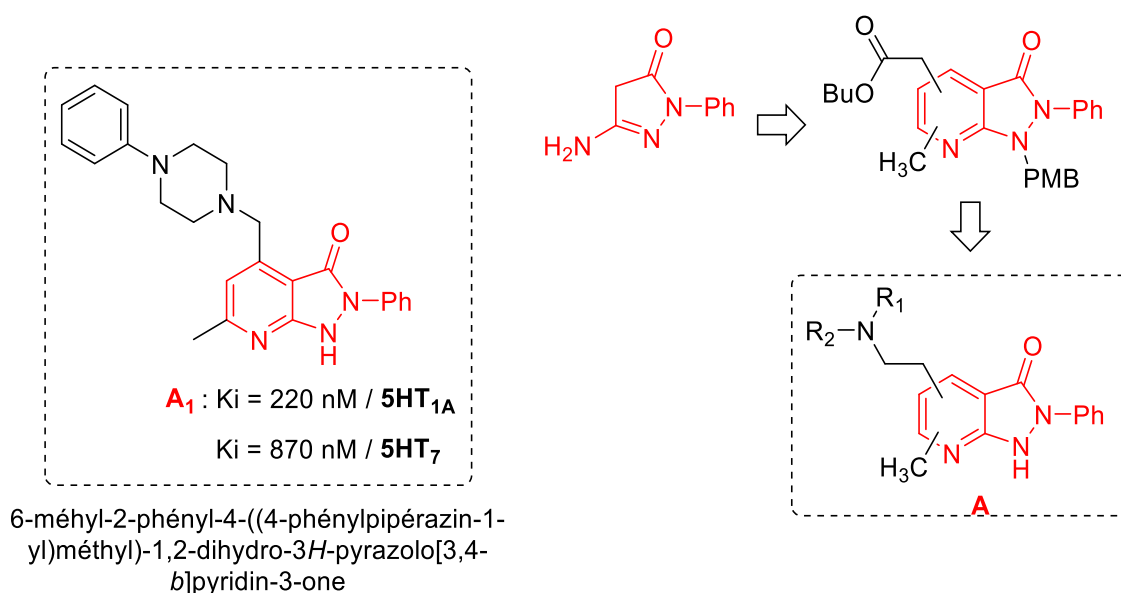


Figure 13 : Schéma d'obtention des différents dérivés du 4,6-substitué-2-phényl-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-one

Les résultats des tests des différents dérivés du 4,6-substitué-2-phényl-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-one (**A**), sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₇, ont montré une bonne activité sélective sur le récepteur 5-HT_{1A} ($K_i = 220 \text{ nM}$) par rapport au récepteur 5-HT₇ ($K_i = 870 \text{ nM}$) (**A₁**; Figure 13). Malgré l'activité encourageante du composé 6-méthyl-2-phényl-4-((4-phénylpipérazin-1-

¹⁰² (a) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A. J.; Duszynska, B.; Pawłowski, M.; Martinez, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3029. (b) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A. J.; Duszynska, B.; Pawłowski, M.; Martinez, J. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 761. (c) Aguirre, N.; Ballaz, S.; Lasheras, B.; Del Rio, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, 346, 181.

¹⁰³ Fadel, S.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Pujol, M.D.; Guillaumet, G. *J. Het.Chem.* **2009**, 46, 1177.

yl)méthyl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-one (**A1**), ce travail a été abandonné, puisqu'il n'a pas atteint pas les résultats escomptés. À savoir une activité sérotoninergique sélective pour le récepteur 5-HT₇ et inférieur à 20 nM.¹⁰⁴

Antérieurement au laboratoire, nous avons montré que l'aminopyrazole (figure 13) se comporte comme un synthon bi-nucléophile vis à vis des dicétones, le 6-méthyl-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione (Figure 12). Cette réaction constitue une voie originale de synthèse de nouvelles structures pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques.

Dans ce travail, nous avons pensé reproduire ces dérivés à fin de voir leur criblage sur d'autres sites biologiques, comme l'étude de l'effet neuroprotecteur associé à un trouble neuro-dégénératif, dans le modèle de la maladie de Parkinson in vitro.

Nous essayerons aussi d'améliorer le rendement de chaque séquence de synthèse des squelettes de base pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques. Ceci, fait l'objectif principal du paragraphe suivant.

2. Préparation des dérivés de pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-one

2.1. Synthèse à partir de la pyrazolone

Comme nous venons de voir que les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines sont généralement préparées par des réactions de cyclocondensation d'aminopyrazoles avec des composés 1,3-difonctionnalisés.¹⁰⁵

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au sein de notre laboratoire, à la synthèse d'analogues pyrazolopyridiniques susceptibles d'avoir des activités pharmacologiques, mettant en jeu la condensation de l'aminopyrazolone, le 5-amino-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **39**, avec des cycles pyraniques, le 6-méthyl-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione, γ -pyrone **40**, en quantité équimolaire dans le *n*-butanol pendant trois jours.

¹⁰⁴ Fadel, S.; doctorat national, Université Sultan Moulay Slimane, **2008**.

¹⁰⁵ Fadel, S.; Hajbi, Y.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2195.

Cette réaction a permis d'isoler deux composés **41** et **42** avec des rendements respectifs de 49% et 36% (Schéma 77).

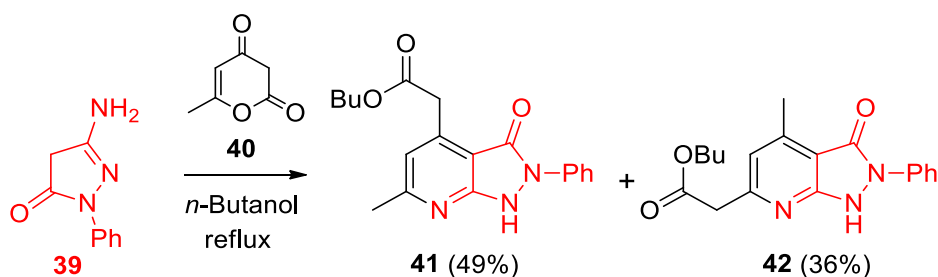


Schéma 77

La réaction de la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **39** sur la γ -pyrone **40**, conduisant aux deux isomères de position pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques **41** et **42**, ne pourrait se faire que par un mécanisme d'électrocyclisation disrotatoire (Schéma 78).

L'attaque de l'amine primaire sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **40** peut s'effectuer selon deux voies (a) et (b). Les intermédiaires respectivement formés [**A**] et [**B**], par ouverture du cycle pyranique, subissent une électrocyclisation pour conduire après déshydratation aux isomères pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones **41** et **42**.

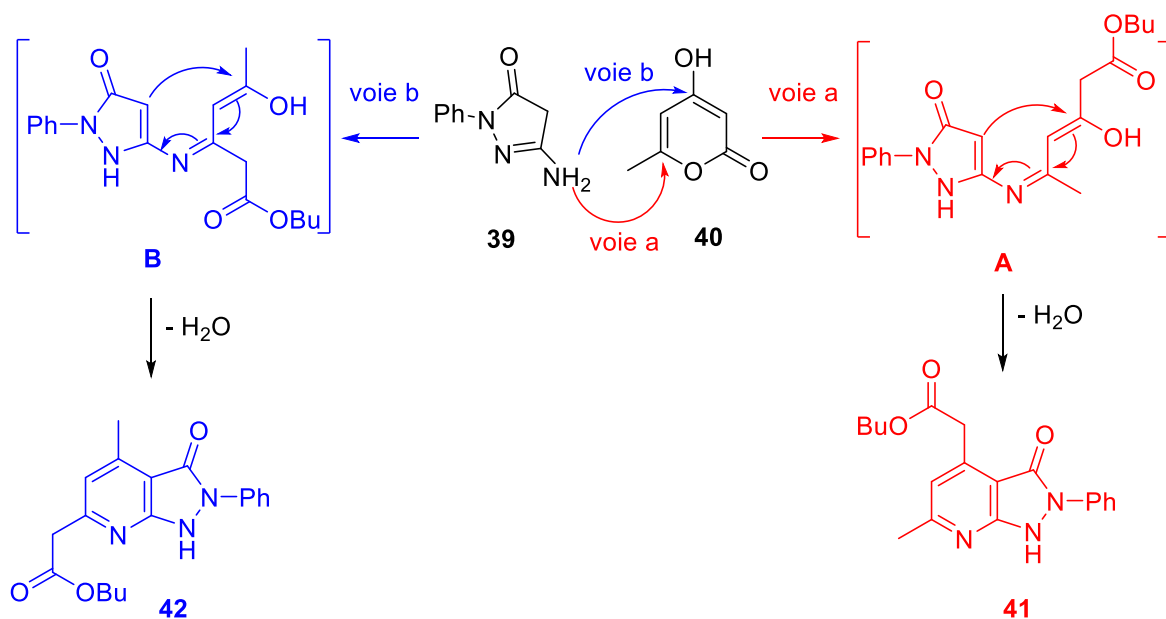


Schéma 78

Pour essayer de comprendre la régiosélectivité de la cyclisation, nous avons décidé d'opérer avec un excès, de deux équivalents, de la 2-pyrone **40**.

Ces conditions nous ont permis d'isoler, cette fois-ci, en plus des composés hétérocycliques **41** et **42**, le (*E*)-2-(5-méthyl-2-oxo-1-phényl-2,4-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7(1*H*)-ylidène)acétate de butyle **43** (Schéma 79).

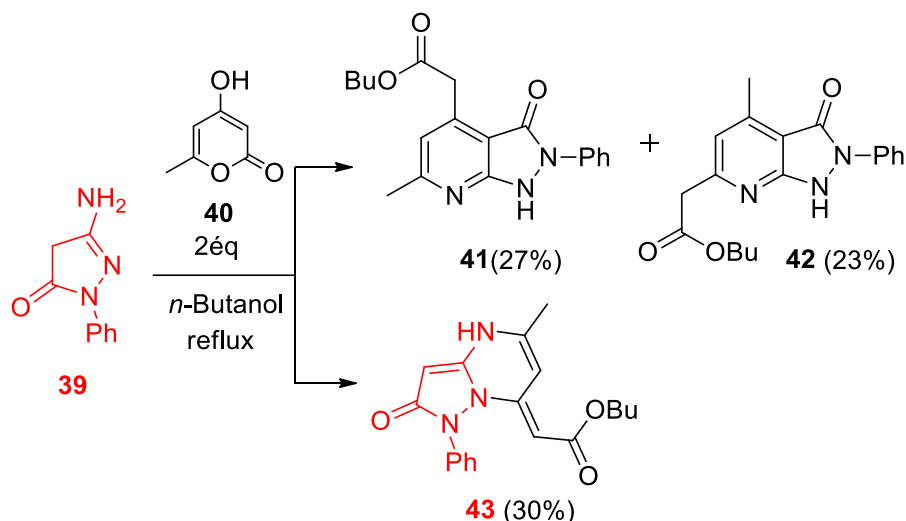


Schéma 79

La formation de la 2,4-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **43** est due à l'attaque nucléophile de l'atome d'azote du cycle pyrazolique sur le carbone C-4 de la γ -pyrone, selon le mécanisme décrit ci-dessous, suivie d'une cyclisation de l'intermédiaire réactionnel **A** (Schéma 80).

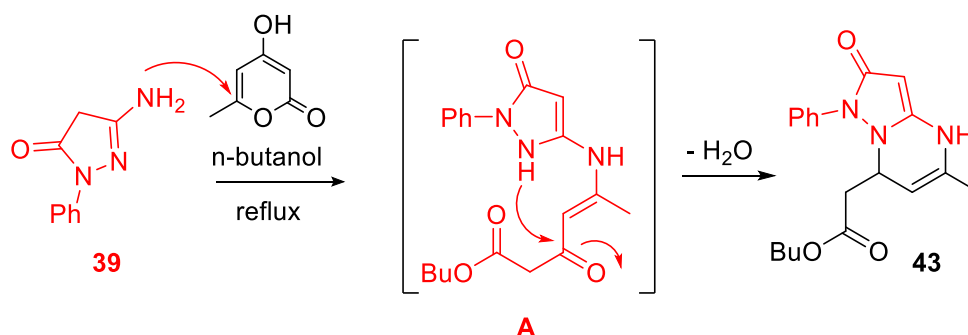


Schéma 80

Donc, le nombre d'équivalents de la γ -pyrone joue un rôle important dans l'orientation de la réaction, permettant la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones ou un mélange de ces derniers et des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

2.2. Mise au point de la réaction de cyclisation

Dans un milieu partiellement acide, l'utilisation d'une catalyse acide *p*-toluène sulfonique (APTS) dans des conditions mises au point pour la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones, n'a conduit qu'au composé **41** en mélange avec le produit **45** qui est son homologue décarboxylé, issus de l'électrocyclisation intramoléculaire (Schéma 81).¹⁰⁶

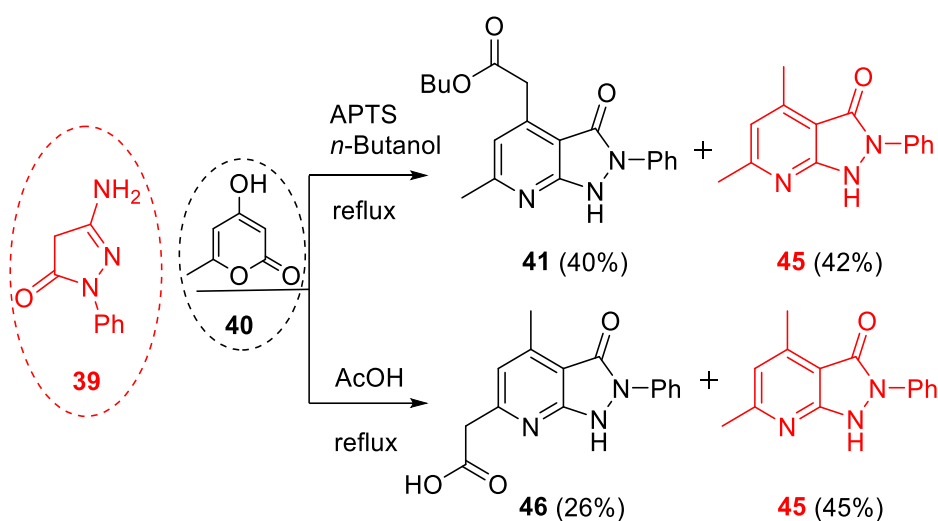


Schéma 81

D'après cette réaction, nous pourrions conclure que l'attaque initiale de l'amine s'effectue selon la voie (a). Cela signifie que les nouvelles conditions mènent à une attaque sélective sur le carbone 6 de la γ -pyrone. Le composé **45** est obtenu par décarboxylation de l'acide correspondant. De la même manière, dans un milieu purement acide, en utilisant de l'acide acétique comme solvant de la réaction, nous obtenons le produit secondaire **45** décarboxylé en mélange avec son homologue acide **46**, l'acide 2-(4-méthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-

¹⁰⁶ Fadel, S.; Hamri, S.; Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *ARKIVOC* **2011**, (ii), 240.

yl)acétique,. Ce dernier, substitué en position 6 par le groupement méthylène acide carboxylique, est issu de la réaction de cyclisation selon la voie b (Schéma 78 et 81).

La reprise de cette synthèse nous a permis de préparer ces synthons pyrazoliques **41**, **42** et **45**, avec les mêmes rendements que ceux cités dans les travaux antérieurs de notre laboratoire.

Notre but était de compléter ce travail par l'introduction des groupements amines sur la chaîne latérale des composés **41** et son isomère de position **42**, afin d'améliorer les résultats biologiques déjà obtenus sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT₇.

Vu les différents essais réalisés avec la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **39**, nous avons alors envisagé d'appliquer la séquence réactionnelle élaborée à un autre aminopyrazole avec les mêmes conditions précédemment optimisés.

Notre choix s'est porté sur le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole **47**. De surcroît, le groupe phényle est lié, cette fois-ci, à l'atome d'azote du cycle pyrazolique en alpha de la fonction amine primaire (Figure 14).

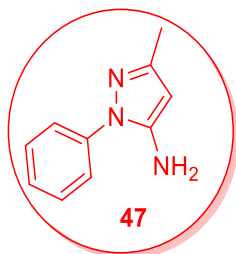


Figure 14 : le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole (**47**)

Nous allons poursuivre cette synthèse, qui fait l'objet du paragraphe suivant, pour vérifier si nous pouvons obtenir un seul squelette hétérocyclique de base azotés, à partir le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole **47**, et suivant la réaction d'électrocyclisation sur la position 3 de cette aminopyrazole.

IV. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridine à partir de 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole

1. Introduction

L'étude de la réaction de condensation de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **47**, avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **40**, nous a permis d'obtenir les hétérocycles azotés pyrazolopyridiniques désirés suivant un mécanisme réactionnel similaire à celui décrit auparavant, dans le cas de la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **39**, qui est utilisée comme substrat de départ (Schéma 78).

Pour optimiser les conditions opératoires, des essais dans différents solvants ont été entrepris. Il serait aussi question de leur réactivité, *vis-à-vis*, des réactions de couplage palladié. En conséquence, une série de molécules obtenues sont dédiées à des tests pharmacologiques, pour évaluer leur activité biologique sur les maladies de dégénérescences cellulaires, comme dans le cas de la maladie de *Parkinson*.

2. Synthèse des phényl-pyrazolopyridines trisubstitués

La synthèse des structures hétérocycliques azotés, les phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Le changement ultime opéré dans ce cas était l'utilisation d'un nouveau substrat le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **47**.

2.1. Réaction de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole dans les alcools

La réaction de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **47** sur la γ -pyrone **40**, la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one, à reflux dans un solvant polaire, comme les alcools aliphatiques, conduit aux composés hétérocycliques pyrazolopyridines diversement substitués, les 3,4,6-alkyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (**48- 51**) (Schéma 82).

Le mélange équimolaire de la 5-amino-1-phényl-3-méthylpyrazole **47** et de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **40** dans des alcools aliphatiques, génère le produit **48**, en plus d'un nouveau produit d'alkylation aliphatique **49** en position 4. Ce dernier est obtenu selon les différents solvants utilisés : le *n*-butanol, le méthanol ou l'éthanol.

Nous avons procédé par la suite à la mise au point de cette synthèse en utilisant plusieurs procédés opératoires, comme le chauffage classique, en tube scellé ou en micro-onde (Schéma 81).

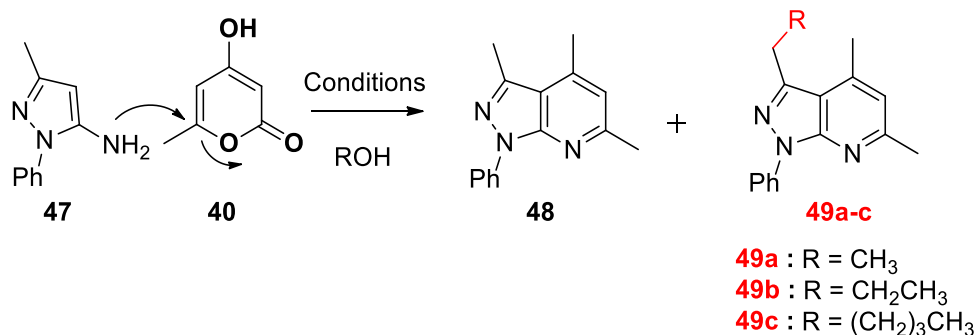


Schéma 82

2.2. Mise au point de la synthèse de la 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

Suivant le même mécanisme réactionnel, à savoir : une attaque nucléophile de l'aminopyrazole **47** sur la γ -pyrone **40**, et l'ouverture de cette dernière dans le *n*-butanol comme solvant de la réaction, suivie par une électrocyclisation de l'intermédiaire réactionnel, nous aboutissons aux différents hétérocycles à structure de base pyrazolo[3,4-*b*]pyridine souhaités avec des rendements faibles. Les conditions d'utilisation de cette synthèse, dans d'autres types de solvants comme : l'éthanol et le méthanol, sont regroupés sous forme de résultats dans le tableau 10.

Tableau 10 : Effet du solvant sur la réactivité de la pyrazole **47** avec la γ -pyrone **40** (Chauffage conventionnel).

Entrée	γ -pyrone 38 (éq.)	Solvant	T (°C)	Temps	Rdt (%)	
					48	49
1	1,1	BuOH	reflux	3j	32	traces
2	1,1	CH₃OH	reflux	4j	15	3
3	2	CH₃OH	reflux	4j	16	3
4	1,1	EtOH	reflux	3j	--	--

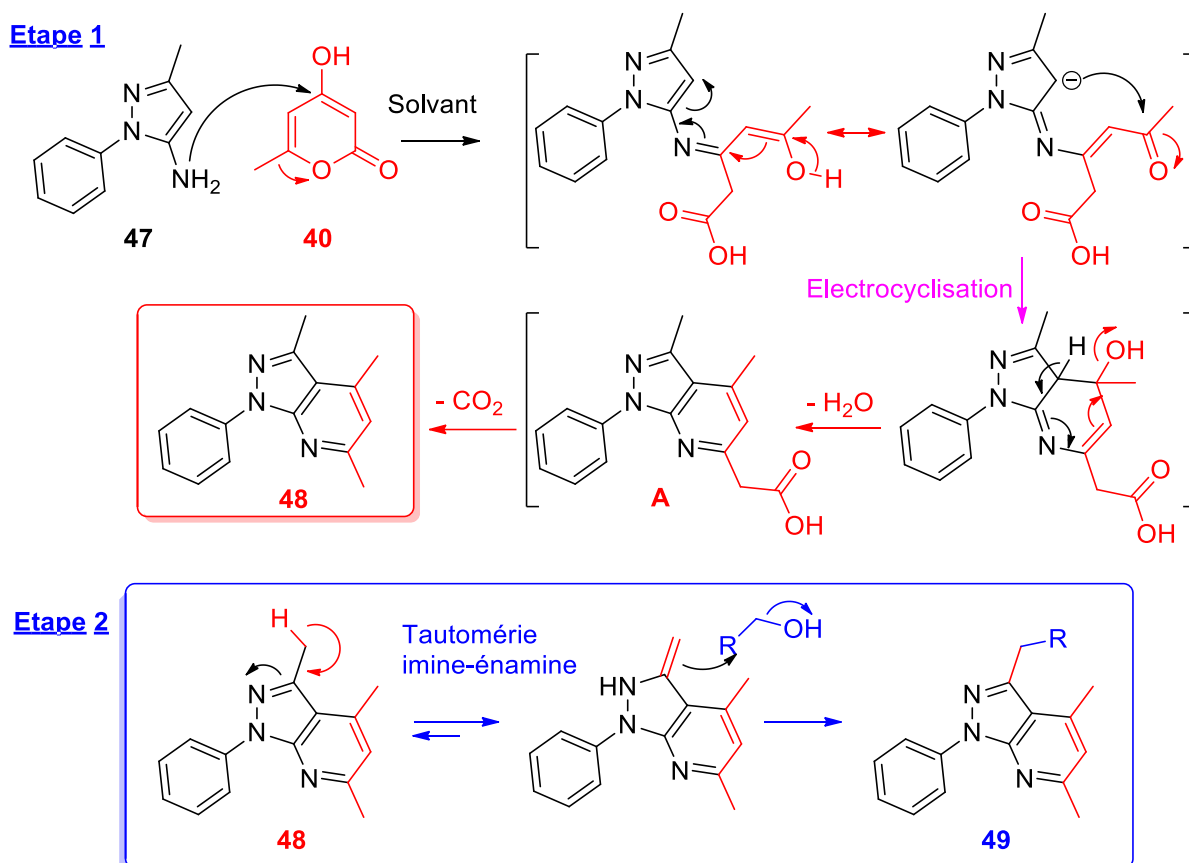
Nous constatons, d'après ces résultats que les rendements dépendent de la nature de l'alcool (entrées 1, 2 et 4). Et que, dans tous les cas, le produit majoritaire est le composé **48**, obtenu avec 32 % de rendement dans le *n*-butanol avec 1,1 équivalent de la γ -pyrone et pendant trois jours (entrée 1). Cependant, quand le méthanol est utilisé

comme solvant (entrée 2), le rendement a chuté de moitié avec une amélioration très modeste du deuxième produit **49**.

En notant que l'utilisation de 2 équivalents de la γ -pyrone (entrée 3) conduit au même résultat dans le cas du méthanol. Pour l'éthanol, nous n'avons obtenu aucun produit, malgré les 3 jours de chauffage conventionnel (entrée 4).

Nous signalons que le dérivé **49** est juste un produit secondaire. Il est obtenu en trace dans le premier essai avec le *n*-butanol (entrée 1). Et, le mécanisme préconisé dans ce cas (Schéma 83), laisse envisager une décarboxylation de l'acide 2-(3,4-diméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)acétique (**A**), qui est formé par une électrocyclisation de l'intermédiaire réactionnel, donnant ainsi le composé **48**.

Ce dernier rentre dans une deuxième étape d'attaque nucléophile sur l'alcool de l'énamine qui est la forme tautomère de l'imine de l'hétérocycle 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **48**.



D'après les données spectroscopiques RMN(^1H , ^{13}C et 2D) (Figures : 15 et 16), la disparition du singulet vers 2,72 ppm, correspondant au méthyle en position C-3 du cycle pyrazolique, confirme que le produit **49** est formé après une attaque nucléophile de l'alcool sur la double liaison carbone-carbone exocyclique du composé **48**, formée suite à une réaction d'isomérisation à partir du méthyle en position 3 (Schéma 83).

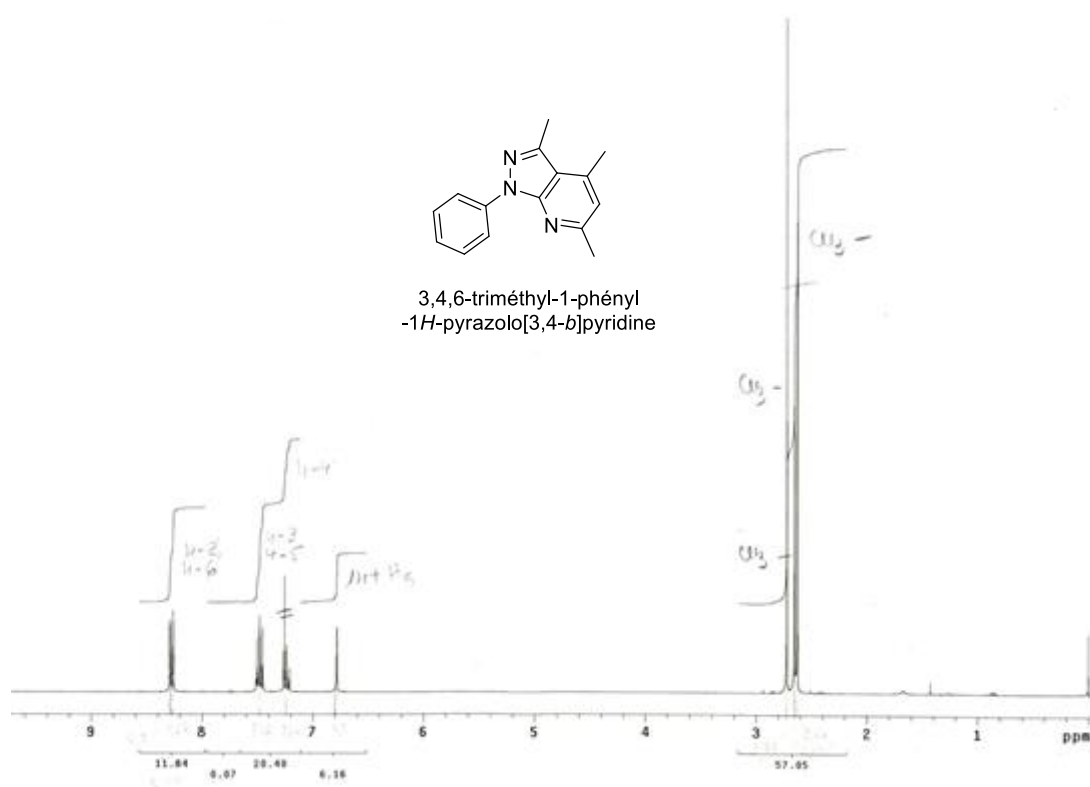


Figure 15: Spectres RMN ^1H du composé **48**

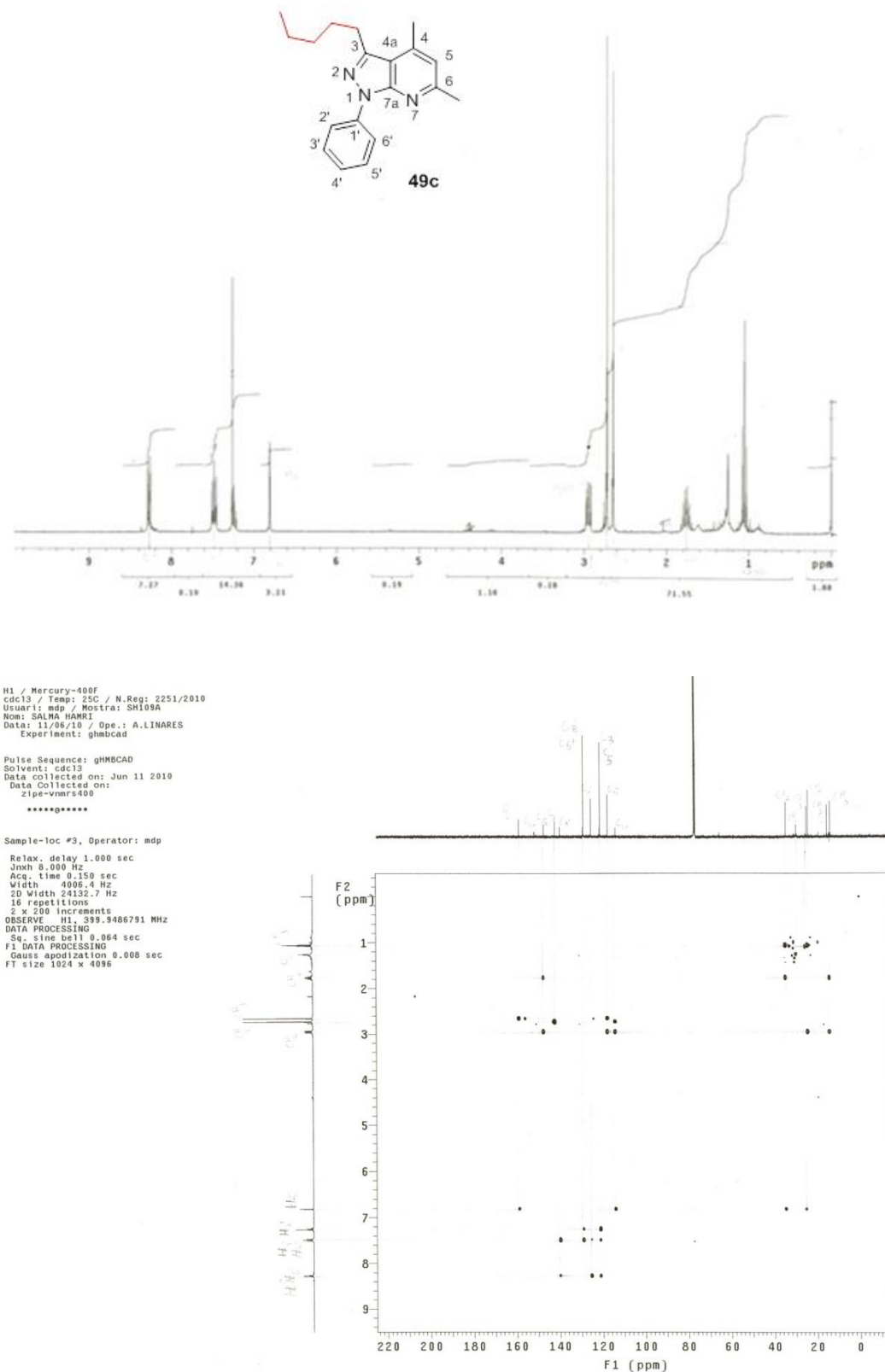


Figure 16: Spectres RMN ^1H et 2D du composé **49c**

Nous avons constaté, à l'issu de ces expériences, que le produit de ces réactions sont dépourvus de la fonction ester carboxylique, tout en confirmant le mécanisme réactionnel explicatif de l'obtention des hétérocycles azotés ayant la structure de base pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, et qui sont substitués en positions 3, 4 et 6, avec les bons rendements.

2.2.1. Utilisation d'une catalyse acide dans le *n*-BuOH

L'introduction du catalyseur, l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), et l'utilisation de deux équivalents de la γ -pyrone **40**, dans les conditions de chauffage conventionnel, comme précédemment pour la synthèse des dérivés 3,4,6-alkyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, conduit aux mêmes dérivés **48** et **49c**, avec cette fois-ci un très bon rendement global, de l'ordre de 99% (Schéma 84).

Nous avons élargie ces essais aux autres solvants dont les résultats de ces différents essais sont illustrés dans le tableau 11.

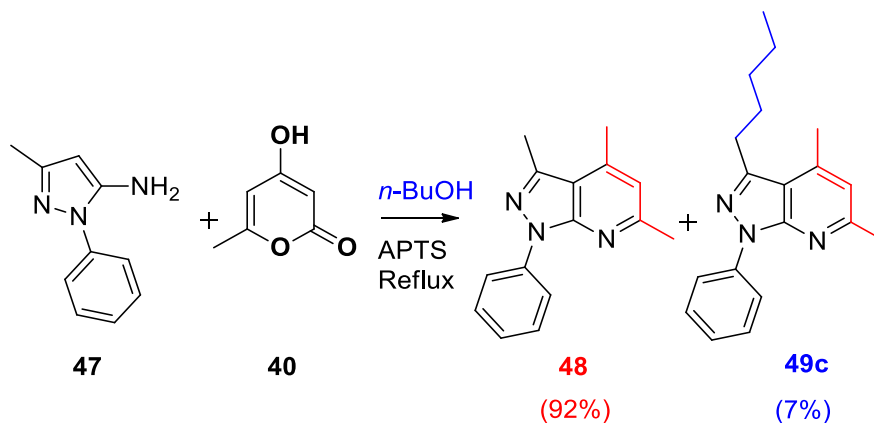


Schéma 84

Tableau 11 : Résultats d'essais dans différents solvants de l'amino-pyrazole (47**)**

Entrée	γ -pyrone 40 (éq.)	Solvant	Catalyseur	T [°C]	Temps	Rdt (%)	
						48	49
1	2	BuOH	APTS	reflux	48h	92	7
2	2	CH ₃ OH	APTS	reflux	4j	20	3
3	2	EtOH	APTS	reflux	3j	--	--

Nous constatons que les meilleures conditions opératoires, sont celles que nous avons cités auparavant, à savoir la réalisation de cette synthèse dans le *n*-buthanol en présence d'une quantité catalytique de l'APTS et 2 équivalents de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **40** (entrée 1), permettant d'avoir pratiquement le produit **48** en 48 heures de réaction avec 92% de rendement, à côté du produit secondaire **49** qui est obtenu avec 7% de rendement.

Par contre l'utilisation du méthanol et l'éthanol donne des résultats infructueux, surtout dans le dernier cas où aucun produit de la réaction n'est décelé (entrée 3).

2.2.2. Réaction de l'aminopyrazole dans l'acide acétique

Nous avons choisi de travailler dans un milieu purement acide en utilisant comme solvant l'acide acétique. La réaction de condensation de l'aminopyrazole **47** sur la γ -pyrone **40** à reflux de l'acide acétique permet d'isoler le dérivé d'acide carboxylique à squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **50** et son homologue décarboxylé **48**, avec des rendements, respectifs, de 30% et 47% (Schéma 85).

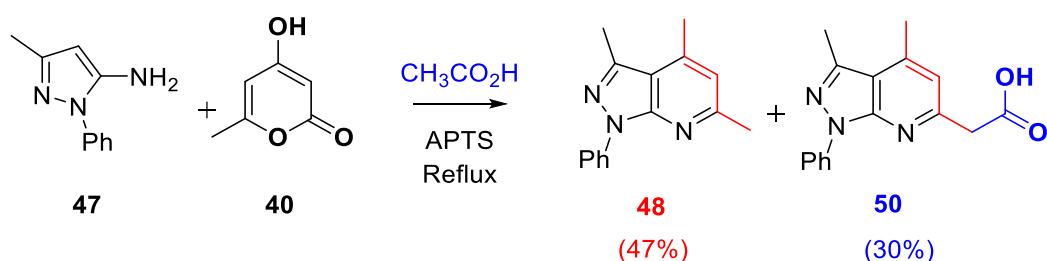


Schéma 85

L'obtention du dérivé acide confirme que l'électrocyclisation s'est déroulée selon un mécanisme décrit précédemment (Schéma 83), avec cette fois-ci une décarboxylation partielle donnant lieu à l'acide 2-(3,4-diméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)acétique **50**. Aucune trace du produit secondaire **49** n'a été décelée dans ce cas. Montrant au passage, notre hypothèse concernant l'attaque nucléophile de l'imine-énamine sur les alcools utilisés comme solvant (Schéma 83).

2.2.3. Réaction dans un solvant apolaire avec la γ -pyrone

L'utilisation des solvants apolaires sans ou avec APTS à reflux dans des solvants apolaires, engendre exclusivement le produit décarboxylé **48** avec des rendements moyens (Schéma 85). Les meilleurs rendements sont obtenus dans le toluène ou le xylène en présence de l'APTS, ne dépassant pas les 40% (Tableau 12).

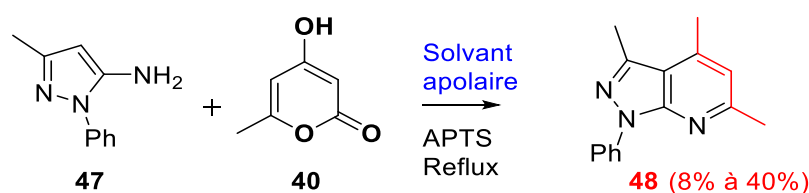


Schéma 85

Tableau 12: Résultats des essais de l'aminopyrazole dans différents solvants apolaires

Entrée	γ -pyrone (équ.)	Solvant	T (°C)	Temps	Rdt (%)
1	2	Toluène+ APTS	reflux	4j	40
2	2	Toluène	reflux	76h	-
3	2	Xylène	reflux	78h	8
4	2	Xylène+ APTS	reflux	24h	38
5	2	Chlorobenzène	reflux	78h	22

À la suite de ces résultats, nous constatons que les rendements des réactions étudiées dépendent du type de solvant utilisé, de la température et aussi du temps de la réaction. Dans le cas des solvants autres que les alcools et après analyse des spectres de RMN ^1H et ^{13}C et de masse, le composé **48** est le seul produit de la réaction.

Ce qui confirme le caractère nucléophile du groupement imine-énamine de l'hétérocycle 3,4,6-méthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine de pyrazolo[3,4-b]pyridines **48**. Les meilleurs rendements sont ceux obtenus dans le cas des alcools, surtout le n-butanol, où le rendement a atteint les 92 % en catalyse acide avec APTS.

Par la suite, nous avons tenté la technique d'irradiation micro-ondes pour améliorer les conditions opératoires et conforter les résultats déjà constatés dans le cas d'un chauffage conventionnel.

2.2.4. Réaction de l'aminopyrazole et la γ -pyrone sous activation micro-ondes (MO) et en tube scellé (TS)

La réaction de condensation sous activation par micro-ondes (MO), de la 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5-amine **47** avec la γ -pyrone **40** dans le *n*-BuOH (tableau 13 ; entrée 4), permet d'obtenir le composé **48** seul avec un rendement de 43% au bout de 3h. En outre, en présence du catalyseur acide p-toluène sulfonique (APTS) la réaction conduit exclusivement au produit **48** avec un excellent rendement de 98% (tableau 13 ; entrée 5) (Schéma 86).

Nous avons constaté également que l'utilisation du méthanol comme solvant sans ou avec l'APTS, sous activation par micro-ondes (condition B) et à une température de 140 °C (tableau 13, entrée 2 et 3), favorise la formation, à côté du produit **48**, du composé **49a** issu de l'attaque nucléophile de l'imine-énamine sur le MeOH, avec des rendements respectifs de 64% et 71%.

La même réaction en tube scellé (TS) (condition A) donne seulement le produit **49a**, au bout de 72 heures, avec un faible rendement de 26% (tableau 13, entrée 1).

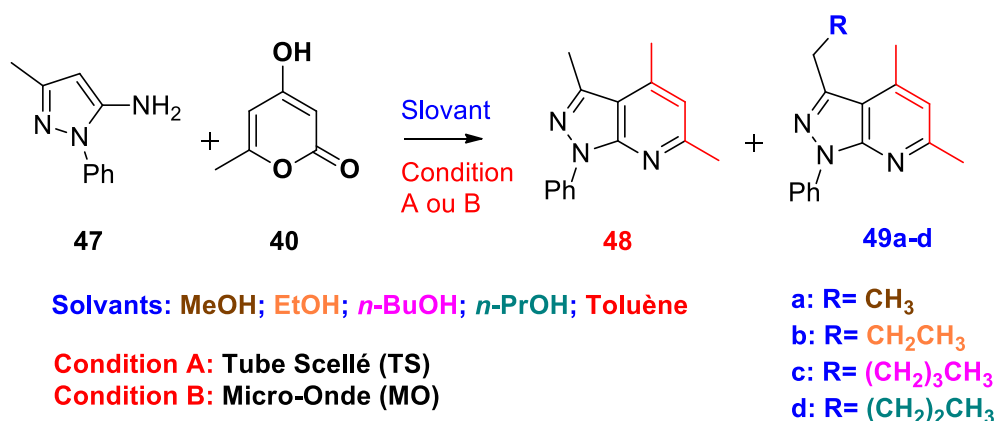


Schéma 86

Sous micro-onde (MO), nous avons testé aussi le *n*-propanol comme solvant, en présence de l'APTS (tableau 8 ; entrée 6). Les résultats sont similaires à ceux obtenus avec le méthanol (tableau 8, entrée 3).

Par contre, quand le solvant est apolaire comme le toluène (tableau 13, entrée 7) la réaction conduit à la formation du composé **48**. Le rendement dans ce cas ne dépasse pas les 40% avec une conversion totale, ce qui laisse à envisager une dégradation probable du produit formé.

Suite aux résultats obtenus, nous constatons que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant et la méthode utilisée et que le composé **48** constitue le produit majoritaire par le procédé de chauffage micro-ondes et le composé **49**, substitué par un groupement alkyle en position 4, par l'utilisation du tube scellé.

Tableau 13 : Différents essais dans les conditions sous micro-ondes ou dans un tube scellé

Entrée	T (°C)	Solvant	Temps (h)	Conversion (%)	Rdt Total (%)	Proportion	
						48	49
1	120 ^a	CH ₃ OH	72	37	26	0	100
2	140 ^b	CH ₃ OH	3	100	64	33	67
3	140 ^b	CH ₃ OH / APTS	3	100	71	35	65
4	180 ^b	<i>n</i> -BuOH	3	51	43	100	0
5	180 ^b	<i>n</i> -BuOH / APTS	3	100	98	100	0
6	140 ^b	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH/APTS	3	100	68	45	55
7	150 ^b	Toluène /APTS	3	100	40	100	0

(a) Tube scellé ; (b) Micro-onde

Nous sommes parvenu, grâce à l'utilisation du procédé micro-ondes, à synthétiser uniquement la 3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **48** sans le produit secondaire de la réaction **49**. La suite est consacrée à l'étude de la réactivité du produit **48** obtenu par les différentes méthodes de synthèse, afin de pouvoir le fonctionnaliser en C5 du noyau pyridinique.

Le paragraphe suivant développe des nouvelles conceptions pour la synthèse d'hétérocycles azotés poly-fonctionnalisés susceptibles d'avoir des activités biologiques ou / et pharmacologiques potentielles.

V. Synthèse des dérivés potentiellement actifs à partir de la 3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

1. Rappels bibliographiques sur les réactions de couplage catalysées par le Palladium

Grâce à la découverte des premiers organométalliques associée au développement récent de méthodes catalytiques utilisant des métaux nobles (Pd, Pt, Ru, Rh,...) générant de nouveaux outils de synthèse, la chimie organique a connu un essor important ces dernières années, les complexes de palladium étant parmi les plus étudiés et les plus utilisés. Ils sont mis en œuvre lors des réactions de couplages avec différents dérivés organométalliques comme les dérivés de l'étain (réaction de Stille), du magnésium (réaction de Kumada), du silicium (réaction de Hiyama), du zinc (réaction de Negishi) et du bore (Réaction de Suzuki-Miyaura).

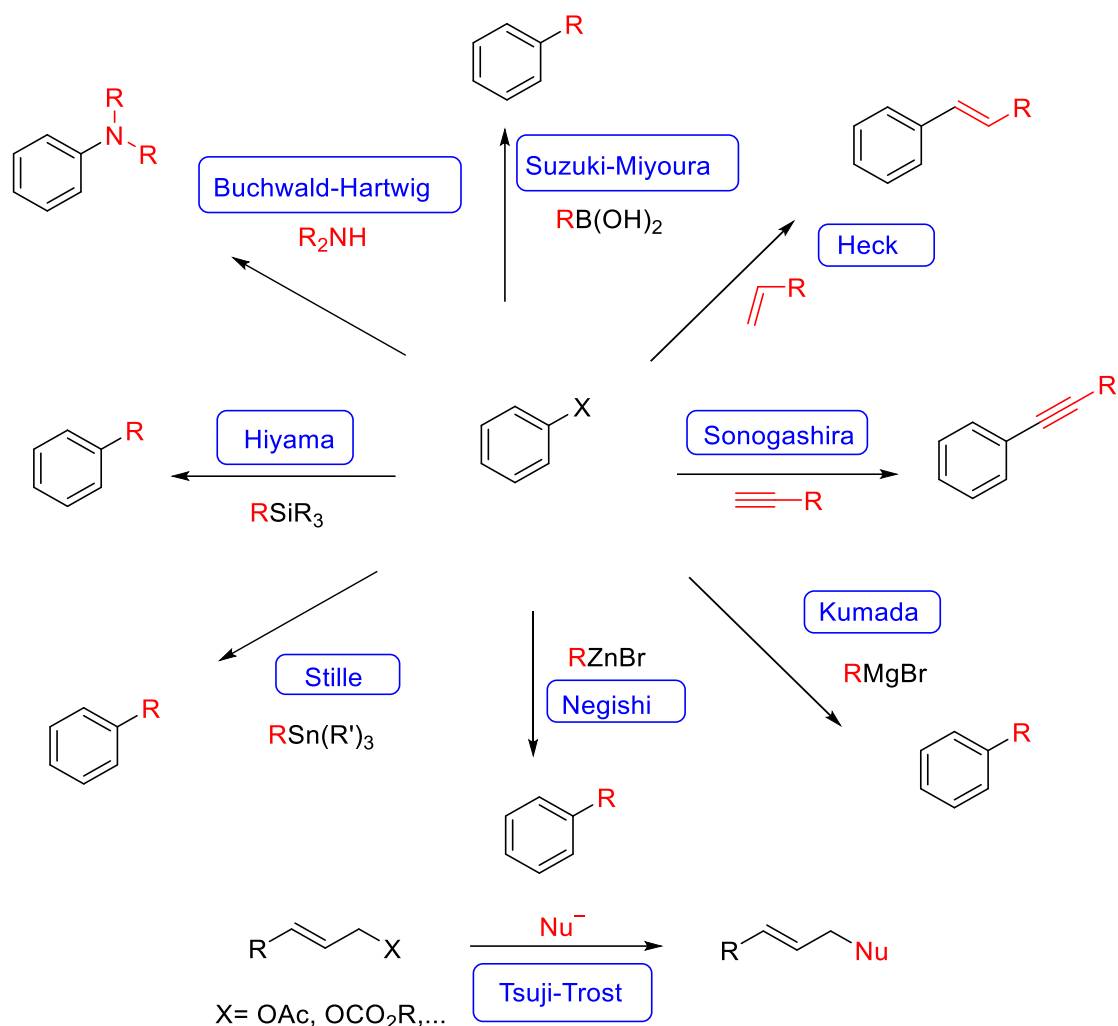


Schéma 87

À noter également des couplages avec des alcynes (réaction de Sonogashira), avec des amines (réaction de Buchwald-Hartwig) et enfin des réactions d'allylations catalysées au Pd(0) (réaction de Tsuji-Trost) (Schéma 87).

1.1. Couplage croisé C-C de Suzuki-Miyaura

Le couplage croisé C-C de Suzuki-Miyaura est souvent impliqué dans des synthèses totales des composés à intérêt industriel. Un des exemples est la synthèse du Boscalid, une molécule à propriétés fongicides actuellement produite par BASF.

Le Diovan et le Micardis, médicaments prescrits pour régler des problèmes d'hypertension artérielle, sont des molécules dont la synthèse passe par un couplage de

Suzuki-Miyaura pour former le motif bi-phényle (Figure 17).¹⁰⁷ La réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par du palladium est devenue un outil synthétique très efficace pour le couplage croisé C-C.¹⁰⁸

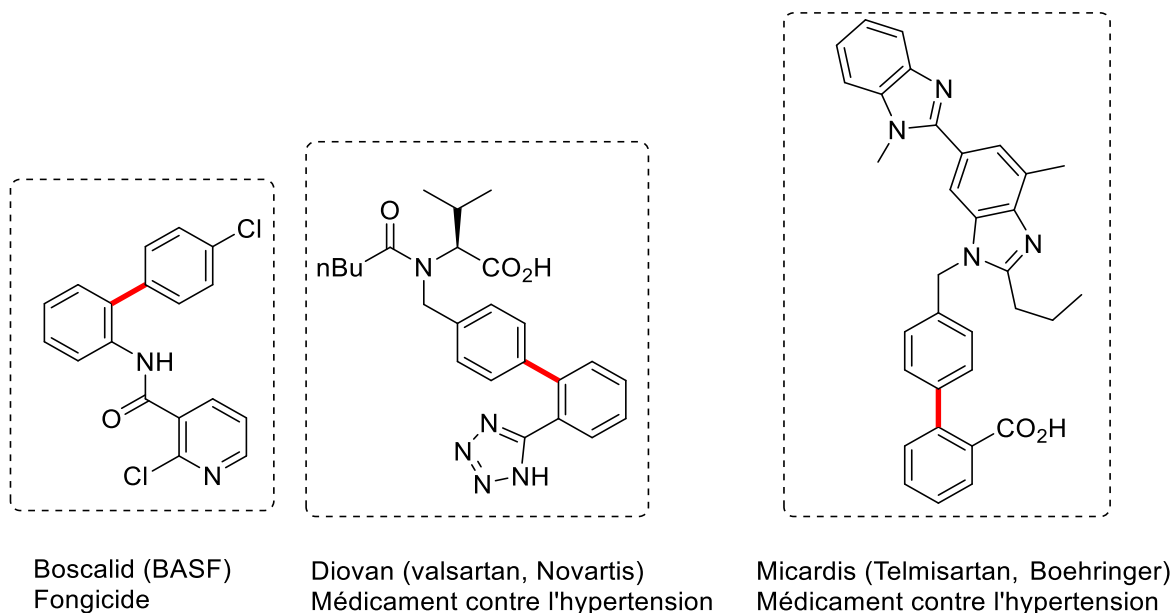


Figure 17 : Exemple de molécules issues du couplage de Suzuki-Miyaura ayant le motif bi-phényle

En 1981, Suzuki décrit pour la première fois le couplage d'un acide ou d'un ester boronique avec un halogénure ou un triflate permettant d'accéder à des bi-aryles, ce couplage a depuis trouvé de nombreuses applications tant à l'échelle du laboratoire qu'au niveau industriel (Schéma 88).¹⁰⁹

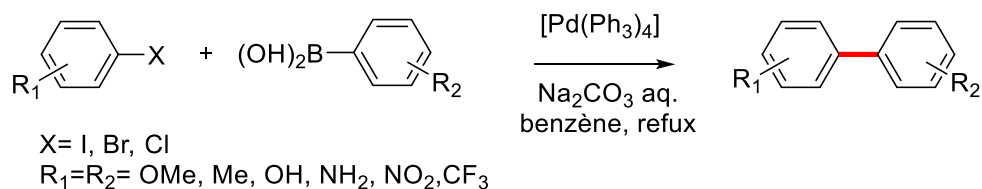


Schéma 88

¹⁰⁷ Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.

¹⁰⁸ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (c) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

¹⁰⁹ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

Depuis, des avancées ont été réalisées pour étendre le couplage, impliquant l'emploi de chlorure d'aryles non activés ¹¹⁰ et de substrats encombrés ¹¹¹ et conduisant à des réactions avec une faible charge catalytique sous des conditions douces.¹¹²

L'amélioration des conditions réactionnelles et le développement de nouveaux ligands ont permis de réaliser le couplage de façon sélective. Par ailleurs, des variantes asymétriques ont été également rapportées.¹¹³

Le mécanisme généralement admis procède en trois étapes principales (Schéma 89) :

- **L'addition oxydante** : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 au +II.
- **La transmétallation** : au cours de laquelle l'acide boronique est préalablement transformé en sel au moyen d'une base, ce qui induit l'échange de R' notamment son transfert sur le palladium.
- **L'élimination réductrice** : étape durant laquelle le palladium (0) est régénéré, et le produit final R-R' est libéré.

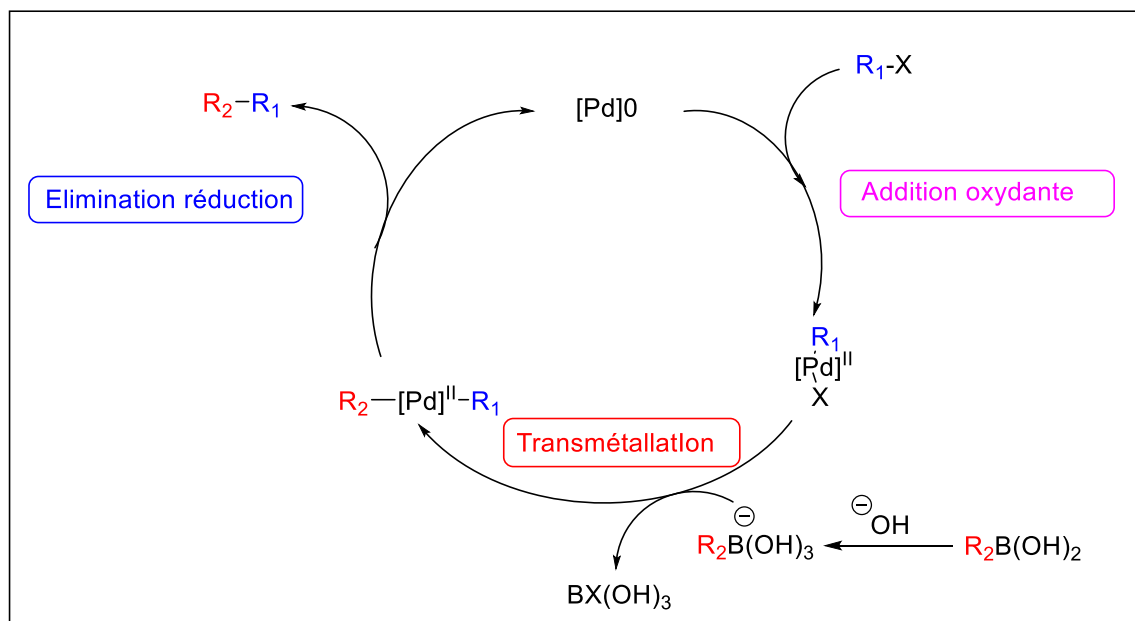


Schéma 89

¹¹⁰ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.

¹¹¹ Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15195.

¹¹² (a) Alonso, D.; Nájera, C.; Pacheco, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588. (b) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662. (c) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690.

¹¹³ (a) Castanet, A.; Colobert, F.; Broutin, P.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 659. (b) Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897.

1.2. Réaction de couplage palladié sous activation micro-onde

Pour cette étude, consacrée au couplage catalysé par le palladium sur dérivé pyrazolopyridine, il était approprié de procéder à une bromation, avec 1 équivalent de *N*-bromosuccinimide (NBS) sur le 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **48** dans le THF, à une température ambiante. La réaction a donné, au bout de 3 heures, un seul composé, 5-bromo-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **51**, substitué en position C-5, avec un bon rendement de 81% (Schéma 90).

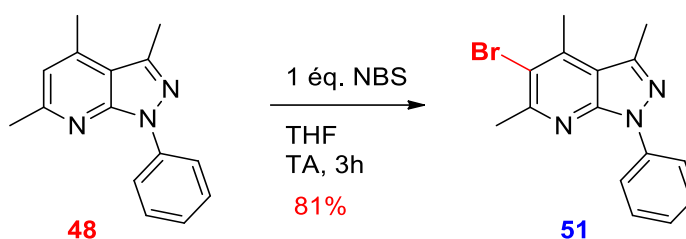


Schéma 90

Nous avons commencé par l'optimisation de la sélectivité du couplage de Suzuki à partir de 5-bromo-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **51**. La réaction a été effectuée avec l'acide *p*-tolylboronique (1,1 éq) dans divers solvants en présence de 0,1 équivalents d'un catalyseur approprié et 0,2 équivalents du ligand Xantphos (Figure 18).

La réaction de couplage se fait en présence d'un ligand et le bicarbonate de sodium (NaHCO₃) dans le toluène (Schéma 91). Le produit est obtenu avec un faible rendement d'environ 25% (entrées 9) et une conversion de 39%. Quand le 1,4-dioxane est utilisé comme solvant, le rendement de la réaction a atteint un rendement de 52%, avec une conversion de 64% (Tableau 14, entrée 4).

L'utilisation de la base Cs₂CO₃ dans un mélange de deux solvants (Toluène / EtOH ; 2/1), a donné le même résultat (Tableau 14, entrée 6). Avec le même mélange de solvants, dans le cas de la base NaHCO₃, le rendement est légèrement amélioré de près de 55% et une conversion de 71%. Mais les meilleurs résultats ont été obtenus en

l'absence de ligand, dans un mélange de solvants composé du toluène et de l'éthanol, avec un rapport volumique de 1/2.

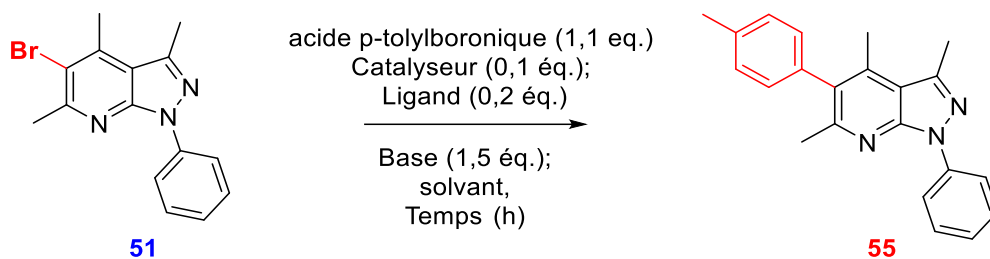


Schéma 91

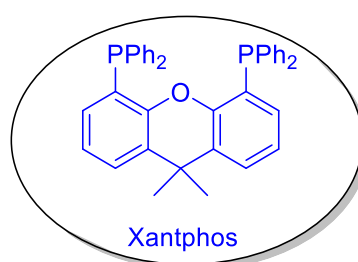


Figure 18 : Structure du ligand Xantphos

Tableau 14: Optimisation des conditions du couplage de Suzuki à partir du composé **51**

Entrée	Catalyseur (0,1 éq)	Ligand (0,2 éq)	Base (1,5 éq.)	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	Toluène /EtOH (2/1)	24	81
2	Pd(OAc) ₂	Xantphos	NaHCO ₃	Toluène /EtOH (2/1)	24	55
3	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	1,4-Dioxane	24	72
4	Pd(OAc) ₂	Xantphos	NaHCO ₃	1,4-Dioxane	24	52
5	Pd(PPh ₃) ₄	-	Cs ₂ CO ₃	Toluène /EtOH (2/1)	24	72
6	Pd(OAc) ₂	Xantphos	Cs ₂ CO ₃	Toluène /EtOH (2/1)	24	52
7	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	Toluène /EtOH (2/1)	15	98
8	Pd(PPh ₃) ₄	-	NaHCO ₃	Toluène	24	49

9	Pd(OAc) ₂	Xantphos	NaHCO ₃	Toluène	24	25
10	Pd (PPh ₃) ₄ (5%)	-	NaHCO ₃	Toluene /EtOH (2/1)	15	98

En résumé, nous avons trouvé que les meilleures conditions étaient l'utilisation du tétrakis(triphénylphosphine)-palladium (0) (5% en moles), l'acide boronique (1,1 équivalent) et le bicarbonate de sodium (1,5 équivalent) dans un mélange toluène / éthanol (2 / 1), au reflux pendant 12 heures (Schéma 92). Pour explorer la portée de la méthodologie, nous avons appliqué ces conditions choisies en utilisant différents acides boroniques.

De manière gratifiante, les conditions optimisées s'avèrent efficaces avec des acides boroniques contenant une grande variété de groupes fonctionnels. Plus précisément, les acides phényl-boroniques para-substitués, portant des groupes riches en électrons (CH₃, OCH₃, NMe₂) ou pauvres en électrons (CO₂Et, NO₂, CF₃, CN, CHO, Cl), ont conduit à la 5-aryl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (Tableau 15).

L'efficacité de notre méthodologie a été maintenue en utilisant des aryl-boroniques ortho- ou méta-substitués. Les composés **53** et **54** ont été isolés avec de bons rendements de 89% et 93%, respectivement (tableau 15 ; entrée 2 et 3).

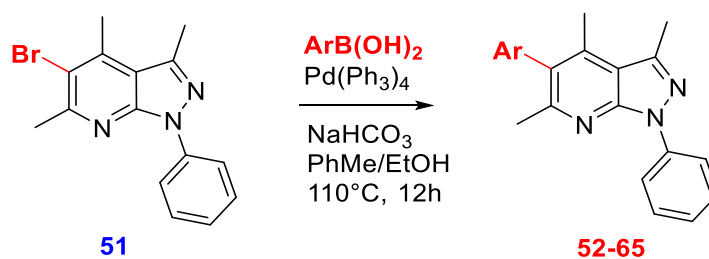
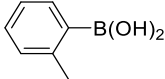
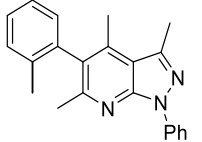
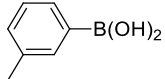
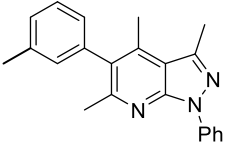
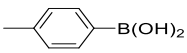
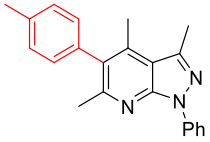
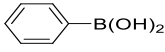
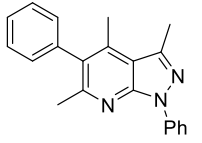
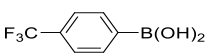
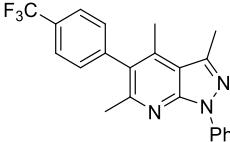
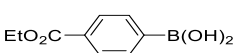
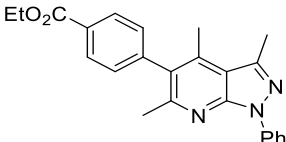
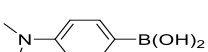
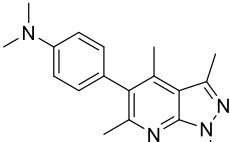
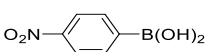
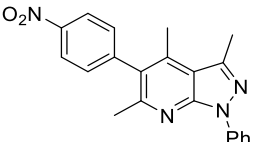
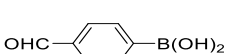
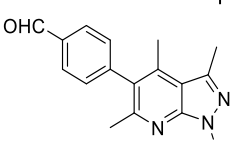
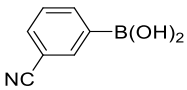
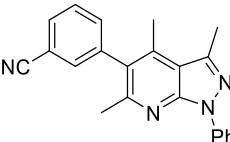
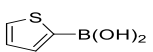
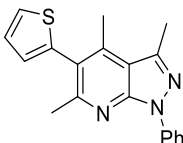
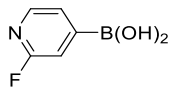
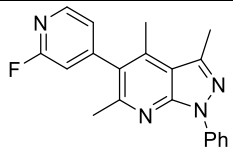
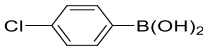
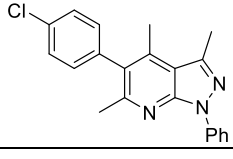


Schéma 92

Tableau 15 : Produits du couplage de Suzuki avec différents acides aryl-boroniques

Entrée	ArB(OH) ₂	Temps (h)	T (°C)	Produit	Rdt (%)
1		12	reflux	 52	90

2		12	reflux		53	89
3		12	reflux		54	93
4		12	reflux		55	98
5		12	reflux		56	95
6		12	reflux		57	83
7		12	reflux		58	80
8		12	reflux		59	85
9		12	reflux		60	79
10		12	reflux		61	82
11		12	reflux		62	75
12		12	reflux		63	74

13		12	reflux		64	71
14		12	reflux		65	91

Dans la continuité des travaux initiés au laboratoire sur l'utilisation de la pyran-2-one **40**, appelé aussi γ -pyrone, en synthèse hétérocyclique, nous nous sommes intéressés à la condensation de ce synton avec le 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **39**, et le 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5-amine **47**.

Au cours de ce chapitre, l'objectif que nous avons fixé a été atteint. Nous avons amélioré le rendement de la synthèse de la 3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **48**, par une méthode d'irradiation micro-ondes. À partir de ces composés nous avons synthétisé d'autres dérivés *via* des réactions pallado-catalysées, de type Suzuki.

Cette voie nous a permis d'ajouter un groupement aryle sur la position C-5 du noyau pyridinique. Permettant ainsi, d'enrichir la chimiodiversité de ces composés à structure de base le squelette hétérocyclique pyrazolo[3,4-*b*]pyridine préparé à partir des pyrazoles **39** et **47**.

La série des 5-aryl-3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, a été sujet des tests biologiques et pharmacologiques, pour évaluer leurs activités sur la dégénérescence de cellules cérébrales.

Ces dérivés synthétisés par couplage croisé Suzuki-Miyaura seront testés biologiquement, en étudiant leur effet neuroprotecteur, dans le modèle de la maladie de Parkinson *in vitro*, en mesurant les niveaux de protéines pro- et anti-apoptotiques, cette étude fera l'objet du chapitre II.

Chapitre II.

Études pharmacologiques

I. Introduction

Les maladies neurodégénératives, telles que : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington ou encore la sclérose latérale amyotrophique, sont des maladies chroniques invalidantes, à évolution lente et discrète. Elles provoquent généralement une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, pouvant conduire à la mort cellulaire (ou neurodégénérescence).

Les troubles induits par les maladies neurodégénératives sont variés et peuvent être d'ordre cognitivo-comportemental, sensoriel et moteur. De ce fait, plusieurs nouvelles approches pour traiter les troubles cérébraux sont en cours de développement.

Le but de cette étude est de synthétiser des composés hétérocycliques neuroprotecteurs potentiels à base de dérivés de pyrazolopyridine, puis d'évaluer leurs effets sur la neuro-dégénérescence induite par MPP⁺ dans la lignée cellulaire de neuroblastome humain (cellules SH-SY5Y). Les composés hétérocycliques à base de dérivés de pyrazolopyridine peuvent avoir un rôle dans la neuroprotection dopaminergique via les voies anti-apoptotiques (Figure 19).

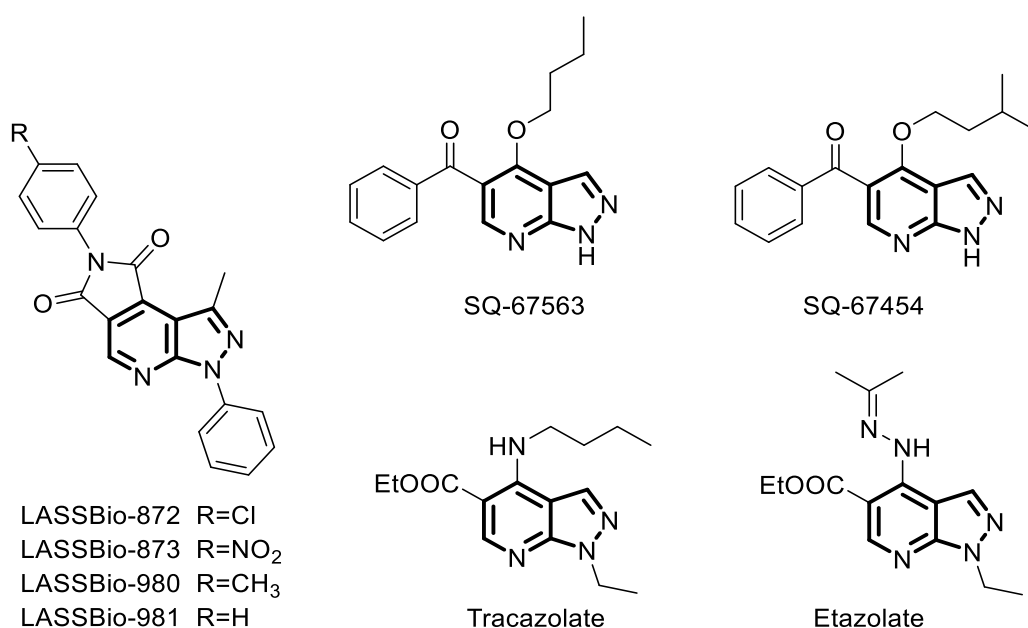


Figure 19 : *Pyrazolo[3,4-b]pyridine comme structure de base de certains principes actifs*

II. Les maladies neurodégénératives

1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative (perte progressive de neurones) incurable, du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire.

Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906.¹¹⁴ C'est la forme la plus fréquente de démence chez l'être humain. Elle touchait environ 26 millions de personnes dans le monde en 2005 et pourrait en toucher quatre fois plus en 2050,¹¹⁵ ce qui équivaldrait alors à une personne sur 85.¹¹⁶

Son premier symptôme est souvent des pertes de souvenirs (amnésie). Les souvenirs plus anciens sont cependant relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, irritabilité, agressivité ; troubles de l'humeur, des émotions, des fonctions exécutives et du langage) et la perte de la mémoire à long terme.

La destruction des neurones se poursuit jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort. Deux types de lésions du cortex cérébral ont été mis en évidence dans cette maladie :

- Les plaques séniles ;
- Les dégénérescences neuro-fibrillaires.

Leurs causes exactes sont encore inconnues, mais des facteurs génétiques et environnementaux contribueraient à leur apparition et plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : certaines anomalies génétiques, des facteurs de risques cardio-vasculaires ou encore l'intoxication par certains métaux lourds ou médicaments.

¹¹⁴ Berchtold, N. C.; Cotman, C. W. *Neurobiology of Aging* **1998**, 19, 173.

¹¹⁵ Ferri, C. P.; Prince, M.; Brayne, C.; Brodaty, H.; *The Lancet* **2005**, 366, 2112.

¹¹⁶ Brookmeyer, R.; Johnson, E.; Ziegler-Graham, K.; Arrighi, H. M. *J. the Alzheimer's Association* **2007**, 3, 186.

2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente. La maladie affecte principalement les personnes de plus de 60 ans (âge moyen 58 ans) mais 10% d'entre elles ont moins de 50 ans. Il existe également des formes génétiques rares (5%) qui se manifestent plus tôt, avant l'âge de 40 ans.

C'est une affection neuro-dégénérative chronique, lentement évolutive, d'origine le plus souvent inconnue. Elle touche une structure de quelques millimètres située à la base du cerveau, appelée « Substance Noire » et composée de neurones dopaminergiques, qui disparaissent progressivement. Leur fonction est de fabriquer et libérer la dopamine, un neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements du corps, en particulier les mouvements automatiques.

Le principal facteur de risque connu est l'âge. Les gènes de susceptibilité dont α -synucléine, riche en leucine répétition kinase 2 (LRRK-2), et la glucocérébrosidase (GBA), ont montré que la prédisposition génétique est un autre facteur de causalité important.

3. La maladie de Huntington

La maladie de Huntington (parfois appelée chorée de Huntington) est une maladie héréditaire et orpheline, qui se traduit par une dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs et cognitifs et, dans les formes les plus graves, la perte de l'autonomie et la mort. Plusieurs pistes de traitements sont en cours d'expérimentation. La maladie se développe chez des personnes âgées en moyenne de 40 à 50 ans.

Plus rarement, elle se manifeste sous une forme précoce avec l'apparition de premiers symptômes entre 15 et 25 ans.¹¹⁷ Ces symptômes sont classés en trois grandes familles.

Ces derniers, qui ne sont pas tous présents chez tous les malades, diffèrent considérablement selon les cas. Certains pouvant être très discrets chez les uns (voire totalement absents) et plus flamboyants chez les autres :

¹¹⁷ Myers, R. H. *Neuro. Rx.* **2004**, 1, 255.

- Symptômes moteurs (mouvements irrépressibles de type « chorée », troubles de l'équilibre, difficultés de l'appareil phonatoire avec notamment troubles de l'élocution et de la déglutition) ;
- Symptômes cognitifs (troubles de la mémoire, difficultés à organiser les tâches multiples, à manipuler les connaissances acquises, ralentissement du traitement de l'information, dégradation des facultés cognitives aboutissant à un syndrome de démence de type sous-corticale) ;
- Symptômes psychiatriques (grande variété de troubles possibles : anxiété, dépression, désinhibition, agressivité, agitation).

4. La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), également appelée, dans le monde francophone, maladie de Charcot, est une maladie neuro-dégénérative des motoneurones de l'adulte. Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurones du cortex cérébral avec destruction consécutive du faisceau pyramidal (atteinte du premier motoneurone) et de ceux de la corne antérieure de la moelle épinière, avec destruction des unités motrices associées (atteinte du deuxième motoneurone).

Elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature squelettique des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de l'extrémité céphalique. Jusqu'en 2011, plusieurs mécanismes étaient suspectés d'expliquer l'atteinte spécifique des motoneurones sans qu'aucun n'ait été formellement établi.

Plusieurs pistes sont explorées :

- Une dérégulation cellulaire de la gestion du stress oxydatif, comme le montre l'implication des gènes codant le superoxyde dismutase (SOD) dans les formes familiales.
- Un phénomène d'excito-toxicité : soit par excès de glutamate ou d'une molécule apparentée, soit par des mutations modifiant les récepteurs au glutamate ;
- Une dérégulation des mécanismes d'apoptose (mort programmée de la cellule).¹¹⁸

¹¹⁸ Lin, M. T.; Flint Beal, M. *Nature* **2006**, 443, 787.

III. Étude biologique

Cette partie a été réalisée grâce à la collaboration fructueuse avec l'équipe du Professeur Luciano SASO, du département de physiologie et pharmacologie "Vittorio Erspamer", de l'Université Sapienza de Rome, en Italie. Et l'équipe du Professeur Taner DAGCI de la Faculté de Médecine et Fadime Aydın, GÜLİZ ARMAGAN de la Faculté de Pharmacie, Izmir, Turquie.

Ils ont fait une étude de viabilité cellulaire, suivie d'analyses protéiques, pour évaluer l'effet des composés à structure pyrazolopyridines « les 5-aryl-3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines », que nous avons synthétisés précédemment, sur la neuroprotection, et le potentiel neuro-protecteur dans la neuro-dégénérescence induite par MPP⁺ (1-méthyl-4-phénylpyridinium).

1. Méthodes biologiques

1.1. Culture cellulaire et traitements

La lignée cellulaire de neuroblastoma humain (SH-SY5Y), utilisée dans cette étude a été achetée auprès de l'American Type Culture Collection (ATCC, Catalogue CRL-2266). Les cellules ont été mises en suspension dans un milieu de DMEM (Life Technologies, Gibco BRL, Grand Island, NY) supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal (FBS, Hyclone), 1% de pénicilline et streptomycine (100 U / ml, Invitrogen), et plaquées dans des boîtes de culture cellulaire. Les cultures ont été maintenues à 37 °C, à 5% de CO₂ et à 95% d'atmosphère humidifiée. Après avoir atteint 85% de confluence, les cellules ont été transférées dans des plaques à 96 puits ou dans une boîte de culture.

Pour les expériences de MTT, les cellules ont étéensemencées dans des plaques de culture cellulaire à 96 puits à une densité de 2×10^3 cellules par puits et laissées adhérer pendant 24 h. Le milieu de culture a ensuite été remplacé par un milieu frais, contenant des composés et / ou de l'ion 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺, 2 mM) et incubé dans un incubateur à 5% de CO₂ pendant 24 h.

Pendant ce temps, des composés à différentes concentrations (5, 10, 20 μ M) dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) ont été ajoutés et incubés à 37 ° C dans du CO₂ à 5% pendant 3, 6 et 24 heures, pour le dosage de la prolifération cellulaire.

Pour l'analyse des protéines, les cellules ont étéensemencées dans des plaques de culture cellulaire à 6 puits, à une densité de 5 x 10⁵ cellules / puits et on les a laissées adhérer à la surface pendant 24 h. Le milieu de culture a ensuite été remplacé par un milieu frais contenant MPP + (2 mM), **55, 57, 60, 61, 63 ou 65** à deux concentrations différentes (1 et 5 μ M) pendant 12 h. Lorsqu'ils sont utilisés, tous les composés sont ajoutés 1 heure avant l'exposition au MPP+.

1.2. Évaluation de la viabilité cellulaire par dosage MTT

Le pourcentage de viabilité cellulaire a été évalué en utilisant le dosage du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium (MTT). En bref, après les expositions, on a ajouté du MTT (à une concentration finale de 0,5 mg / ml) à chaque puits et on a incubé les plaques pendant 3 h à 37 ° C dans un incubateur humidifié à 5% de CO₂. Le mélange réactionnel a été soigneusement éliminé et 200 μ l de DMSO ont été ajoutés à chaque puits.

La plaque a été agitée à température ambiante pendant 1 h, puis l'absorbance a été mesurée à 570 nm et 630 nm en utilisant un lecteur de microplaque (Versa Max, Molecular Devices, USA). Le pourcentage de survie a été tracé par rapport aux cellules témoins du véhicule, qui ont été normalisées à 100% de survie.

1.3. Isolement de protéines et Western blot

1.3.1. Technique de Western Blot

La technique de western blot est une méthode d'immunotransfert permettant la séparation et l'identification des protéines présentes dans une préparation biologique.

Cette technique repose sur une électrophorèse, permettant la séparation des protéines contenues dans l'échantillon, suivie du transfert électrophorétique de ces protéines sur une membrane PVDF (difluorure de polyvinyle). La détection de la protéine d'intérêt se fait par traitement avec l'anticorps primaire spécifique.

1.3.2. Isolement de protéines et Western blot

Les cellules ont été lavées avec du PBS et lysées avec un tampon de lyse glacé (Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 à 1%, désoxycholate de sodium à 0,5%, SDS à 0,1%, EDTA 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM, MM de NaF, 100 µg / ml de PMSF, 1 µg / ml d'aprotinine, 4 µg / ml de leupeptine), puis centrifugation à 14 000 x g pendant 15 min à + 4 ° C.

Le transfert de Western a été réalisé en chargeant 10 µg de protéine sur gels dénaturant de tris-glycine à 10% (p / v) et en séparant les protéines par électrophorèse, puis en transférant à la membrane de PVDF. Après blocage, la membrane a été incubée avec des anticorps primaires :

- Un anticorps monoclonal anti-lapin bax (1: 1000, Cell Signaling Technology)
 - Un anticorps monoclonal anti-lapin bcl-2 (1: 1000, Cell Signaling Technology)
 - Un anti-bcl-xl.
 - Un anticorps monoclonal de lapin (1: 1000, Cell Signaling Technology)
 - Un anticorps monoclonal anti-caspase-3 de lapin (1: 1000, Cell Signaling Technology)
- à +4 °C pendant la nuit.

Après l'incubation, la membrane a été incubée avec un anticorps monoclonal de souris anti-β-actine (1: 1000, Cell Signaling Technology) à température ambiante pendant 1 h. Après lavage, la membrane a été incubée avec de l'IgG anti-lapin polyclonal de chèvre, conjuguée à HRP (1: 2000, Cell Signaling Technology), en tant qu'anticorps secondaire, pendant 2 heures à température ambiante, puis incubée pendant 5 min avec du substrat chimio-luminescent Super Signal West Pico (Thermo Scientifique). Les intensités de signal ont été visualisées par la Fusion (Système d'imagerie FX (Vilber Lourmat)).

1.4. Analyse statistique

Les données ont été exprimées en moyennes ± écart type (SD), pour cinq expériences indépendantes en triple. Les comparaisons des moyennes entre les groupes ont été effectuées par un test ANOVA (Tuckey test). Les résultats pour lesquels $p < 0.05$ sont considérés comme statistiquement significatifs.

2. Étude de viabilité cellulaire

La cause des maladies neurodégénératives est encore inconnue et il n'existe actuellement aucune stratégie de traitement standard pour les patients. MPP⁺ peut inhiber sélectivement et potentiellement le complexe I de la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux, et induire un syndrome de ressemblance MP dans les animaux et les modèles cellulaires.¹¹⁹

Par conséquent, il est souvent utilisé comme neurotoxine classique pour étudier le développement de la MP.

Dans la présente étude, les effets neuroprotecteurs des composés que nous avons synthétisés (Tableau 15, parti II, chapitre I, p. 107), ont été évalués dans un modèle de maladie de Parkinson cellulaire largement utilisé, dans lequel la neurotoxicité était induite par MPP⁺ dans des cellules SH-SY5Y cultivées.

Il a été bien établi que les cellules SH-SY5Y sont sensibles à la toxine neuronale dopaminergique MPP⁺. Les cellules SH-SY5Y ont été traitées avec sept concentrations (0,1-10 mM) de MPP⁺ et testées pour la cytotoxicité après 12, 24, 36 et 48 h d'incubation par dosage MTT. La figure 20 montre que MPP⁺ a réduit la viabilité des cellules SH-SY5Y, en fonction du temps et de la concentration. 0,2 mM MPP⁺ induit une perte de viabilité cellulaire de $11,8 \pm 0,8\%$, $21,5 \pm 2,1\%$ et une perte de $27,1 \pm 2,7\%$ de la viabilité cellulaire à 24 h, 36 h et 48 h, respectivement.

La D-sérine 1 mM a induit une perte de viabilité cellulaire de $7,2 \pm 0,5\%$, $32,4 \pm 3,4\%$ et une perte de $46,3 \pm 3,8\%$ respectivement à 12 h, 24 h et 36 h. La MPP⁺ 2 mM, a significativement déclenché la perte de viabilité cellulaire à des intervalles de temps identiques ($12,2 \pm 0,9\%$ (12 h), $51,2 \pm 3,1\%$ (24 h), $67,1 \pm 3,6\%$ (36 h), $68,9 \pm 1,7\%$ (48 h), respectivement).

Les concentrations 10 mM et 5 mM de MPP⁺ induisent une mort cellulaire significative à 24, 36 et 48 heures. Le pourcentage de viabilité cellulaire trouvé est de l'ordre de 10% après 5 mM MPP⁺.

¹¹⁹ (a) Przedborski, S.; Jackson-Lewis, V. *Mov. Disord.* **1998**, *13*, 35. (b) Singer, T. P.; Ramsay, R. R. *FEBS Lett.* **1990**, *274*, 1.

Dans une étude de Lee et *al.*,¹²⁰ l'effet de MPP⁺ sur la viabilité des cellules SH-SY5Y a été évalué en utilisant l'essai alamar Blue. Similaire à nos résultats, l'exposition des cellules SH-SY5Y à MPP⁺ a entraîné une diminution de la viabilité cellulaire de manière dépendante de la dose et du temps.

Dans notre modèle d'étude, étant donné que le traitement MPP⁺ pendant 24 h à 2 mM de concentration était nécessaire pour produire des dopaminergiques, ce temps d'exposition a été ainsi adopté dans les expériences suivantes.

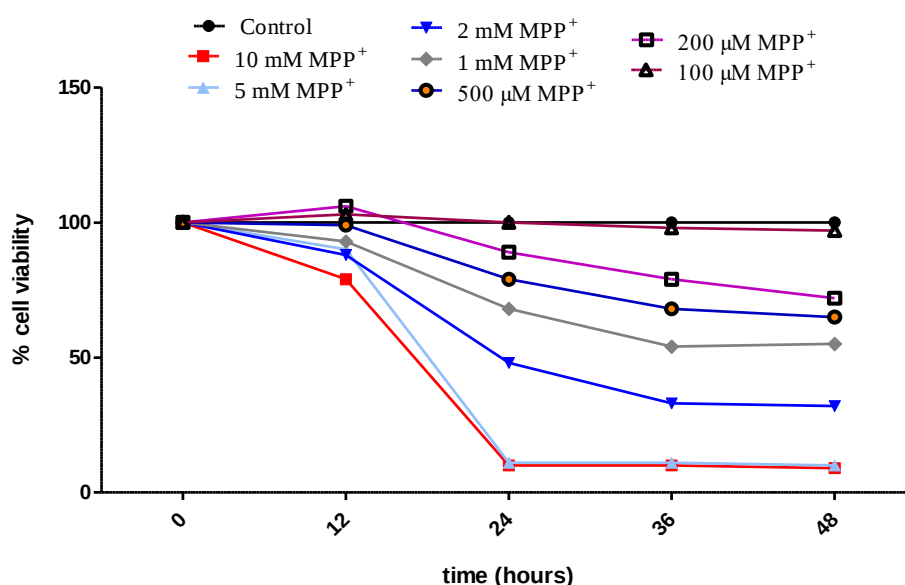


Figure 20 : Évaluation de la viabilité cellulaire des cellules SH-SY5Y exposées à diverses concentrations (0,1-10 mM) de MPP⁺ aux temps indiqués. Les cellules ont été traitées pendant 12, 24, 36 et 48 h à 37 ° C. Les données représentent la moyenne ± SD d'au moins six expériences indépendantes en triple et sont exprimées en pourcentage des cellules témoins.

Pour évaluer l'effet des composés synthétisés sur la prolifération des cellules, nous avons déterminé l'activité cellulaire des enzymes déshydrogénases par le test MTT à 3, 6 et 24 heures après l'exposition.

Les cellules cultivées dans des composés ou des cellules témoins présentaient approximativement la même vitesse de prolifération, montrant une augmentation de l'activité des enzymes déshydrogénases.

¹²⁰ Lee, D. Y.; Le E, K. S.; Lee, H. J.; Noh, Y. H.; Kim, D. H.; Lee, J. Y.; Cho, S. H.; Yoon, O. J.; Lee, W. B.; Kim, K. Y.; Chung, Y. H.; Kim, S. S. *Eur J Cell Biol.* **2008**, 87, 389.

Puisque le traitement MPP^+ pendant 24 heures à 2 mM de concentration était nécessaire pour produire des lésions dopaminergiques, ce temps d'exposition a été ainsi adopté dans les expériences suivantes.

Les cellules SH-SY5Y ont été prétraitées avec des composés synthétisés (5-20 μM) puis traitées avec MPP^+ (2 mM), pour déterminer la mort des cellules dopaminergiques induite par MPP^+ , et pour évaluer les effets protecteurs potentiels des composés nouvellement synthétisés contre MPP^+ .

Nous avons constaté que toutes les concentrations de composés (5 – 20 μM) protègent considérablement contre la neurotoxicité induite par le MPP^+ de manière dose-dépendante, comme en témoigne une augmentation de la viabilité cellulaire (Figure 21).

De plus, la plupart des composés à 5 μM fournissent une neuroprotection supérieure à 25% (Tableau 16).

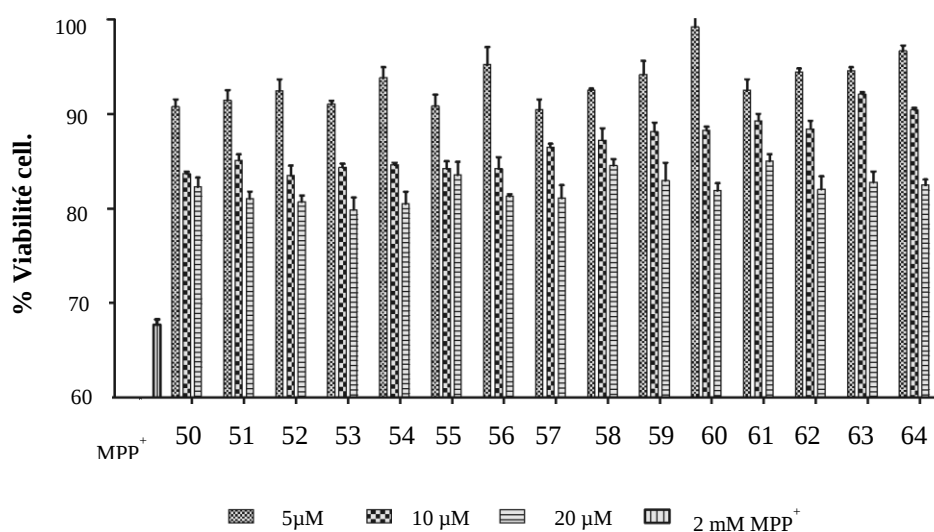
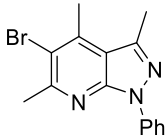
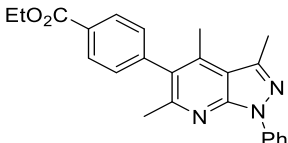
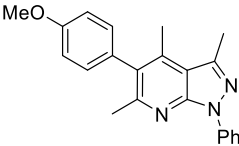
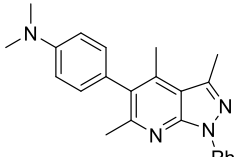
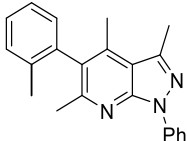
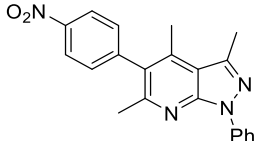
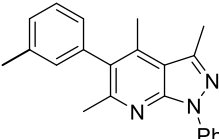
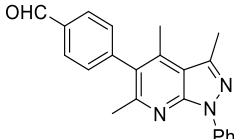
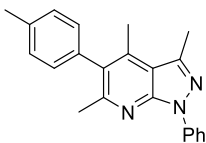
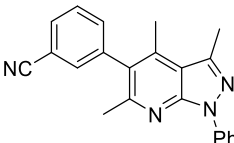
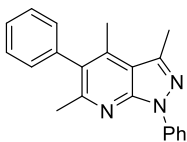
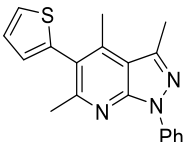
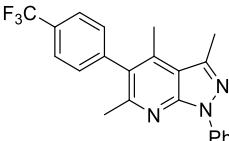
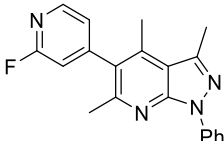
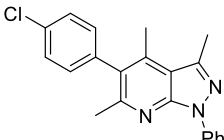


Figure 21 : Effets des composés synthétisés sur la viabilité cellulaire induite par MPP^+ dans la mort cellulaire dopaminergique. Toutes les valeurs sont des moyennes $\pm$ SD ($n = 5$).

* $P < 0,05$ signifie la différence par rapport aux concentrations de MPP^+ et 10 ou 20 μM de traitements composés. ** $P < 0,05$ signifie la différence par rapport aux cellules traitées par MPP^+ .

Tableau 16 : Le pourcentage de neuroprotection induite par des composés contre la neurotoxicité induite par MPP⁺ dans des cellules SH-SY5Y.

Composé	Neuroprotection (%)	Composé	Neuroprotection (%)
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
51		58	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
52		59	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
53		60	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
54		61	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
55		62	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		* à 10 et 20 µM ** à 5 µM
56		63	
	* à 10 et 20 µM ** à 5 µM		** à 5 et 10 µM * à 20 µM
57		64	
			** à 5 et 10 µM * à 20 µM
		65	

*Neuroprotection entre 10%-20%.

** Neuroprotection entre 20%-30%.

3. Analyse protéique

Selon les résultats obtenus par analyse de viabilité cellulaire, les composés les plus efficaces (55, 57, 60, 61, 63 et 65), ont été utilisés pour une analyse plus poussée, afin de comprendre leurs rôles sur les voies apoptotiques dans notre modèle d'étude. Les protéines apoptotiques incluant le bax, caspase-3 et les protéines anti-apoptotiques comprenant Bcl-2 et Bcl-xl ont été utilisées comme paramètres d'apoptose.

La durée des modifications ultra-structurales et biochimiques entourant la mort cellulaire nous aide à comprendre les mécanismes, et les médicaments thérapeutiques potentiels peuvent être trouvés en définissant ces changements.

Dans des études antérieures, il a été démontré que l'exposition des cellules SH-SY5Y au MPP⁺ a entraîné une augmentation de l'apoptose de manière dose et temps. Dans notre cas, les effets apoptotiques in vitro du MPP⁺ ont été étudiés à différents moments d'exposition (3-48h) (Figure 22). L'équipe de Fall ¹²¹ a rapporté que les cellules SH-SY5Y subissent une apoptose dépendante de la concentration en réponse au MPP⁺.

À une concentration suffisante pour provoquer une apoptose significative dans environ un cycle cellulaire (~ 19h) et le stade final apoptotique est devenu significatif de 18 h. En mesurant les niveaux de bax pro-apoptotiques, nous avons confirmé que l'apoptose induite par MPP⁺ a été observée avant 18 heures et a été initiée à 12 heures.

¹²¹ Fall, C. P.; Bennett, J. P-Jr. *J. Neurosci. Res.* **1999**, 55, 620.

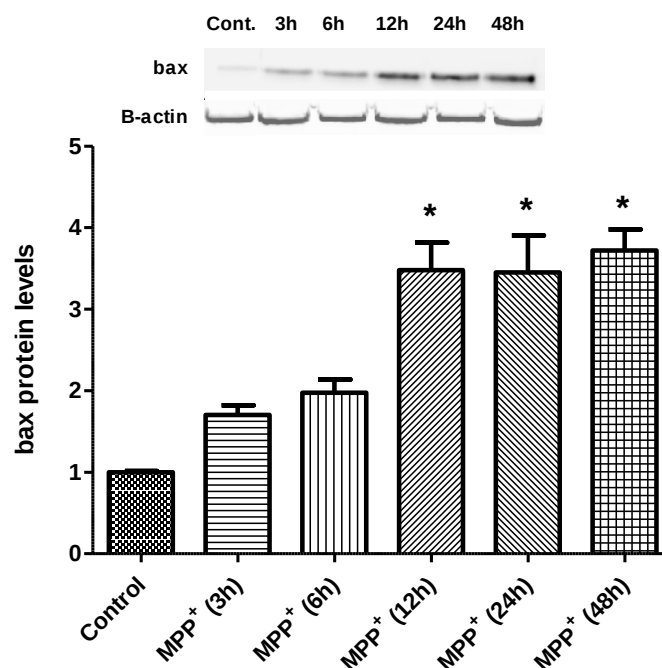


Figure 22 : Les changements dans les taux de protéines bax proapoptotiques suivant les traitements MPP⁺ pendant 3, 6, 12, 24 et 48 heures dans les cellules SH-SY5Y.

Le temps d'exposition indiqué (12 h), en tant que temps d'initiation de l'apoptose pour MPP⁺, a été adopté dans les expériences suivantes. Plus tard, les composés synthétisés **55**, **57**, **60**, **61**, **63** et **65** traités aux doses de 1 et 5 μ m, ont été étudiés contre l'apoptose induite par MPP⁺.

Dans cette étude, nous avons essayé de trouver la plus faible concentration de composés qui exerce une protection. Ainsi, nous avons choisi les concentrations inférieures à celles utilisées dans l'essai MTT.

Il a été suggéré que l'interaction entre les membres de la famille pro- et anti-apoptotiques des Bcl-2, pourrait jouer un rôle significatif dans l'apoptose des cellules induite par MPP⁺, en régulant la perméabilité de la membrane mitochondriale et en contrôlant la libération du cytochrome C des mitochondries.¹²²

L'activation de la caspase-3 par le cytochrome C libéré a été démontrée pour participer à l'apoptose induite par MPP⁺.

¹²² (a) Yang, J.; Liu, X.; Bhalla, K.; Kim, C. N.; Ibrado, A. M.; Cai, J.; Peng, T. I.; Jones, D. P.; Wang, X. *Science* **1997**, 275, 1129. (b) Crompton, M. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **2000**, 12, 414. (c) Blum, D.; Torch, S.; Lambeng, N.; Nissou, M.; Benabid, A. L.; Sadoul, R.; Verna, J. M. *Prog. Neurobiol.* **2001**, 65, 135.

Comme dans le cas du test MTT, des concentrations plus élevées (5 μ M) ont également inversé de façon significative les effets du MPP⁺ sur les protéines proapoptotiques et anti-apoptotiques dans notre modèle d'étude.

En ce qui concerne la protéine proapoptotique bax, tous les groupes ont diminué les taux de protéines en cohérence avec les concentrations suivant les traitements MPP⁺, par rapport aux cellules traitées avec MPP⁺ (Figure 23).

Les cellules exposées aux composés **55**, **57**, **60**, **61**, **63** et **65**, ont enregistré une diminution des taux de bax allant respectivement de 1,26 fois à 0,49-, 0,86-, 1,03-, 0,82 et 0,68 à 5 μ M, respectivement. À des concentrations de 1 μ M, les changements de pli des niveaux de protéine bax ont diminué à 1,11, 0,85, 0,75, 0,86, 0,76 et 0,78 $\pm$ 0,01 respectivement. Parmi les composés, nous avons trouvé que le composé **57** à 5 μ m était le composé le plus efficace sur les niveaux de protéines bax.

L'expression de Bcl-2, une protéine anti-apoptotique, était significativement diminuée dans les cellules traitées par MPP⁺ (variation de 0,41 $\pm$ 0,02 fois pour le contrôle) qui soutient les résultats précédents concernant les effets apoptotiques de MPP⁺.¹²³

La protéine anti-apoptotique Bcl-2 peut être régulée de manière dose-dépendante par des composés choisis. Parce qu'une augmentation des taux de Bcl-2 statistiquement significative a été observée dans les groupes qui ont été traités avec des composés aux doses de 5 μ m (2,84 $\pm$ 0,02, 3,62 $\pm$ 0,02, 0,85 $\pm$ 0,01, 3,22 $\pm$ 0,03, 2,63 $\pm$ 0,05, 4,33 $\pm$ 0,06, variation de 0,39 $\pm$ 0,01 fois pour le témoin, respectivement) (Figure 23).

Cependant, les composés à 1 μ mol n'ont pas d'effet significatif sur les niveaux de protéine Bcl-2. La caspase-3 est une protéine inductrice critique de l'apoptose et le clivage de la protéine à Asp175 dans les fragments p17 et p19 activés est nécessaire pour l'activation de celle-ci.

¹²³ Janhom, P.; Dharmasaroja, P. J. *Toxicol.* **2015**, 919058.

Après un traitement de 12 heures des cellules SH-SY5Y avec 2 mmol MPP⁺, une augmentation significative de la protéine caspase-3 activée a été détectée par rapport aux cellules témoins (Figures 23 et 24).

Lorsque les cellules SH-SY5Y ont été exposées à 1 µmol de composés et 5 µmol des composés **55** et **61** en présence de MPP⁺ 2 mmol, les cellules cotées ont montré une diminution significative de la caspase-3 activée par rapport au seul traitement de MPP⁺ (Figures 23 et 24). D'autre part, on constate que la concentration est négativement corrélée avec les niveaux de protéine caspase-3 et Bcl-xl pour certains composés.

Par exemple, les faibles concentrations des composés **57** et **60** (1 µmol) sont plus puissantes sur les niveaux de protéine de caspase-3 et de Bcl-xl que des concentrations plus élevées. De même, les composés **63** et **65** se sont révélés diminuant les niveaux de caspase-3 activée à des faibles concentrations.

Nos résultats indiquent que ces composés peuvent induire et inhiber l'apoptose d'une manière différente. Ces résultats soutiennent l'utilisation des faibles concentrations de **57** et de **60** pour l'inhibition de l'apoptose médiée par la caspase-3 et pour la neuroprotection.

Bcl-xl est un membre anti-apoptotique de la famille Bcl-2, qui se situe à la membrane mitochondriale externe, et qui régule l'ouverture externe du canal de la membrane mitochondriale (VDAC).

Pour confirmer davantage que les composés sont capables d'inhiber l'apoptose dans notre modèle d'étude, les taux de Bcl-xl sont également mesurés suivant des traitements MPP⁺. Les taux de protéine Bcl-xL ont été réduits avec MPP⁺ dans les cellules SH-SY5Y 12 h après (variation de $0,27 \pm 0,01$ fois pour le contrôle).

En comparaison, des doses plus faibles des composés ont été trouvées plus efficaces pour augmenter les taux de Bcl-xl. Cependant, le composé **57** à 5 µmol n'a pas réussi à augmenter les taux de Bcl-xl en présence de MPP⁺ (Figure 23) ($0,27 \pm 0,001$ contre $0,28 \pm 0,01$).

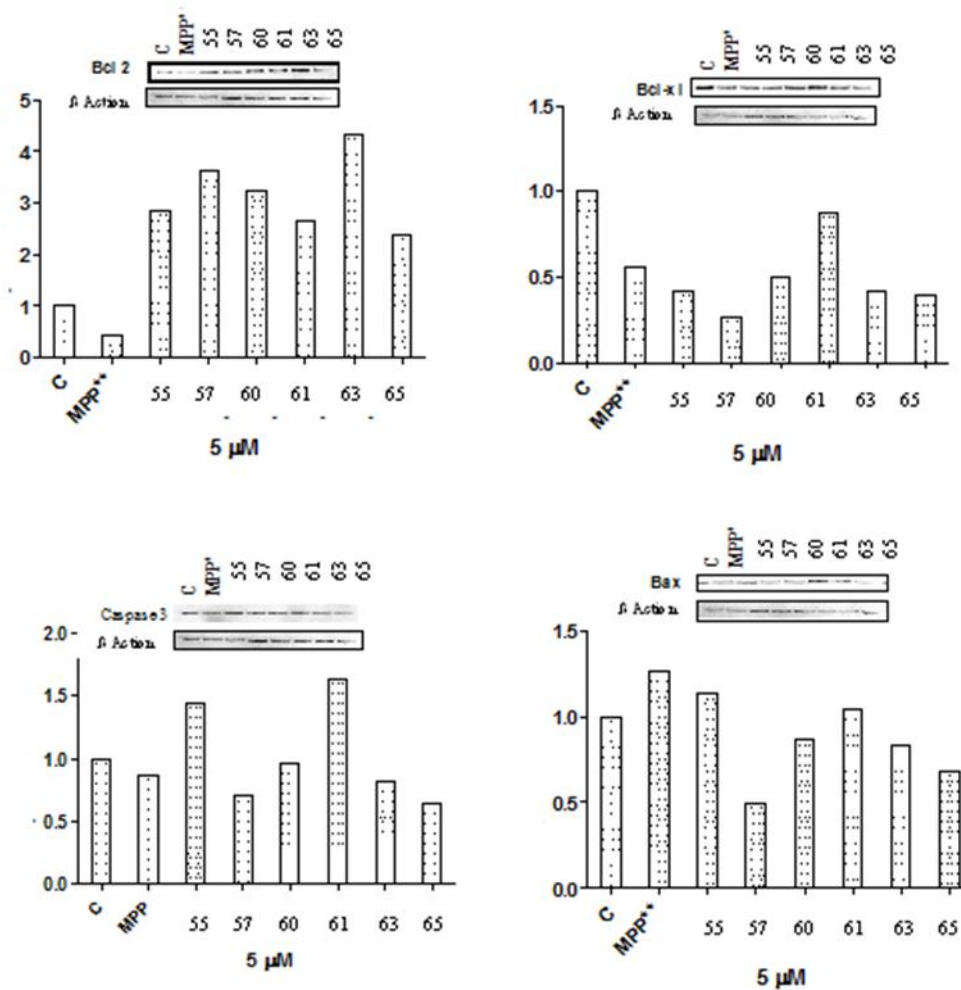


Figure 23 : Les changements dans les niveaux de protéine bax, caspase-3, bcl-2 et bcl-xl après 5 μ mol 55, 57, 60, 61, 63 ou 65 contre l'apoptose induite par MPP⁺ 2 mM. Des transferts Western représentatifs montrant l'expression protéique des taux de protéines après des traitements. Les graphiques indiquent les valeurs densitométriques relatives des protéines indiquées. La quantification du produit protéique a été effectuée par balayage densitométrique. Les données sont normalisées en utilisant le signal de β -actine et exprimées en unités densitométriques arbitraires. Les valeurs sont des moyennes $\pm$ SD; N= 3 dans chaque groupe.

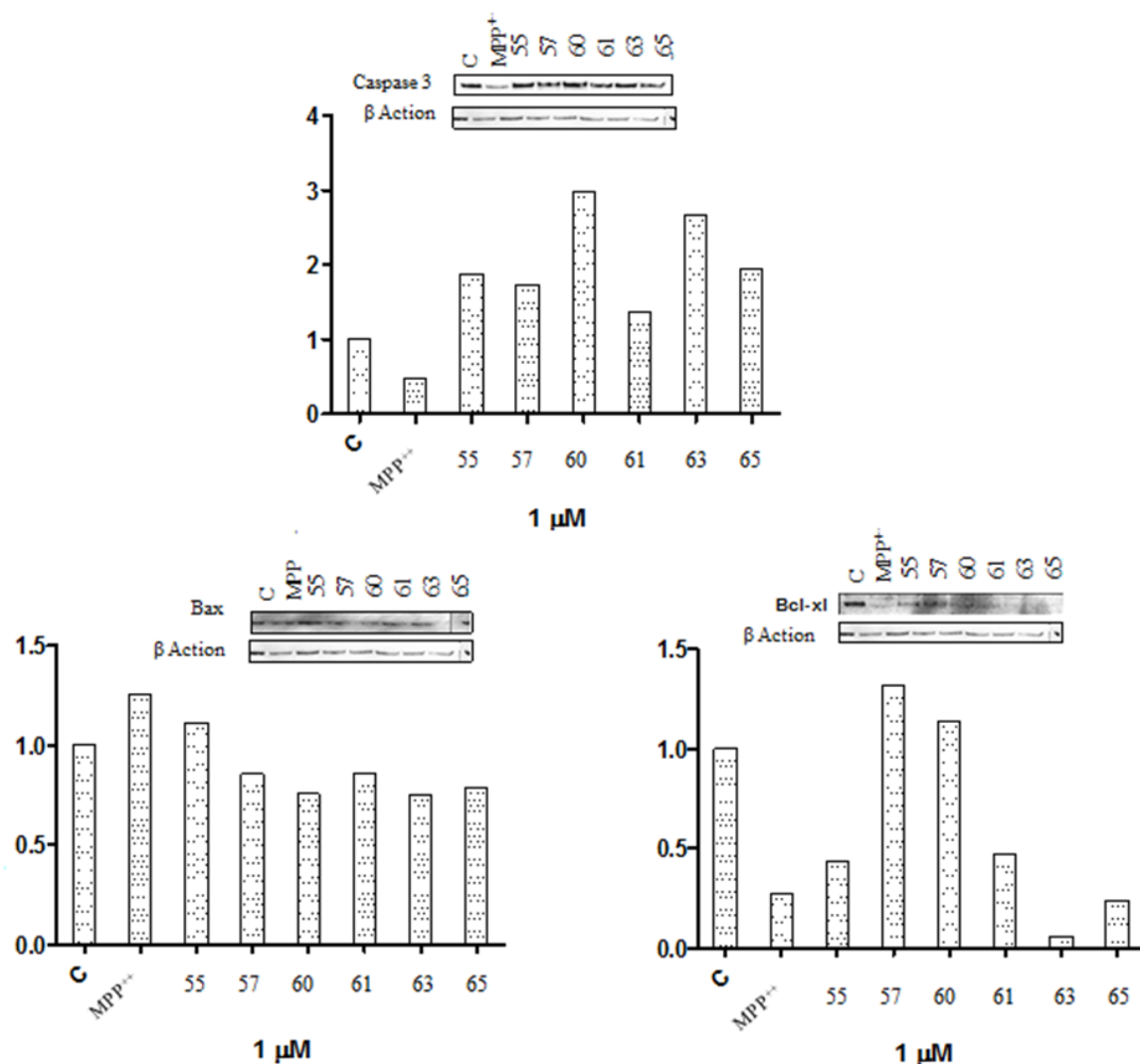


Figure 24 : Les changements dans les niveaux de protéine bax, caspase-3 et bcl-xl après 1 μmol de 55, 57, 60, 61, 63 ou 65 contre l'apoptose induite par MPP⁺ 2 mM.

Aujourd'hui des nouveaux inhibiteurs pour traiter les troubles neurodégénératifs, sont en cours de développement.¹²⁴ Nous avons montré ici les effets neuroprotecteurs de différents composés chimiques dans un modèle in vitro de mort cellulaire dopaminergique, en utilisant la lignée cellulaire de neuroblastome humain SH-SY5Y.

¹²⁴ (a) Tommonaro, G.; Garcia-Font, N.; Vitale, R. M.; Pejin, B.; Iodice, C.; Canadas, S.; Marco-Contelles, J.; Oset-Gasque, M. J. *Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 326. (b) Eleftheriadis, N.; Poelman, H.; Leus, N. G. J.; Honrath, B.; Neochoritis, C. G.; Dolga, A.; Dömling, A.; Dekker, F. J. *Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 786. (c) Estrada, M.; Herrera-Arozamena, C.; Perez, C.; Vina, D.; Romero, A.; Morales-Garcia, J. A.; Perez-Castillo, A.; Rodriguez-Franco, M. I. *Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 376.

Nous montrons que tous les composés testés à des concentrations indiquées, atténuent la mort cellulaire neuronale induite par MPP⁺ mesurée par des essais de viabilité cellulaire.

Le pourcentage de neuroprotection induite par des composés contre la neurotoxicité induite par MPP⁺, dans des cellules SH-SY5Y, était entre 10% -20% à 20 et 50 µmol de concentrations des composés de **51** à **65** et à 20 µmol des composés **64** et **65**. De plus, une neuroprotection de 20% à 30% a également été observée à des concentrations de 5 µmol de tous les composés.

Ces résultats concordent avec les études antérieures indiquant que les composés à structures hétérocycliques petites (un inhibiteur de la GSK-3), ont éliminé la mort cellulaire induite par 6-OHDA et l'apoptose des cellules SH-SY5Y.¹²⁵

De même, un dérivé pyrazole de curcumine, CNB-001, augmente la viabilité cellulaire suite à la toxicité induite par la roténone.

De plus, l'équipe de Singer et al.,¹²⁶ ont montré que l'inhibition de la GSK-3β par le tideglusib, un composé thiadiazolidinone, prévient la mort cellulaire induite par la D-sérine / NMDA dans le développement du cerveau et entraîne une neuroprotection.

En outre, ils ont confirmé la neuroprotection par **55**, **57**, **60**, **61**, **63** et **65** dans le modèle de la maladie de Parkinson in vitro, en mesurant les taux de protéines pro- et anti-apoptotiques. Les changements importants dans ces protéines confirment l'idée que ces composés sélectionnés peuvent avoir des rôles importants dans les mécanismes de la mort cellulaire. Simultanément, nos résultats suggèrent que, lors de la toxicité MPP⁺ in vitro, les voies apoptotiques sont parmi les cibles de l'action neuro-protectrice exercée par les dérivés de la pyrazolopyridine.

En conclusion, les résultats de ces études montrent que ces composés hétérocycliques azotés, les 5-aryl-3,4,6-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, jouent un rôle dans la neuroprotection dopaminergique, et dans régulation négative de l'activation de caspase-3. La neuroprotection des composés contre l'apoptose induite par

¹²⁵ Fadel, S.; Hamri, S.; Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, A. M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *ARKIVOC* **2011**, (ii), 240.

¹²⁶ Singer, T. P.; Ramsay, R. R. *FEBS Lett.* **1990**, 274, 1.

MPP⁺ peut être associée à la régulation de protéines pro- et anti-apoptotiques, au stress oxydatif et à la régulation négative de l'activation de la caspase-3.¹²⁷

Selon nos résultats, nous suggérons que ces composés, en particulier les plus actifs, puissent être utilisés pour des nouvelles thérapies potentielles dans le traitement de la maladie de Parkinson.

La neuroprotection des composés contre l'apoptose induite par le MPP⁺ peut être associée à la régulation des protéines pro- et anti-apoptotiques, du stress oxydatif et de l'apoptose induite par le MPP⁺.

¹²⁷ Jouha, J.; Loubidi, M.; Bouali, J.; Hamri, S.; Hafid, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Dagci, T.; Khouili, M.; Aydın, F.; Saso, L.; Armagan, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 129, 41.

PARTIE III.

SYNTHESE DES NOYAUX DIHYDROPYRIDINE, FURO[2,3-*c*]PYRAZOLIQUE ET PYRROLO[3,4- *c*]PYRAZOLIQUE

Chapitre I.

Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridine
substitués par le squelette pyrazolique

I. Introduction

Les réactions multicomposants (RMC ; MCRs) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler la plupart des atomes initiaux d'au moins trois réactifs dans une même étape « un seul pot » pour donner un produit final. Au cours d'une réaction multicomposants (RMC), les produits ne réagissent pas simultanément en une étape mais plutôt selon une séquence d'actes élémentaires définie par la réactivité de chacun. Ce sont des réactions bimoléculaires mettant en jeu des processus domino, si l'un d'eux est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace incorporant la majorité des atomes des réactifs de départ (Schéma 93).¹²⁸

Les produits de départ sont généralement commerciaux ou préparés. Il y a une grande diversité de structures qui est accessible, en changeant simplement un ou plusieurs des partenaires engagés.

Les réactions multicomposants (RMCs) constituent une alternative aux synthèses séquentielles classiques, après un développement inégal depuis leur mise au point il y a près d'un siècle. Elles connaissent aujourd'hui un essor constant, au point que des bases de données, répertoriant les types de structures accessibles par les RMCs, sont régulièrement mises à jour. Elles sont devenues des outils efficaces permettant la création d'une chimiothèque, surtout en industrie pharmaceutique, pour laquelle ces molécules de synthèse sont destinées au criblage à haut débit.

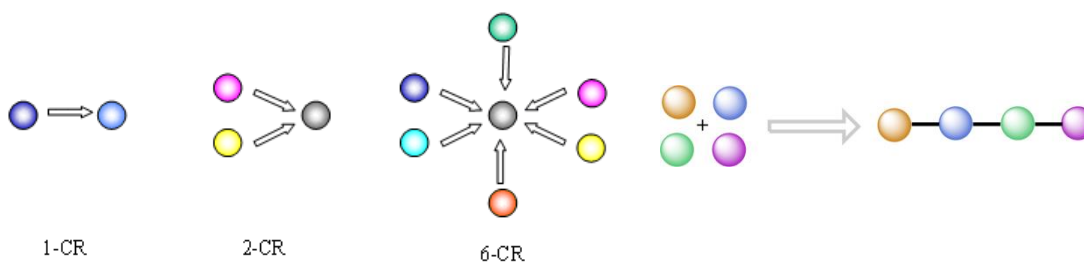


Schéma 93

De ce fait, si un produit naturel s'avère être synthétisable selon une réaction multicomposants (RMC), cette procédure offre de nombreux avantages par rapport à la flexibilité en termes de coûts et de temps.

¹²⁸ (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim 2005. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

II. Rappels bibliographiques

Les 1,4-dihydropyridines sont des composés polyvalents, leurs dérivés jouent un rôle très important dans la chimie médicinale.¹²⁹ Ils sont parmi les médicaments les plus utilisés pour les maladies cardiovasculaires,¹³⁰ le traitement de l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine.¹³¹ Par exemple, l'*Amlodipine*, la *Nifedipine* et la *Nicardipine* sont parmi les plus puissants agents cardiovasculaires utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle (Figure 25).¹³²

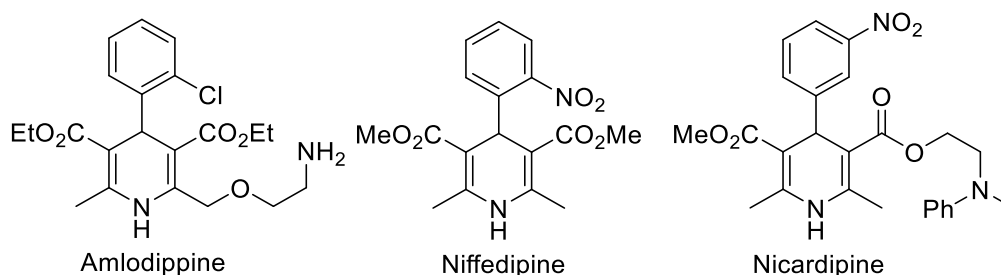


Figure 25 : Exemple de quelques médicaments de l'hypertension

En plus de leur importance biologique, les 1,4-dihydropyridines sont considérés comme des partenaires clés en synthèse organique ; on les retrouve aussi comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, de réduction et d'alkylation.¹³³

Le groupe « Bayer »,¹³⁴ a réalisé des modifications en positions 1,3,4- et 5 de 1,4-dihydropyridines, synthétisant la Nifedipine qui a bouleversé les marchés pharmaceutiques à cause de ses propriétés anti-hypertensives. Ces modifications structurales ont continué jusqu'à 1980, où le groupe « Kellogg » a rapporté le premier éther couronne avec une dihydropyridine intégrée à l'intérieur du macrocycle dans le but d'imiter le comportement du coenzyme naturel NADH.¹⁶²

¹²⁹ (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762. (b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559. (c) Nakayama, H.; Kasoaka, Y. *Heterocycles* **1996**, 42, 901.

¹³⁰ Auam, K.; Berdeaux, A. *Thérapie* **2003**, 58, 333.

¹³¹ Berkels, R.; Taubert, D.; Rosenkranz, A. Rösen, R. *Pharmacology* **2003**, 69, 171.

¹³² a) Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043. (b) Atwal, S. K.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.

¹³³ a) Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, 21, 191. (b) Eisner, U.; Khutane, J. *J. Chem. Rev.* **1972**, 72, 1. (c) Sausins, E.; Lusis, V. K.; Dubur, G. J.; Beilis, J.; Khem, J. *Geterotsikl. Soed.* **1978**, 1508.

¹³⁴ Stout, D.; Meyers, A. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223.

Les nouveaux composés de 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) synthétisés par l'équipe de Li,¹³⁵ liés à la fraction 2-aminobenzophénone, présente une activité antibactérienne. Parmi tous les composés synthétisés, le composé ci-dessous a montré l'activité maximale dans son groupe (Figure 26).

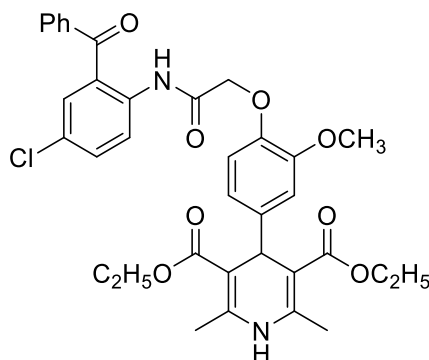


Figure 26 : Structure du 1,4-dihydropyridine présentant une activité antibactérienne

Le groupe de Poondra,¹³⁶ a synthétisé une nouvelle série d'inhibiteurs de PDE4 à base de dihydropyridine (Figure 27). Les composés synthétisés ont été testés pour leur pouvoir inhibiteur contre PDE4B et PDE4D, en utilisant des iso-enzymes recombinantes à une concentration fixe (30 μ mol). Ils ont trouvé que le noyau dihydropyridine, avec la fraction indole et le groupe 3,4-diméthoxybenzyle, est un analogue puissant pour l'inhibition de la PDE4.

La synthèse de Hantzsch reste la méthode la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des dihydropyridines (DHPs).

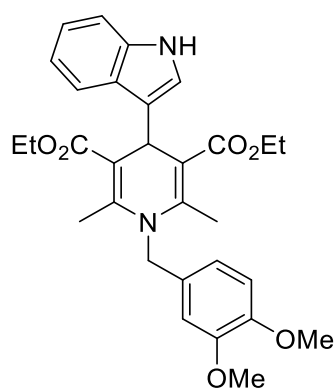


Figure 27 : Structure du 1,4-dihydropyridine analogue à l'inhibiteur PDE4

¹³⁵ Li, P.; Sahore, K.; Liu, J.; Singh, R.K.; *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 5291.

¹³⁶ Poondra, R.R.; Nallamelli, R.V.; Tejamedha, C.L.; Srinivas, B.N.V.; Grover, A.; Muttathathula, J.; Voleti, S.R.; Sridhar, B.; Pal, M.; Parsa, K.V.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1104.

Malgré la grande importance de ces composés hétérocycliques au noyau pyridinique, d'un point de vue pharmaceutique, industrielle et synthétique, peu de méthodologie en synthèse organique pour les préparer ont été rapportées dans la littérature.^{137, 138, 139}

1. Réactivité des 1,4-dihydropyridines

Le noyau pyridinique est le constituant clé présent dans une gamme de composés bioactifs, y compris les produits naturels et synthétiques. La dihydropyridine (DHP) présente une unité structurale appartenant à la famille des hétérocycles à six chaînons, avec un atome d'azote comme hétéroatome (Figure 28).

Cette substance synthétique a trouvé de larges applications dans divers domaines : biologique, pharmaceutique, médical et autres.¹⁴⁰

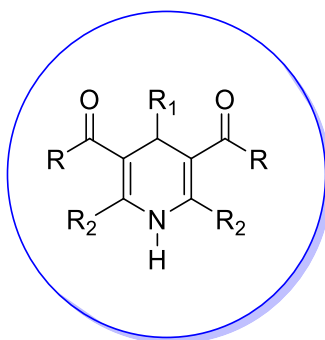


Figure 28 : le 1,4-dihydropyridine

Les 1,4 dihydropyridines sont des intermédiaires synthétiques très importants. Malgré des doutes infondés quant à leurs stabilités, les DHPs ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïdes azotés, et comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, de réduction et d'alkylation.¹⁴¹

¹³⁷ Garden, S. J.; Guimarães, C. R. W.; Corrêa, M. B.; Oleveira, C. A. F. D.; Pinto, A. D. C.; Alencastro, R. B. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8815.

¹³⁸ Quellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32.

¹³⁹ (a) Hilgeroth, A.; Billich, A.; Lilie, H. *Eu. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 367. (b) Bhavik, B.; Dinesh, D.; Yogesh, Y.; Anamik, A.; Anil, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993. (c) Yamada, S.; Misono, T.; Ichikawa, M.; Morita, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8939. (d) Jhy-Chong, J. C.; Jwu-Lai, J. L.; Chia-Sui, C. S.; Shwu-Fen, S. F.; Chie-Ho, C. H.; Ing-Jun, I. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 719.

¹⁴⁰ Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3152.

¹⁴¹ Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, 21, 191.

Considérée comme la première réaction multicomposants (RMC), la synthèse des hétérocycles tels que les dihydropyridines, qui furent obtenues par Hantzsch en 1882, selon une réaction de quatre composants entre l'ammoniaque, un aldéhyde et un ester acétoacétique (Schéma 94).¹⁴²

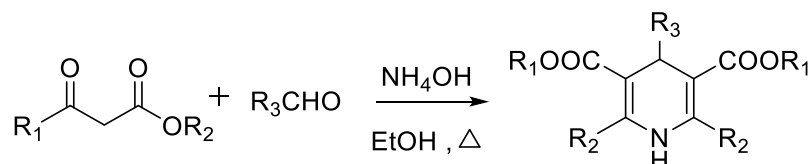


Schéma 94

Shin-Ichi Fukuzawa et *al.*¹⁴³ étaient capables d'appliquer cette méthode à la réaction de l'aniline avec le propiolate d'éthyle, où il s'est avéré que ce nouveau 1,4-dihydropyridine ainsi préparé a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 95).

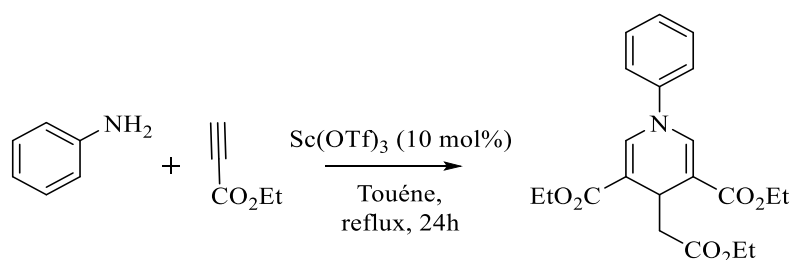


Schéma 95

Heydari et *al.*,¹⁴⁴ ont décrit une méthodologie efficace pour la réaction de Hantzsch en utilisant des aldéhydes structuellement et électroniquement différents et ce pour accéder aux divers produits de Hantzsch. Ils ont fait réagir un aldéhyde aromatique avec l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium (NH₄OAc) à 70°C dans le trifluoroéthanol (TFE) (Schéma 96).

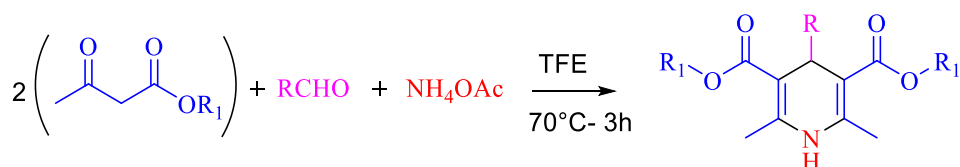


Schéma 96

¹⁴² Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

¹⁴³ Kikuchi, S.; Iwai, M.; Murayama, H.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 114.

¹⁴⁴ Adibi, H.; Hajipour, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1008.

Par ailleurs Shingare et *al.*,¹⁴⁵ ont rapporté une méthode simple pour la synthèse des poly-hydroquinolines, qui n'implique aucun solvant ou catalyseur dangereux. La méthode décrite se résume en une cyclocondensation d'un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium sous des conditions exemptes de solvants, avec le traitement par les irradiations micro-ondes, en utilisant les nanoparticules de Ni comme catalyseur (Schéma 97).

La facilité de la conversion, la simplicité de la méthode expérimentale, la compatibilité avec les divers groupes fonctionnels, les excellents rendements, les temps de réaction plus courts et l'aisance de la manipulation, rendent cette procédure plus attractive pour la synthèse de plusieurs dérivés de l'ester aryl-triméthyl-5-oxo-hexahydroquinoléine.

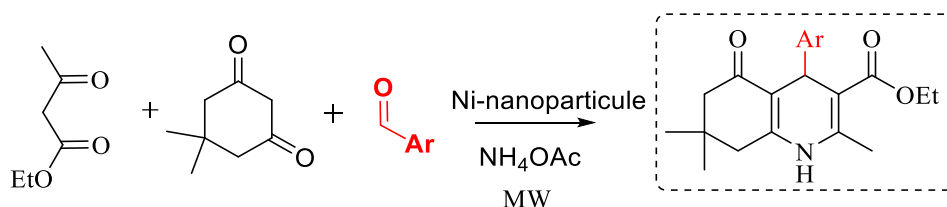


Schéma 97

Henéndez et *al.*,¹⁴⁶ ont décrit de leur part une nouvelle stratégie pour la synthèse des 1-aryl-1,4-dihydropyridine-5,6-disubstitués. Ce protocole implique une cyclocondensation du cinnamaldéhyde (2 mmol), l'arylamine (2 mmol) et l'acétoacétate d'éthyle (2 mmol), et une quantité de 5 mol% de CAN (nitrate de cérium et d'ammonium) dans l'éthanol à température ambiante (Schéma 98).

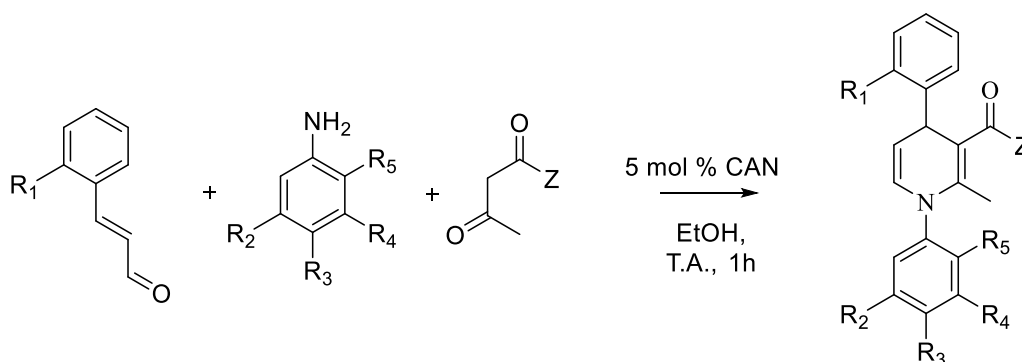


Schéma 98

¹⁴⁵Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingare, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1754.

¹⁴⁶Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4407.

La disponibilité commerciale, le coût, la non toxicité et la facilité de manipulation et de traitement, ont fait de CAN (nitrate de cérium et d'ammonium) un bon catalyseur pour la réaction de Hantzsch.

Dans le cadre de la chimie verte, un protocole a été décrit pour la synthèse des poly-hydroquinoléines suivant une réaction de cyclisation à 4 composants. Ce dernier implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'eau à reflux.¹⁴⁷ L'efficacité, la simplicité de manipulation et de traitement par un processus « vert » sont les avantages attrayants de ce protocole (Schéma 99).

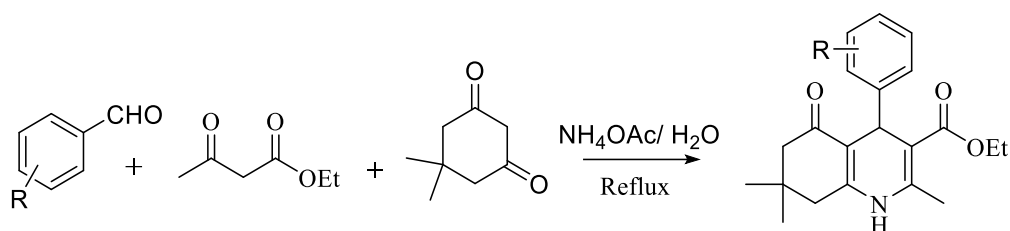


Schéma 99

Récemment Cao et *al.*,¹⁴⁸ ont développé l'acide lactique en tant que catalyseur pour former différents composés de 1,4-dihydropyridines, en utilisant des aldéhydes, des énone et des amines dans l'eau avec des rendements modérés.

Fatholahi et *al.*¹⁴⁹, ont développé un protocole efficace et respectueux de l'environnement pour la synthèse en une étape des 1,4-dihydropyridines, en utilisant la réaction à trois composants de Hantzsch catalysée par MCM-41-SO₃H de taille nanométrique d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate et l'acétate d'ammonium dans des conditions exemptes de solvant.

Ce procédé offre d'autres avantages tels que le travail simple, une réutilisabilité remarquable du catalyseur et un temps de réaction court (Schéma 100).

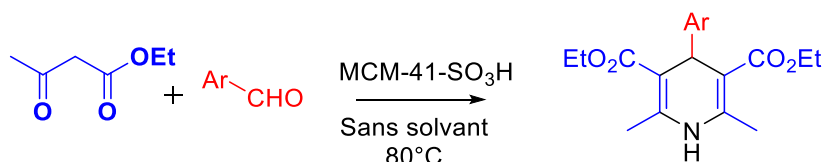


Schéma 100

¹⁴⁷ Bandgar, B.P.; More, P.E.; Kamble V.T.; Totre J.V. *ARKIVOC* **2008**, xv, 1.

¹⁴⁸ Cao, S.; Zong, S.; Hu, C.; Wan, J.P.; Wen, C. *Chinese J. Chem.*, **2015**, 33, 568.

¹⁴⁹ Fatholahi, M.; Rostamizadeh, S.; Amani, A. *Int. J. Scientific Eng. Res.*, **2016**, 7, 375.

En 2016, Zhang et *al.*¹⁵⁰ ont utilisé le support dioxyde de silicium (SiO₂) comme catalyseur pour la réaction de condensation de trois réactifs, tels que l'isoxazolyl-5-carbaldéhydes, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, sous irradiation par micro-ondes dans des conditions exemptes de solvant, conduisant à la formation des dérivés de la 1,4-dihydropyridine.

Cette méthode a plusieurs avantages, comprenant les conditions opératoires respectueuses de l'environnement, les bons rendements et la réutilisation du catalyseur avec la même efficacité (Schéma 101).

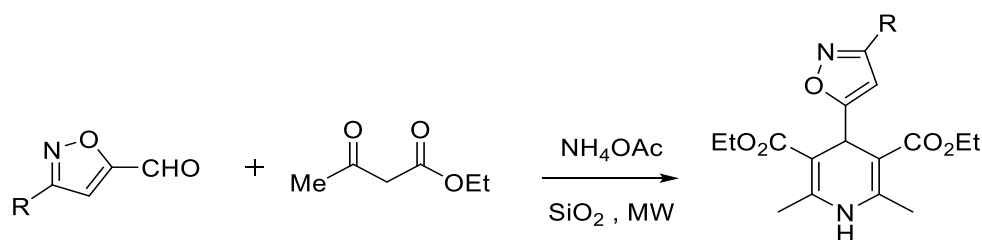


Schéma 101

Une autre voie de synthèse a été développée par le groupe de Joshi.¹⁵¹ Dans un premier temps, ils ont fait réagir le mélange d'un aldéhyde aromatique, de l'acétate d'ammonium, avec un composé 1,3-dicarbonylé, à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de l'iode (I₂) dans l'éthanol, ce qui a permis l'accès aux composés 1,4-dihydropyridines attendus avec des bons rendements (Schéma 102).

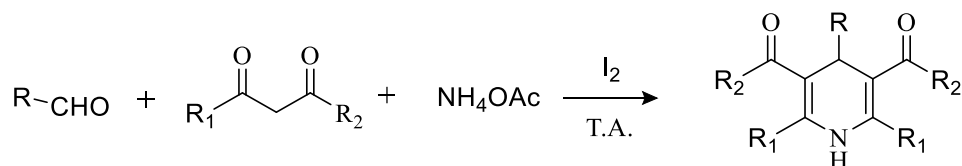


Schéma 102

Konwar et *al.*¹⁵² ont développé un protocole synthétique simple "vert", efficace et rentable pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines dans des conditions exemptes de solvants. En utilisant 10 % mol de chlorure d'aluminium hexahydraté (AlCl₃.6H₂O) comme catalyseur doux et efficace à 60°C (Schéma 103).

¹⁵⁰ Zhang, D.; Chen, X.; Guo, X.; Zhang, Y.; Hou, Y.; Zhao, T.; Gu, Q. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 1.

¹⁵¹ Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S. *ARKIVOC* **2008**, xii, 126.

¹⁵² Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D. *Catalysis Communications* **2008**, 9, 709.

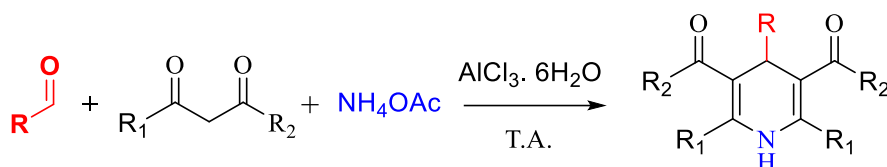


Schéma 103

Les composés organiques du bore ont été utilisés avec succès en tant que catalyseurs dans plusieurs processus synthétiques, comme par exemple la condensation aldolique de Mukayama ou bien l'amidation des acides carboxyliques.

Ils ont été également engagés dans les réactions de cycloaddition asymétriques de Diels Alder ainsi que les réactions énantiosélectives d'alkylation.

L'utilisation de l'acide phényl-boronique comme catalyseur simple et efficace dans la réaction de condensation à trois composants de Hantzsch a été décrite dans la littérature (Schéma 104).¹⁵³

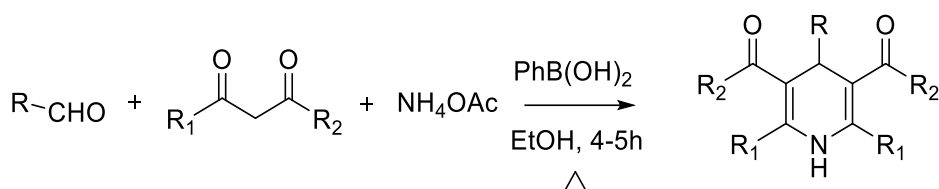


Schéma 104

Récemment, Yoo et *al.*¹⁵⁴ ont utilisé des sels de bismuth (III) en tant que catalyseurs en raison de leur nature remarquablement non toxique (de nombreux sels de bismuth sont encore moins toxiques que NaCl) et la facilité de manipulation. Ils ont exploré l'utilité du bromure de bismuth (BiBr₃) comme catalyseur pour la synthèse de poly-hydroquinoléines.

Ce groupe a rapporté dans la littérature, une synthèse efficace d'une variété de poly-hydroquinoléines en utilisant le bromure de bismuth (III) comme catalyseur et l'éthanol comme solvant (Schéma 105). Les réactions sont rapides et le produit est isolé par filtration du mélange réactionnel. Par conséquent, aucun flux de déchets aqueux n'est généré. En l'absence de BiBr₃, les réactions ont pris un temps considérablement plus long et des rendements plus faibles ont été obtenus.

¹⁵³a) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7139, b) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6785.

¹⁵⁴Yoo, J. S.; Laughlin, T.J.; Krob, J.J.; Mohan, R.S. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 4060.

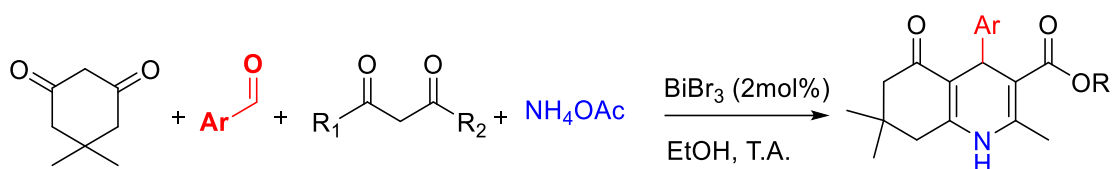
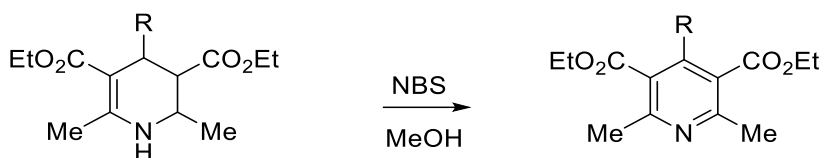


Schéma 105

2. Oxydation du noyau aromatique des dérivés de 1,4-dihydropyridine

L'oxydation du noyau aromatique des 1,4-dihydropyridines est d'un grand intérêt dans la synthèse organique et de nombreux réactifs oxydants.

Nagarajan et *al.*¹⁵⁵ ont décrit une méthode d'oxydation des 1,4-dihydropyrimidines par le *N*-bromosuccinimide (schéma 106).



70-97%

R= H, CH₃, 2-Furyl, CH₃-C₆H₄, NO₂-C₆H₄, CH₃O-C₆H₄

Schéma 106

Récemment, Banerjee et *al.*¹⁵⁶ ont décrit un protocole pour oxyder les 1,4-dihydropyridines en pyridines, ils ont trouvé que l'association de l'acide acétique et de la 3,4-dihydro-2*H*-pyran donnait de meilleurs résultats que l'acétonitrile avec 3,4-dihydro-2*H*-pyran. Ainsi, le traitement du diéthyl-4-phényl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate avec 1,5 équivalent de 3,4-dihydro-2*H*-pyranne dans l'acide acétique à 80°C, pendant 8 heures, a donné le dérivé pyridine correspondant avec un rendement de 95% (Schéma 107).

Dans ce cas, les solvants acétonitrile et éthanol étaient pratiquement inefficaces, seulement 8% de rendement a été obtenu après 12 heures de réaction à une température ne dépassant pas les 60 °C.

¹⁵⁵ Nagarajan, R.; Anthonyraj, J. C. A.; Muralidharan, D.; Saikumar, C.; Perumal, P. T. *Indian J. Chem.* **2006**, 45, 826.

¹⁵⁶ Banerjee, D.; Kayal, U.; Karmakar, R.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5333.

Les 1,4-dihydropyridines de Hantzsch possédant divers substituants ont été oxydées en dérivés de pyridine correspondants avec d'excellents rendements dans ces conditions de réaction.

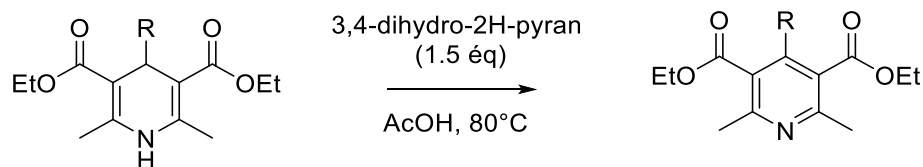


Schéma 107

L'équipe de Saikh et *al.*¹⁵⁷ a utilisé un agent oxydant hétérogène léger, le bromure cuivrique (CuBr_2), pour l'oxydation des 1,4-dihydropyridines de Hantzsch en dérivés de pyridine correspondants avec d'excellents rendements.

La meilleure condition pour l'aromatisation utilisée est le bromure cuivrique avec les 1,4-dihydropyridines à reflux dans un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle (Schéma 108).

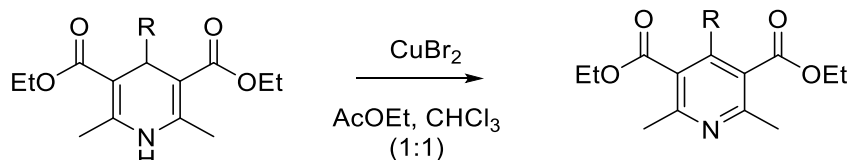


Schéma 108

En raison de leur valeur thérapeutique importante, une meilleure recherche de réactifs, de catalyseurs et des voies d'accès à ces hétérocycles à noyau pyridinique sont continuellement développées pour une synthèse efficace.

C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressés à la préparation des nouvelles molécules à structure de base le noyau 1,4-dihydropyridines et à la synthèse de leurs dérivés susceptibles d'avoir des activités pharmacologiques potentielles.

¹⁵⁷ Saikh, F.; De, R.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6171.

III. Synthèse des hétérocycles à structure de base la 1,4-dihydropyridine substitués par le noyau pyrazolique

1. Synthèse de dicéto-*N*-phényl-pyrazole

Des travaux antérieurs ont montré que les pyrazol-4-ylbutane-1,3-dione peuvent être synthétisés par de différents procédés, en fonction des conditions employées.¹⁵⁸ L'acide déhydroacétique, 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyranne-2-one, a été rapporté pour générer un certain nombre de composés hétérocycliques par ouverture de cycle et recyclisation après un traitement avec une variété de binucléophiles.

Une approche de la synthèse du dicéto-*N*-phénylpyrazole commence par utiliser l'acide déhydroacétique comme produit de départ, qui est tout d'abord converti en sa phénylhydrazone **66**. Après traitement avec l'acide acétique, la phénylhydrazone subit un réarrangement pour conduire au dicéto-*N*-phénylpyrazole **67** (Schéma 109).

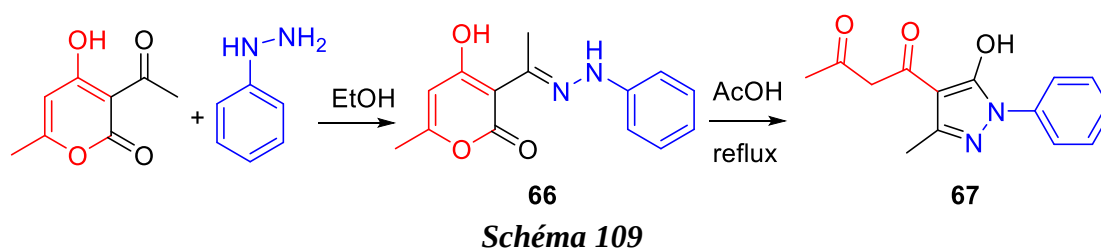


Schéma 109

D'après la littérature lors de la synthèse de 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-yl)butane-1,3-dione **67**, il y a un réarrangement impliquant une attaque nucléophile, de l'amine secondaire du dérivé phénylhydrazono-2*H*-pyran-2-one **66**, sur le carbonyle de la lactone, suivi par l'ouverture du cycle pyranique de l'intermédiaire réactionnel (A), le 3,6-diméthyl-1-phénylpyrano[2,3-*c*]pyrazole-4,7*a*(1*H*)-diol (Schéma 110), permettant l'obtention de la dicétone souhaitée **67**.¹⁵⁹

Comme c'est indiqué dans la littérature, quand le composé **66** est chauffé à reflux dans l'acide acétique pendant une heure, le composé **67** se forme avec un rendement acceptable de l'ordre de 72%, suivant le mécanisme réactionnel décrit dans le schéma ci-dessous (Schéma 110). Selon cette synthèse, les intermédiaires **66** et **67** ont

¹⁵⁸a) Colatta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Melani, F.; Filacchioni, G.; Cecci, L.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Lucacchini, A. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 189. b) Heinisch, G.; Hellub, D.; Holzer, W. *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1047.

¹⁵⁹Gelin, S.; Chantegrel, B.; Nadi, A. I. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4078.

été isolés et purifiés avant leur utilisation dans la réaction suivante. Nous avons effectué des expériences sans isoler les intermédiaires. L'acide déhydroacétique a été traité avec de la phénylhydrazine pendant quelques minutes et après l'évaporation du solvant, la *N*-phénylhydrazone **66** brute est chauffée à reflux dans l'acide acétique pendant une heure, suivi d'une évaporation du solvant sans faire une extraction.

Cette approche a conduit à l'isolement du produit **67** avec un rendement global de 80% (Schéma 110), ce qui est sensiblement supérieur au rendement de 70% qui a été obtenu lorsque les intermédiaires ont été isolés et purifiés.

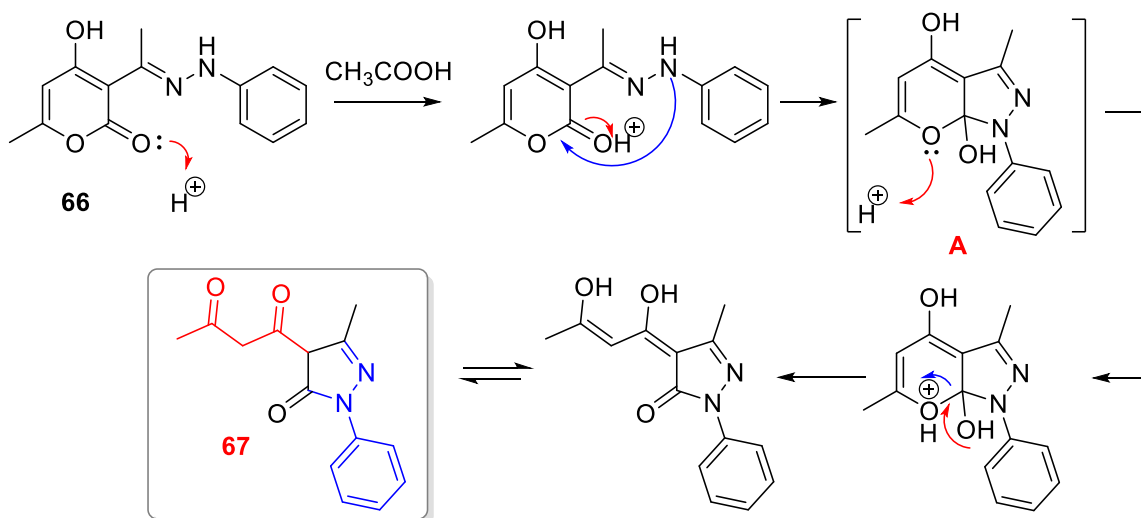


Schéma 110

Cette méthode est la plus pertinente pour la synthèse de pyrano[2,3-*c*]pyrazol-4-ones, celle-ci consiste en la transformation de pyrazolones en 4-acétyl-5-hydroxypyrazoles α, β -insaturés correspondants via une acylation induite par une base.

Notre but de recherche, était d'explorer la généralité de cette approche synthétique pour préparer d'autres dérivés de 1,4-dihydropyridine substitués par le motif pyrazolique.

2. Synthèse des (2,6-diméthyl-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthanone)

Pour synthétiser des dérivés 1,4-dihydropyridiniques substitués par le noyau pyrazolique, dans un premier temps nous avons réalisé la condensation classique en utilisant 1 équivalent de l'aldéhyde aromatique, 2 équivalents de dicéto-*N*-

phénylpyrazole **67** et 3 équivalents de l'acétate d'ammonium (AcONH_4) ou de l'ammoniac, avec ou sans catalyseur (Schéma 111).

Nous avons réalisé des essais d'optimisation de cette séquence réactionnelle, en faisant varier les conditions opératoires comme : la base, le catalyseur, le solvant de la réaction, la température et le temps.

Nous avons obtenu le produit **68** souhaité que dans le cas où, la base utilisée est une solution d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH), à reflux dans le méthanol et sans catalyseur, pour un temps n'accédant pas les 6 heures de réaction, au bout duquel nous obtenons qu'un seul produit, avec un rendement faible de 38 % (Tableau 17 ; Entrée 1).

Nous ne constatons que l'essai avec le catalyseur, le nitrate du bismuth (III) pentahydraté de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, pour améliorer le rendement de cette réaction, reste vain. Toutes les autres conditions utilisées n'ont pas permis d'avoir le produit escompté, avec ou sans le $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Tableau 17 ; Entrée 3 à 5).

La réaction dans ce cas, et même après 24 heures en présence de l'iode (I_2) comme catalyseur (Tableau 17 ; Entrée 6 et 7), donne soit des produits de dégradation, sinon les produits de départ.

Cela s'explique par le caractère encombrant de la 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione **67** utilisée, qui présente une réactivité faible vis-à-vis des aldéhydes et d'acétate d'ammonium (AcONH_4) avec ou sans catalyseur, et dans différents solvants.

Le tableau 17 regroupe toutes les conditions générales réalisées avec le benzaldéhyde après l'optimisation citée ci-dessus.

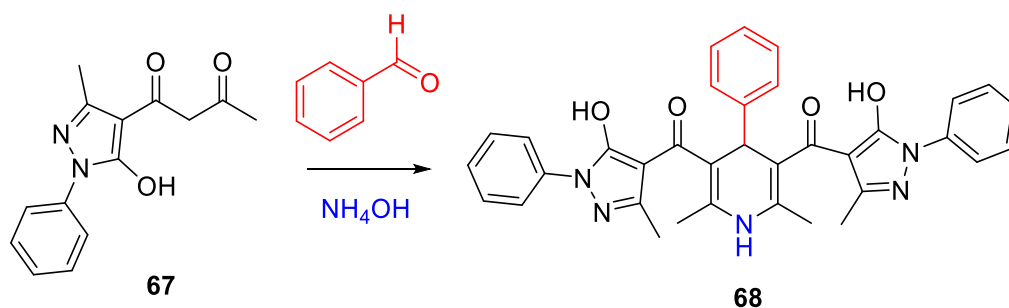


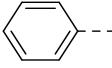
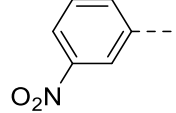
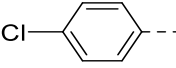
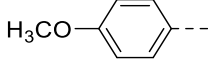
Schéma 111

Tableau 17: Conditions opératoires utilisant différents bases, catalyseurs et solvants

Entrée	Base	catalyseur	Solvant	Temps (h)	Température	Rd (%)
1	NH₄OH	-	MeOH	6	reflux	38
2	NH ₄ OH	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	EtOH	6	reflux	-
3	AcONH ₄	-	H ₂ O	6	reflux	-
4	AcONH ₄	-	H ₂ O/ EtOH (5/5)	6	reflux	-
5	AcONH ₄	Bi(NO ₃) ₃ , 5H ₂ O	EtOH	6	reflux	-
6	AcONH ₄	I ₂	EtOH	24	T.A.	-
7	AcONH ₄	I ₂	EtOH	24	reflux	-

Par la suite, nous avons utilisé les différents aldéhydes (Tableau 18), dans les mêmes conditions que celle de l'entrée 1 du tableau 17. Le meilleur rendement, 42% (Tableau 18 ; Entrée 4), a été obtenu dans le cas du 4-méthoxybenzaldéhyde.

Tableau 18 : Rendements de la réaction suivant les aldéhydes employés

Entrée	Ar	Produit	Rdt %	PF (°C)
1		68	38	215-217
2		69	30	210-212
3		70	25	215-217
4		71	42	118-120
5		72	-	-

La forme cétonique du composé **67** est en équilibre avec sa forme énolique (**A**) (Schéma 112).

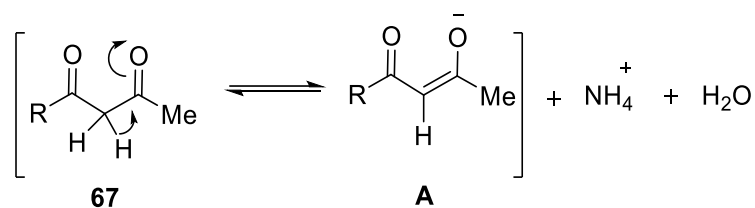


Schéma 112

Le mécanisme général proposé de la réaction de Hantzsch, décrit dans la littérature, à partir du composé **67**, est comme suit : le carbonyle de l'aldéhyde est attaqué par la double liaison de la forme énolique (**A**) de composé **67** (Schéma 113).

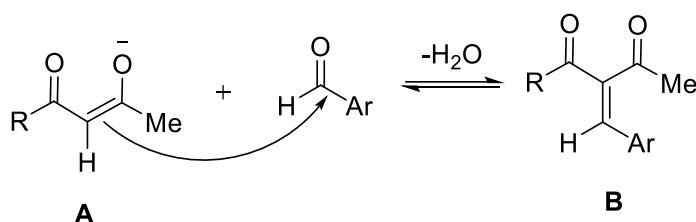


Schéma 113

La forme cétonique, composé **67**, peut réagir avec l'ammoniac. Le groupement fonctionnel carbonyle se fait attaquer par la paire libre de l'azote pour former l'intermédiaire (**C**) (Schéma 114).

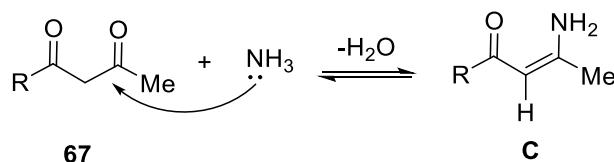


Schéma 114

Le composé dihydro-pyridine **68** se forme par une électrocyclisation entre l'intermédiaire (**B**) et l'intermédiaire (**C**), suivie d'une élimination de la molécule d'eau (Schéma 115).

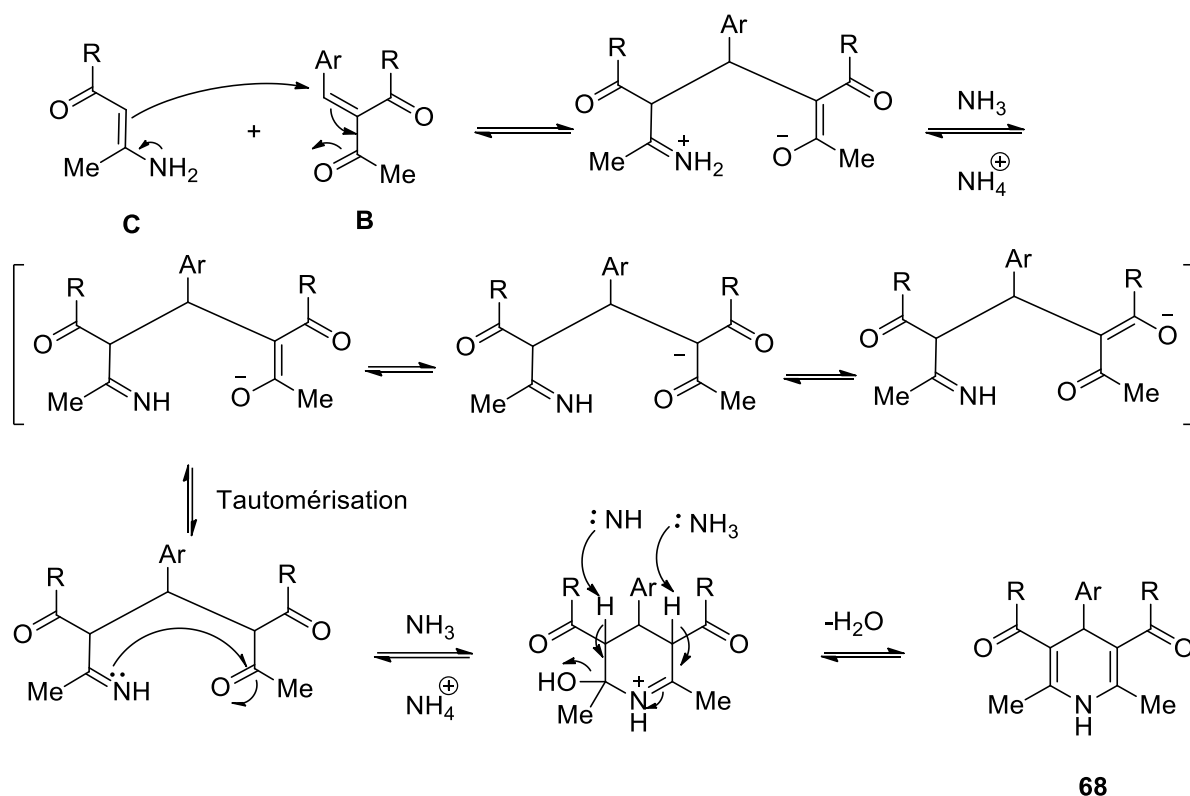


Schéma 115

La détermination des structures des produits résultants des réactions multicomposants (RMC) est généralement très difficile, en particulier dans le cas des réactions à quatre composants (4CR) avec une large réactivité du substrat, où tous les autres composants peuvent être variés indépendamment. Comme dans le cas des réactions multicomposants couramment utilisées, telles que les réactions Ugi, Hantzsch et Biginelli qui ont été utilisées avec succès.¹⁶⁰

Au cours de ces dernières années, plusieurs méthodes portant des modifications sur les réactions multicomposants suivant la réaction de Hantzsch, afin d'améliorer les rendements et de faciliter les modes opératoires, ont été rapportées dans la littérature, et ce par l'utilisation de différents types de catalyseurs y compris l'emploi des micro-ondes, des liquides ioniques, des triflates des métaux rares, d'iode (I₂), d'hydrogénosulfate de sodium à base de silice (NaHSO₄-SiO₂),¹⁶¹ du nitrate de bismuth

¹⁶⁰ (a) Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Rocca, V.; Riva, R. *Beilstein J.Org. Chem.* **2011**, 7, 976. (b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. (c) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 371.

¹⁶¹ Siddiqui, Z. N.; Farooq, F. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, 451, 363.

(III) pentahydraté ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$),¹⁶² de l'acide perchlorique adsorbé sur un support de silice ($\text{SiO}_2/\text{HClO}_4$),¹⁶³ du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) et des catalyseurs organiques.¹⁶⁴

En conclusion de cette partie, nous avons synthétisé de nouvelles structures hétérocycliques à noyau 1,4-dihydropyridines. Nous avons remarqué que la réaction de condensation effectuée par Hantzsch est la méthode la plus commune et la plus efficace, dans notre cas, pour accéder à ce type de composés. Toutefois, les rendements obtenus par cette méthode sont généralement modestes.

¹⁶² Bandyopadhyay, D.; Maldonado, S.; Banik, B. K. *Molecules* **2012**, *17*, 2643.

¹⁶³ Khan, A. T.; Khan, Md. M.; Das D. K.; Lal, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1362.

¹⁶⁴ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. -B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.

Chapitre II.

Elaboration des hétérocycles 1,3-disubstitué-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol et 1-phényl-3-substitué-pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione

I. Introduction

Les 4-hydroxy-2(5H)-furanones nommé aussi l'acide tétronique sont des β -hydroxybuténolides. Le motif acide tétronique peut être présent sous quatre formes tautomères A, B, C et D (Schéma 116).¹⁶⁵

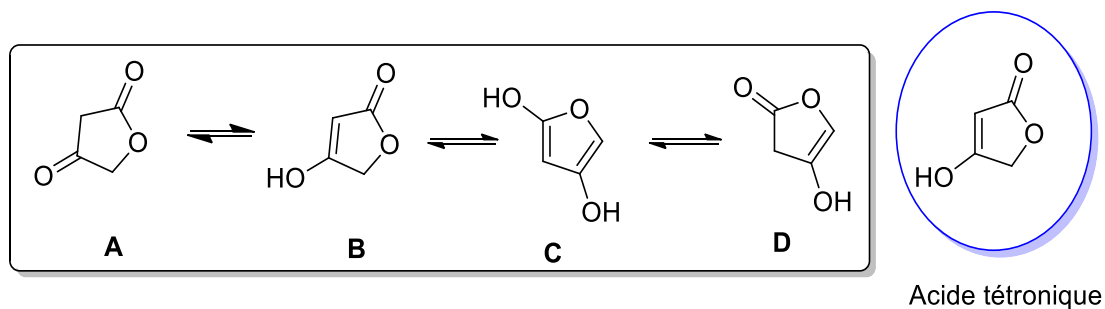


Schéma 116

Parmi les composés les plus connus de cette famille, nous pouvons citer la vitamine C (acide ascorbique) et l'acide pénicillique (Figure 29).

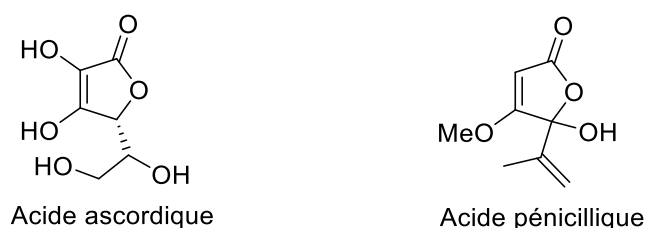


Figure 29 : Exemples de molécules actives à base de l'acide tétronique

Nous trouvons le motif d'acide tétronique dans des structures des produits naturels tel que : la classe de buténolides représentée par les acides pulviniques et vulpiniques ainsi que par les pulvinones qui sont des acides 5-ylidènetétroniques. Ces composés sont des pigments de certains champignons ou lichens apparentés structurellement à la norbadione A. La sarcotrine A et la variabiline ont toutes deux été isolées à partir d'éponges marines et possèdent respectivement des activités antitumorales¹⁶⁶ et anti-inflammatoires¹⁶⁷ (Figure 30).

¹⁶⁵ Kumler, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 859.

¹⁶⁶ Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C. O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1307.

¹⁶⁷ Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 123.

Ces deux terpènes possèdent un groupement méthyle en position 3 sur le motif acide tétronique et une longue chaîne carbonée en position 5, portant un hétérocycle en position terminale.¹⁶⁸ L'artapétaline A, qui comporte une chaîne carbonée en position 3, a été isolée à partir des parties aériennes d'*Artabotrys hexapetalus*, qui est une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement du paludisme et d'un type de tuberculose (Figure 30).¹⁶⁹

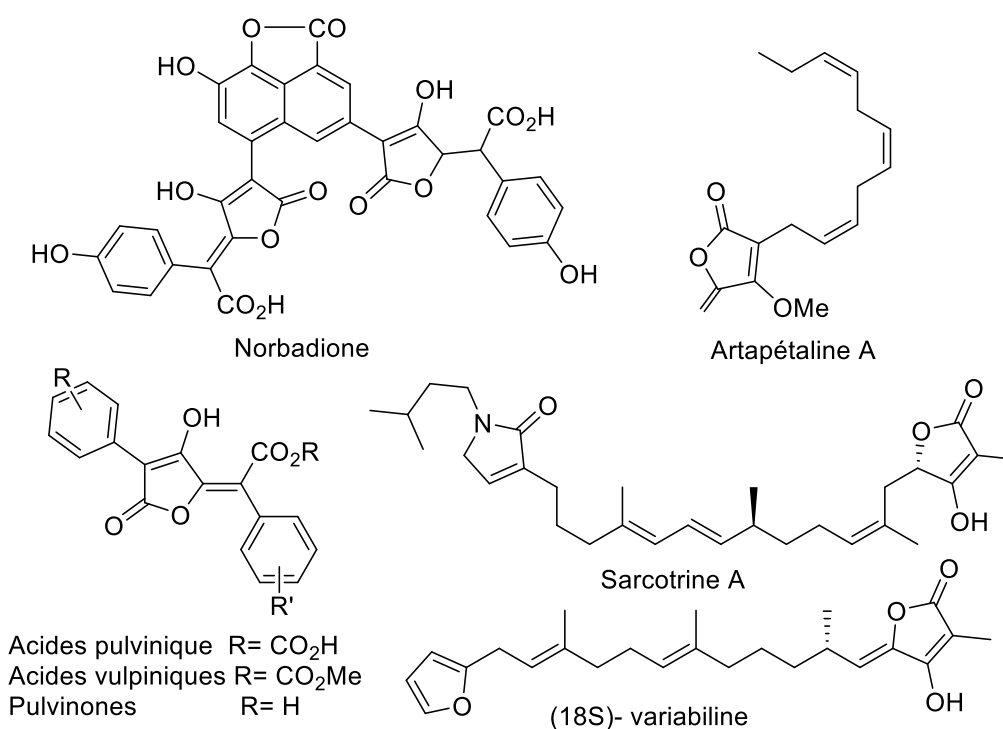


Figure 30 : Représentation de quelques produits naturels à base de l'acide tétronique

II. Rappels bibliographiques

1. Les acides tétroniques naturels et leurs propriétés

L'acide tétronique est la structure principale se trouvant dans certaines molécules naturelles. Il présente un large éventail de propriétés biologiques, telles que des activités antibiotiques, antitumorales, anticoagulantes, antiépileptiques, antifongiques, insecticides, analgésiques ou encore anti-inflammatoires.¹⁷⁰

¹⁶⁸ (a) Zografos, A. L.; Georgiadis, D. *Synthesis* **2006**, 3157. (b) Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203.

¹⁶⁹ Wong, H.-F.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **2002**, 59, 99.

¹⁷⁰ Effenberger, F.; Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 817.

Parmi tous les acides tétroniques naturels, les acides 3-acyl-tétroniques sont les plus représentés dans le règne végétal. Comme exemple nous citons l'acide 3-acyl-tétroniques peu complexes et bioactifs. Il y a aussi l'acide carlosique qui est isolé de *Penicillium charlesii* en 1934.¹⁷¹ C'est un intermédiaire dans la biosynthèse de l'acide pénicillique,¹⁷² et le RK-682 (Figure 31).

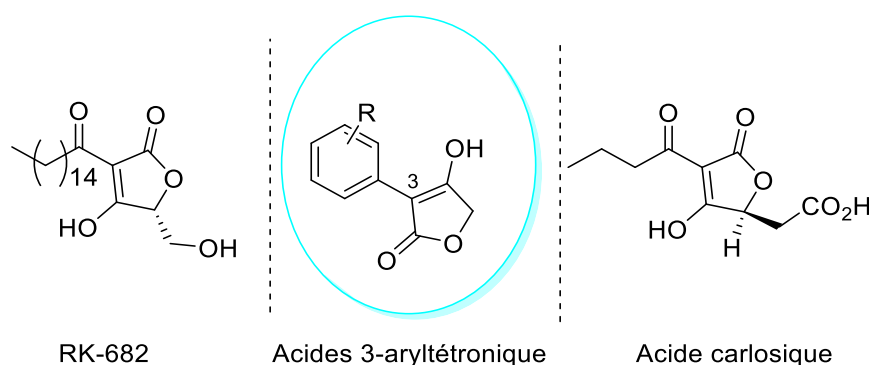


Figure 31 : Autres exemples de dérivés naturels d'acide tétronique

Les acides tétroniques non-substitués en position 3, possédant une double liaison exocyclique en position 5 présente dans les deux molécules : le pipérolide et le fadyénolide ; ou le groupement hydroxy-méthyle présent dans la losigamone (Figure 32). Ce dernier est un composé ayant des propriétés anticonvulsantes qui est en phase III d'essais cliniques.¹⁷³

Le (5Z)-pipérolide et le (Z)-fadyénolide sont isolés à partir de plantes appartenant au genre *Piper* : *Piper sanctum* et *Piper fadyenolli*, respectivement.¹⁷⁴

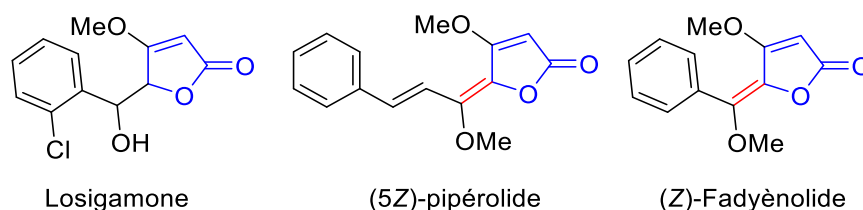


Figure 32 : Structure de quelques dérivés d'acide tétronique non-substitué en position

¹⁷¹ Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, 28, 94.

¹⁷² Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859.

¹⁷³ Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203.

¹⁷⁴ (a) Hänsel, R.; Pelter, A. *Phytochemistry* **1971**, 10, 1627. (b) Haensel, R.; Schulz, J.; Pelter, A.; Ayoub, M. T. *Z. Naturforsch., b* **1979**, 34B, 1576. (c) Pelter, A.; Ai-Bayati, R.; Hansel, R.; Dinter, H.; Burke, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1545.

2. Réactivité d'acide tétronique

2.1. Voies de synthèse des acides tétroniques

Les lactones sont des hétérocycles oxygénés de six à cinq chaînons dans la plus part du temps, et dont fait partie de l'acide tétronique, le 4-hydroxyfuran-2(5H)-one. Ce dernier pouvant jouer le rôle de réactifs potentiels pour l'obtention des molécules à haute valeur ajoutée, ou comme substrat pour la synthèse des structures moléculaires possédant différentes applications biologiques et pharmacologiques, ou dans le domaine physico-chimique.

L'acide tétronique reste un composé très important pour notre stratégie de synthèse, pour accéder rapidement aux différents composés souhaités. Tout en employant, des méthodologies qui ont trouvé de nombreuses applications notamment dans l'élaboration et/ou la fonctionnalisation de divers hétérocycles azotés et oxygénés. C'est un motif récurrent que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels, ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives.¹⁷⁵

De par l'importance de ces structures possédant le motif hydroxy-furanone, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention. De ce fait, la condensation de Dieckmann est la méthode la plus couramment utilisée pour la synthèse d'acides tétroniques.

Dans le paragraphe ci-dessous, nous développons une nouvelle synthèse des dérivés de l'acide tétronique possédant le cycle furanique substitué.

2.1.1. Condensation de Dieckmann

En 1954, Lacey¹⁷⁶ a décrit pour la première fois, la synthèse d'acides tétroniques par condensation de Dieckmann. L'ouverture du dicétène par l' α -hydroxyisobutyrate de méthyle en présence de triéthylamine conduit à l'acétoacétate correspondant (Schéma 117). Celui-ci est ensuite cyclisé en acide tétronique en présence d'éthylate de sodium (EtONa) avec un très bon rendement.

¹⁷⁵ Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 33.

¹⁷⁶ Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 832.

Par contre l'utilisation d'un alcool secondaire comme produit de départ au lieu de l'hydroxy-ester, les rendements en acide tétronique ont chuté, ne dépassant pas les 50 %.

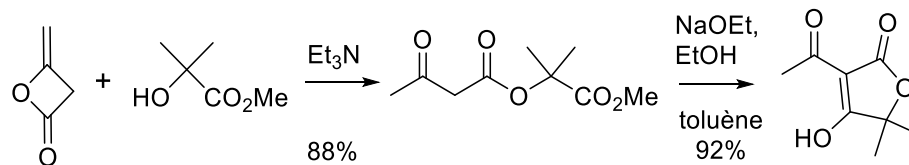


Schéma 117

Le groupe de Ley¹⁷⁷ a utilisé le fluorure de *tétra*-butylammonium,¹⁷⁸ en tant que base, pour améliorer le rendement de la réaction de condensation de Dieckmann.

Les auteurs ont rapporté, entre autres, la synthèse de l'acide carlosique **V** contenant le motif 4-hydroxyfuran-2(5*H*)-one substitué en positions C3 et C5 du cycle furan-2(5*H*)-one (Schéma 118).

L'alkylation régiosélective du β -céto-thioester **I** suivie d'une transestérification par le malate de diméthyle **II**. La cyclisation de l'intermédiaire **III**, issue de la séquence précédente, donne l'acide tétronique **IV** suite à la condensation de Dieckmann, avec un bon rendement de l'ordre de 74%. Par la suite, une simple hydrolyse de l'ester en milieu acide fournit l'acide carlosique **V**.

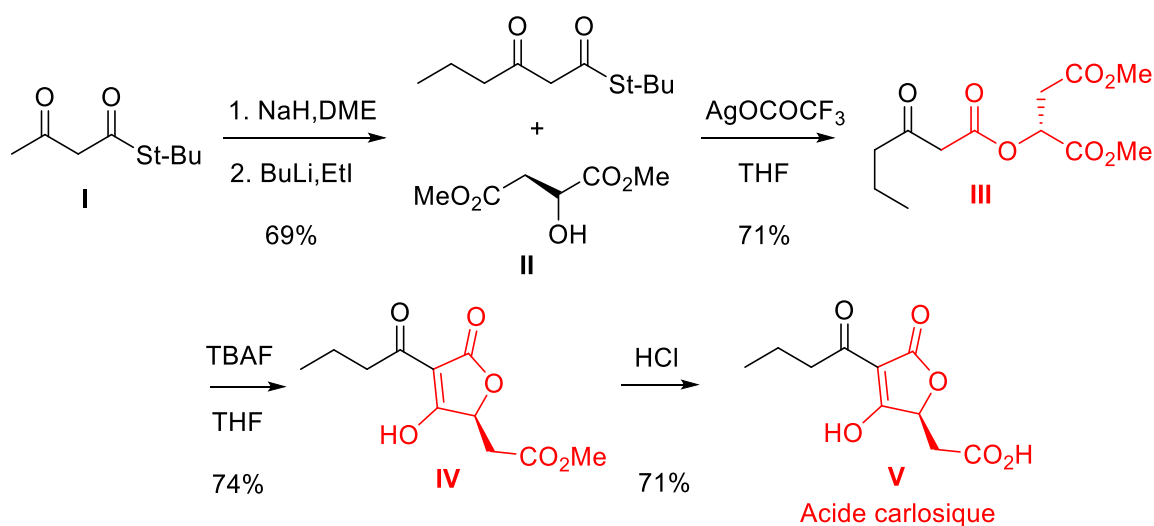


Schéma 118

¹⁷⁷ Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1987**, 1, 121.

¹⁷⁸ Bouzard, D.; Di Cesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Remuzon, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1931.

D'autres auteurs ont décrit la synthèse d'acide tétronique en une seule étape.¹⁷⁹ Ils ont fait réagir le propiolate de méthyle **I** en présence de triéthylamine avec les aldéhydes conduisant aux dioxolanes **II**. Ces derniers sont ensuite hydrolysés et transformés en acide tétronique **III**, différemment substitué en position C5 (Schéma 119).

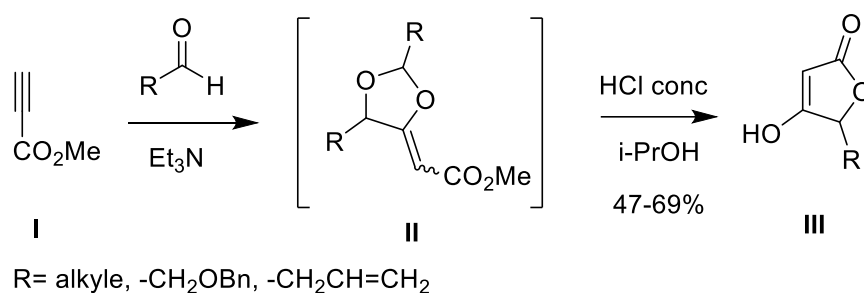


Schéma 119

L'accès aux pulvinones *via* un dérivé de l'acide tétronique a été décrit par L'équipe de Campbell (Schéma 120).¹⁸⁰ Le motif acide tétronique a été préparé en deux étapes, le traitement de l'acide phényl-acétique **I** avec le bromo-acétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium (EtONa) a conduit à l'ester 2-oxopropyl 2-phénylacétate **II**.

L'ester **II** a ensuite été engagé dans la condensation de Dieckmann en présence de *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) et a conduit à l'acide tétronique **III** avec un rendement de 69 % sur les deux étapes.

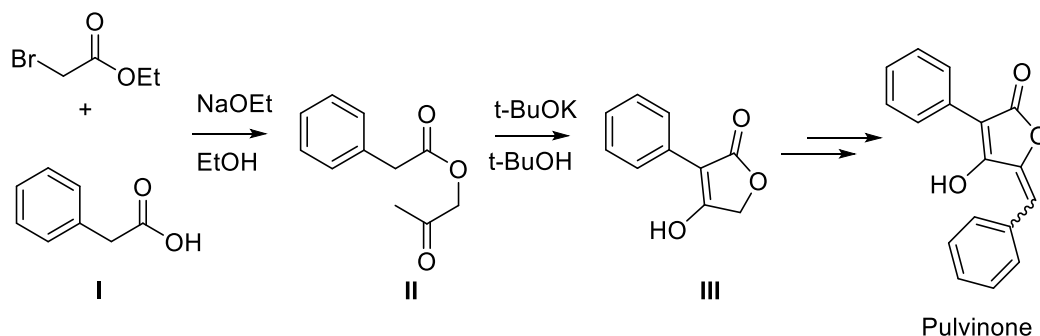


Schéma 120

¹⁷⁹ Aragon, D. T.; Lopez, G. V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; Terrero, D. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 3363.

¹⁸⁰ Campbell, A. C.; Maidment, M. S.; Pick, J. H.; Stevenson, D. F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1985**, 1567.

2.1.2. Autres méthodologies de synthèse

En 1980, Gelin et Pollet ont rapporté une méthode simple de synthèse d'acide tétronique, à partir de γ -acétoxy- β -cétone ester **I** à reflux dans le toluène, par une lactonisation (schéma 121).¹⁸¹

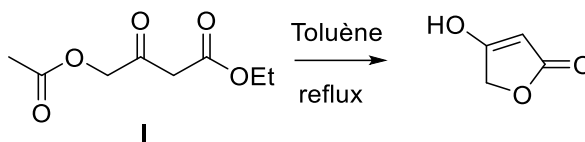


Schéma 121

Kimpe et *al.*¹⁸² ont montré qu'il est possible d'accéder à des acides tétroniques substitués par expansion oxydante de 4-hydroxycyclobuténones. Ces dernières ont été obtenues par réduction d'esters 4-arylsemisquariques **I** en présence de zinc dans l'acide acétique (Schéma 122). L'expansion oxydante des 4-hydroxy-2-cyclobutén-1-ones **II**, en présence de *N*-chlorosuccinimide a ensuite conduit aux acides 3-aryl-5-chlorotétroniques **III**, avec de bons rendements.

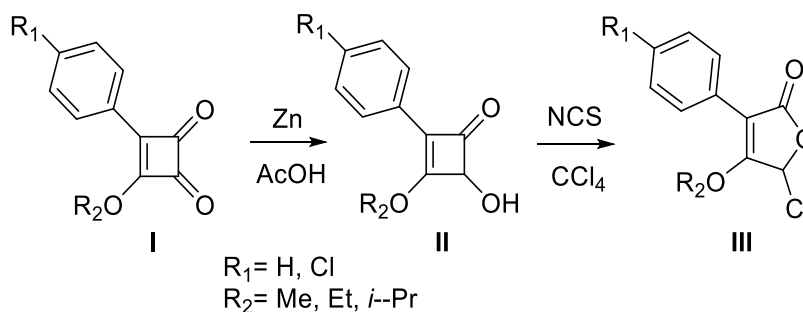


Schéma 122

2.2. Réactivité de l'acide tétronique

D'après la littérature,¹⁸³ la méthode la plus utilisée pour synthétiser d'autres dérivés d'acide tétronique est la condensation de Knoevenagel entre l'acide tétronique et plusieurs benzaldéhydes substitués à reflux (Schéma 123).

¹⁸¹ Gelin, S.; Pallet, P. *Syn. Comm.* **1980**, 10, 805.

¹⁸² Verniest, G.; De Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 947.

¹⁸³ Chen, T.; Benmohamed, R.; Arvanites, A. C.; Ranaivo, H. R.; Morimoto, R. I.; Ferrante, R. J.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 19, 613.

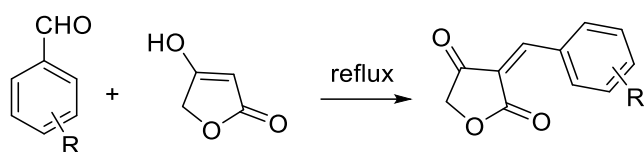


Schéma 123

La condensation avec trois composés à la fois, de type Yonemitsu,¹⁸⁴ de l'acide tétronique **I** avec l'indole **II** et le propanal **III**, en présence du tétrachlorure de titane (TiCl_4), conduit à l'acide tétronique, substitué en position C3 par un groupement méthylène hétéroaryle, le 2-(indol-3-yl)-2-(2-propyle)tétronique **IV** (Schéma 124).

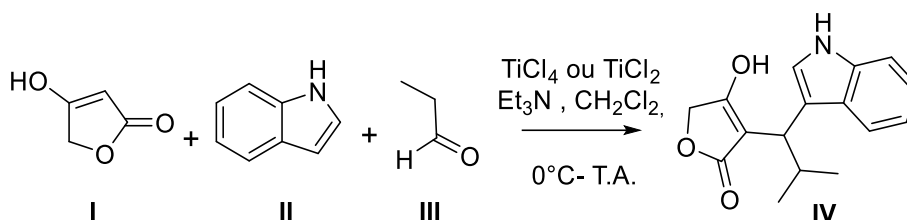


Schéma 124

La réaction de l'acide tétronique avec une quantité équimolaire de diverses anilines produit les 4-anilinolactones correspondantes avec d'excellents rendements. Cette réaction a été développée, par l'équipe de Jeedimalla,¹⁸⁵ dans le cadre des travaux de recherche concernant les réactions tandem en cascade de la synthèse des analogues du 4-aza-podophyllotoxine (Schéma 125).

L'étude réalisée par ce groupe, axée sur l'aspect mécanistique de la réaction tandem, a ouvert la voie à une nouvelle conception de la synthèse en utilisant pour la première fois une aniline déficiente en électrons sacrificiels, conduisant à un protocole en cascade optimisé (jusqu'à trois fois l'amélioration du rendement), pour la synthèse de nouveaux analogues du 4-aza-2,3-déshydropodophyllotoxine.

¹⁸⁴ Gérard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; Maria, P.; Sapi, J. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3065.

¹⁸⁵ Jeedimalla, N.; Johns, J.; Roche, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5845.

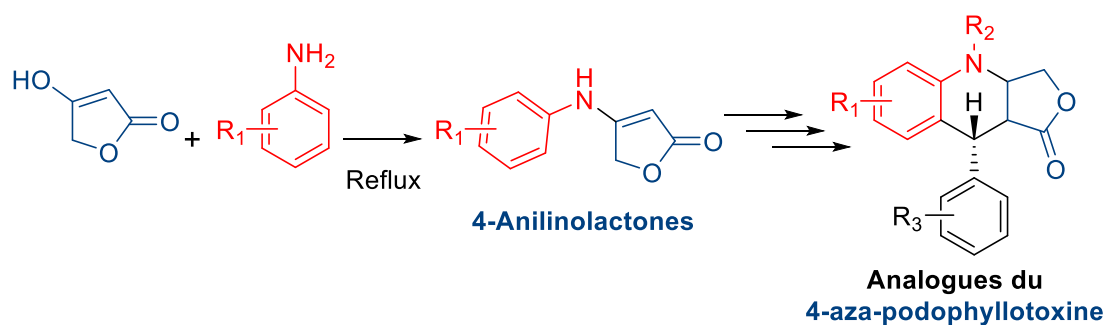


Schéma 125

Dans les années précédentes et exactement en 2005, l'équipe de S. Giorgi-Renault,¹⁸⁶ ont synthétisé des 4-aza-2,3-didéhydro-podophyllotoxines, à partir de l'acide tétronique, d'aldéhyde et une amine secondaire, en une seule étape à reflux dans l'éthanol (Schéma 126).

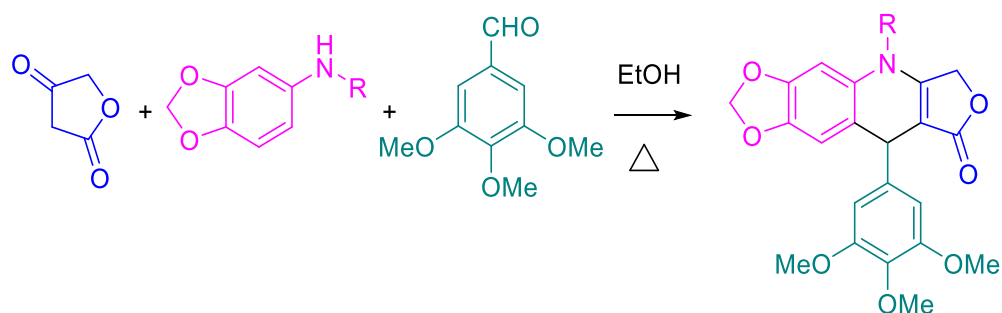


Schéma 126

Ces composés obtenus présentent une activité antitumorale. Le chef de file de cette série, la 4-aza-2,3-didéhydropodophyllotoxine, est extrêmement cytotoxique sur des lignées de cellules tumorales, active *in vivo* chez la souris. Comme la podophyllotoxine, elle inhibe la polymérisation de la tubuline et est sans action sur la dépolymérisation.

Hu et *al.*,¹⁸⁷ ont synthétisé des nouveaux dérivés de l'acide tétronique contenant le groupement phénylhydrazine substitué (A1, B1 et B2). Le substrat **A** du départ, le (Z)-3-(1-hydroxyéthylidène)-5-méthylfuran-2,4(3*H*,5*H*)-dione, a été préparé suivant une condensation de Lacey-Dieckmann. C'est une cyclisation par lactonisation

¹⁸⁶ Giorgi-Renault, S. *Ann. Pharm. Fr.* **2005**, 63, 63.

¹⁸⁷ Hu, Y.; Wang, J.; Lu, A.; Yang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3772.

et acidification du composé, le 1-éthoxy-1-oxopropan-2-yl 3-oxobutanoate **III**. Ce dernier a été préparé à partir d'éthyle L-lactate et l'acétyldecétène.

Pour le dérivé de l'acide tétronique **B**, le (Z)-3-(hydroxy(**substitué**)-méthylène)furan-2,4(3*H*,5*H*)-dione, les auteurs l'ont obtenu par une autre voie de synthèse, cette fois-ci, à partir de l'éthyle 4-chloroacétate dans le THF à reflux, et en présence du *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK). Le choix d'une base appropriée est primordial pour la lactonisation (Schéma 127).

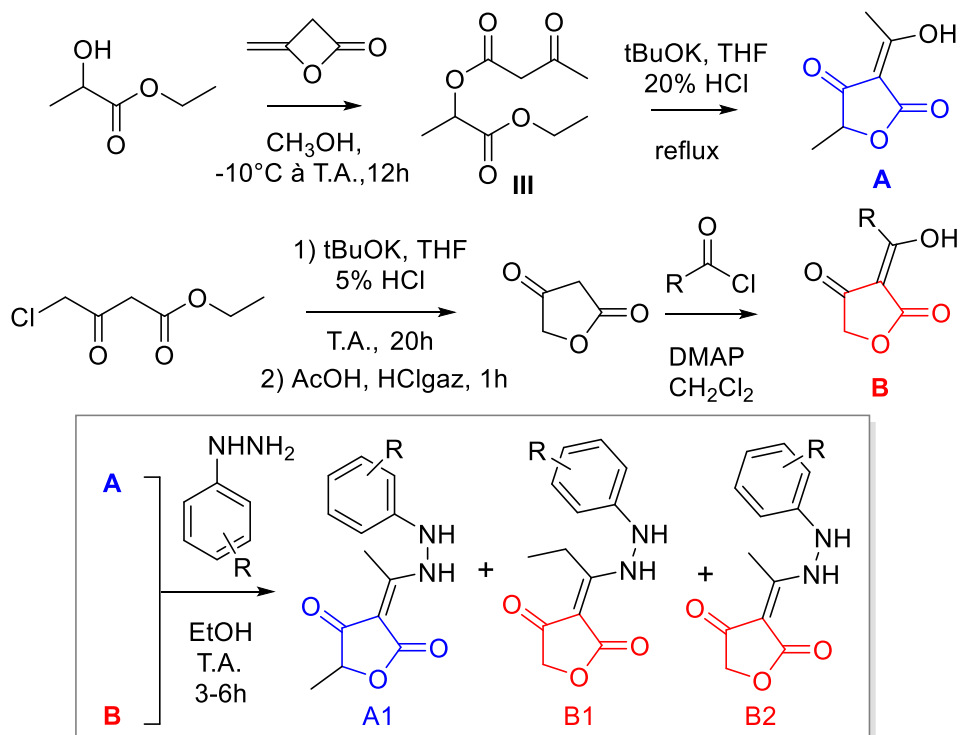


Schéma 127

3. Réactivité de 1*H*-furane-2,5-dione

D'après la littérature,¹⁸⁸ les procédures de synthèse générale des dérivés de 1*H*-furane-2,5-dione et les conditions réactionnelles sont présentées dans le schéma ci-dessous (Schéma 128).

La réaction de condensation de l'acide benzoyl-formique (**I**) avec l'acide phényl-acétique (**II**) dans l'anhydride acétique à reflux, fournit le 1*H*-furane-2,5-dione (**III**).

¹⁸⁸ Moon, J. T.; Jeon, J. Y.; Park, H. A.; Noh, Y. S.; Lee, K. T.; Kim, J.; Choo, D. J.; Lee, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 734.

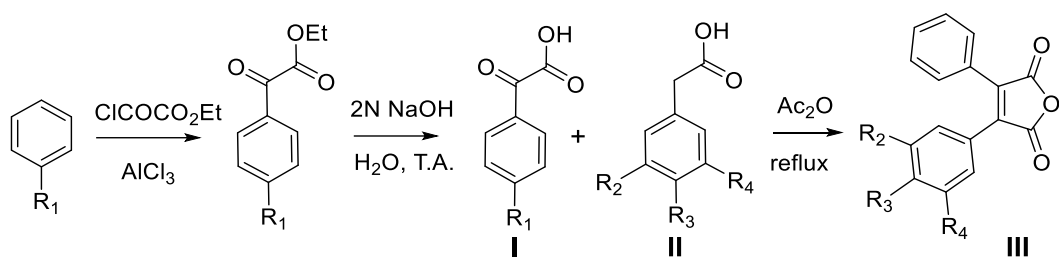


Schéma 128

L'équipe de Keshipour S.,¹⁸⁹ a décrit la synthèse des dérivés de 2,6-bis-(alkylamino)-benzofuro[5,6-*b*]furan-4,8-dione **IV**, par réaction MCR avec des rendements élevés, à partir de 2,5-dihydroxycyclohexa-2,5-diène-1,4-dione **I**, des aldéhydes **II** et Isocyanides **III** dans EtOH à température ambiante (schéma 129).

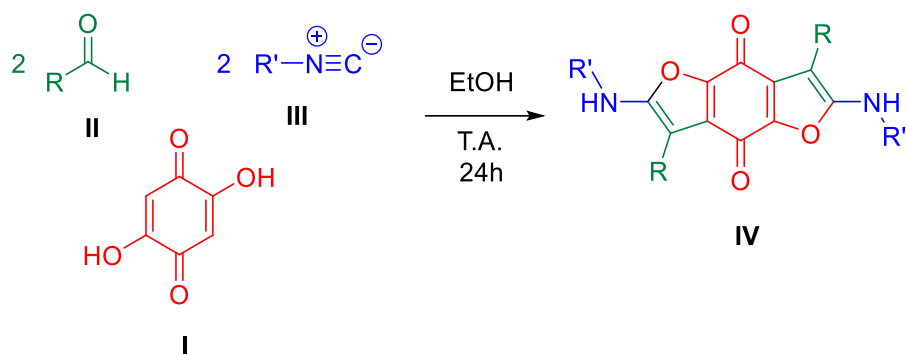


Schéma 129

III. Synthèse des hétérocycles 1,3-disubstitué-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol et 1-phényl-3-substitué-pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-diones

1. Synthèse des dérivés de 1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol

Notre objectif comme il a été mentionné précédemment, visait la mise au point d'une méthode de synthèse simple des bicycles accolés à partir de l'acide tétronique. L'étude bibliographique citée ci-dessus (sous-paragraphe 2.2.), nous a donné l'idée d'appliquer les réactions multicomposants (RMC) pour la synthèse de ces nouveaux hétérocycles azotés et oxygénés.

¹⁸⁹ Keshipour, S.; Shaabani, S.; Shaabani, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7085.

En effet, nous avons essayé de synthétiser des dérivés de 1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol, à partir de l'acide tétronique, le benzaldéhyde et l'hydrazine à la place de l'aniline. La réaction se déroule à reflux de l'EtOH en présence, cette fois-ci, d'acétate d'ammonium (AcONH₄) et choisi comme base. Cette réaction a engendré un seul composé le 1,3-diphényl-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol (Schéma 130).

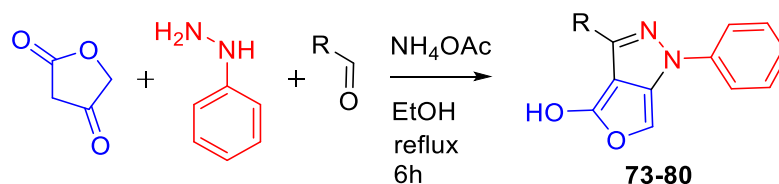


Schéma 130

Par la suite, nous avons généralisé cette synthèse en utilisant différents aldéhydes substituant des aryles et des hétéroaryles. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Rendements des dérivés de 1,3-diphényl-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol

Entrée	R	Rdt (%)	Produits	PF (°C)
1		84	73	104-106
2		52	74	148-150
3		73	75	91-93
4		64	76	157-159
5	H	---	77	---
6		80	78	185-187
7		60	79	120-124
8		50	80	157-159

Les diverses réactions multicomposants (RMC), sont suivies et contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM).

Quant au mécanisme réactionnel, il est clair que la réaction s'effectue *via* une réaction tandem suivie par une hétérocyclisation due à l'attaque de l'azote de l'hydrazone formé sur le carbonyle du cycle furan-2,4(3*H*,5*H*)-dione, enfin une oxydation permet d'obtenir l'hétérocycle désiré 1,3-aryl-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol (Schéma 131).

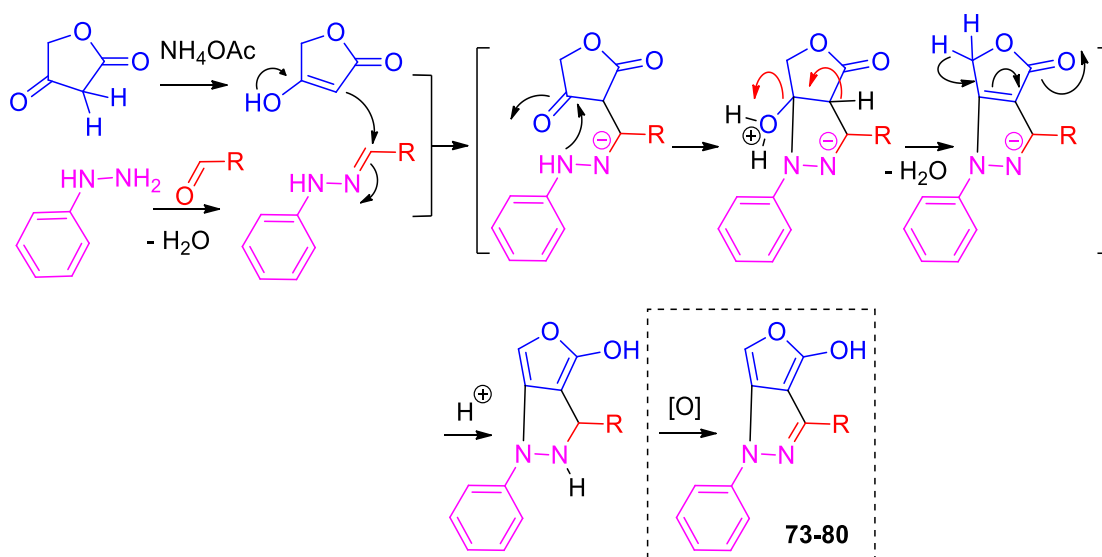


Schéma 131 : Mécanisme de la synthèse du 1,3-aryl-1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol

Nous détaillons à titre indicatif, dans ce qui suit les données RMN du proton et du carbone ^{13}C d'un exemple représentatif de ces structures furopyrazoliques : la structure du composé 3-(4-bromophényl)-1-phényl-1*H*-furo[3,4-*c*]pyrazol-4-ol **74** qui a été confirmée par les spectres RMN proton et carbone 13 présentés respectivement dans les figures 30 et 31 (voir aussi l'annexe 3).

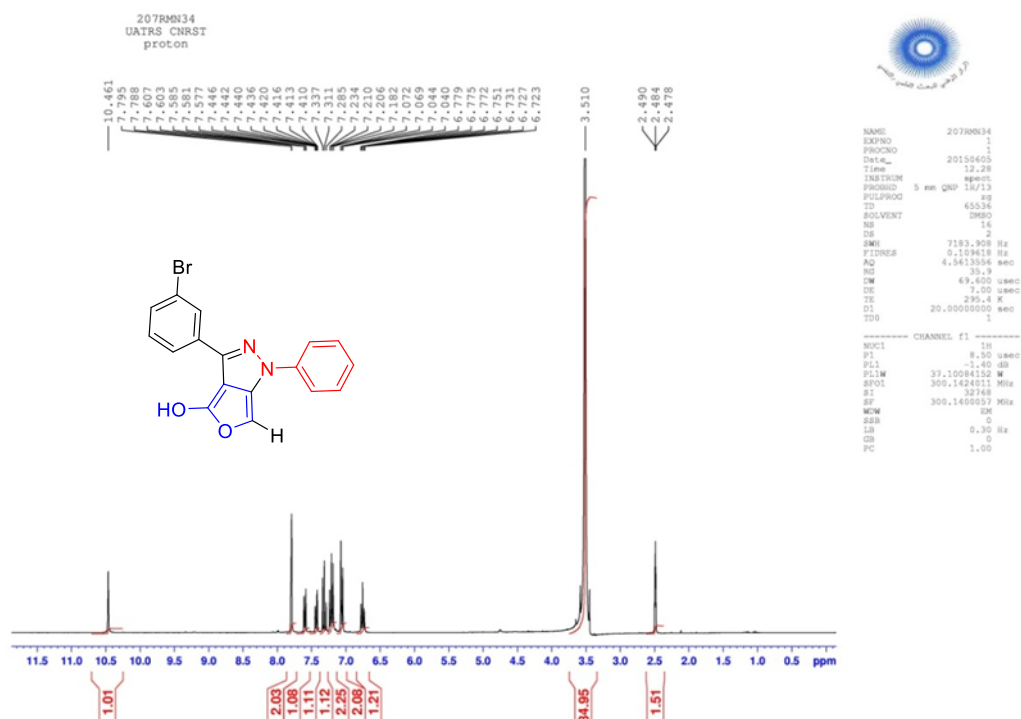


Figure 30 : Spectre RMN ^1H (DMSO, 300MHz) du composé **74**

Le spectre RMN du proton du produit **74** est caractérisé par des signaux qui résonnent tous dans la zone aromatique du groupement phényle. Ce qui exclut tout autre proton porté par un carbone hybridé (sp^3). Confirmant par la suite l'obtention d'un bicyclic totalement aromatique. Ces différents signaux résonnent sous forme de multiplets situés entre 6,70 ppm et 8,00 ppm, ils représentent le groupement phényle (6,70-7,25 ppm), le groupement aryle (7,27-7,79 ppm) et le proton lié au C2 hybridé sp^2 du cycle furanique sortant sous forme de singulet à 7,79 ppm en même temps que le proton de l'aryle en position *para* par rapport à l'atome du brome.

Nous signalons, la présence d'un singulet à 10,46 ppm qui est le signal de la fonction alcool. Du fait que le spectre RMN du proton est très explicite, il est impossible de confirmer la structure du composé **74**, préalablement identifié, par les données spectrales de la RMN du ^{13}C (Figure 31).

Nous avons obtenu un seul produit de réaction au bout de 6 heures à reflux de l'EtOH en présence des aldéhydes, de l'hydrazine et l'acétate d'ammoniaque (AcONH₄) (Schéma 132).

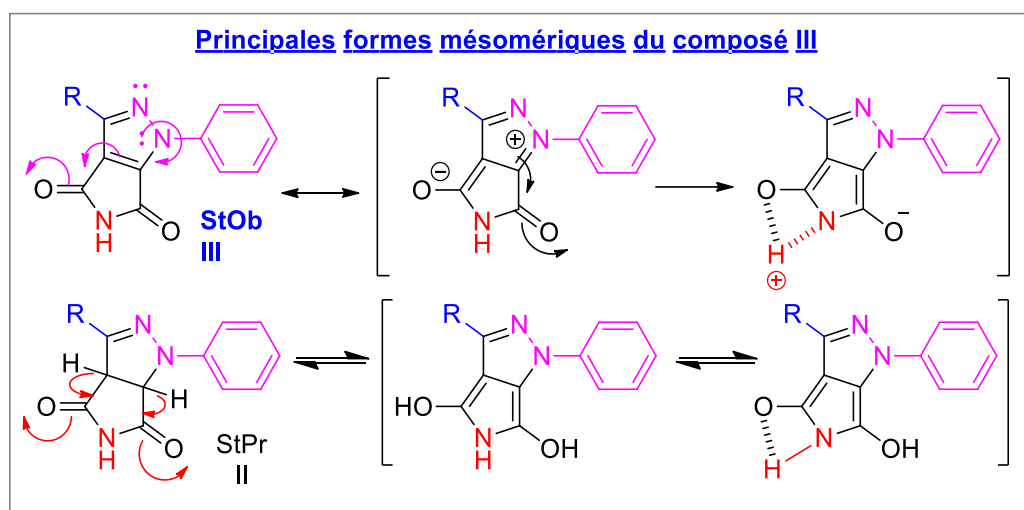
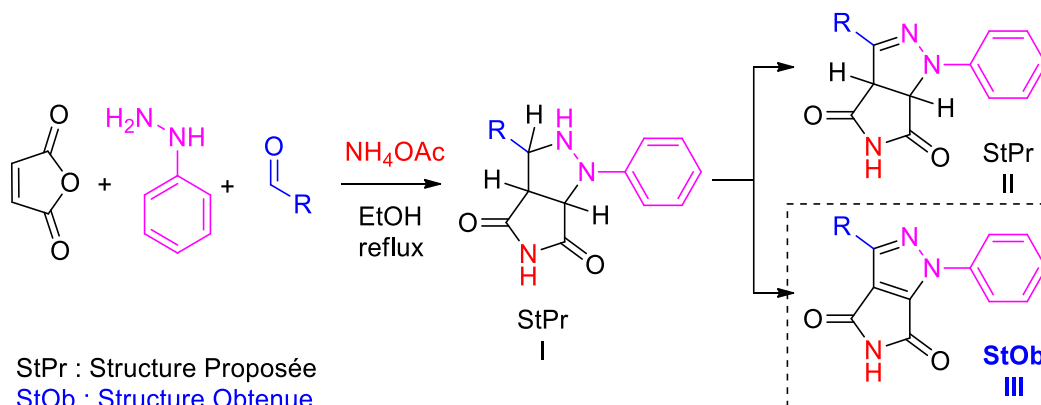


Schéma 132

Le mécanisme proposé de la formation du bicycle, le composé 3-aryl-1-phényl-1,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-diol, réalisé suite à une réaction d'addition nucléophile de l'ammoniac sur la lactone suivie d'une cyclisation intramoléculaire avec l'hydrazone formée, est décrit dans le schéma 133.

Les analyses spectroscopiques de RMN ¹H et ¹³C, illustrées par les figures 32 et 33, montre que la structure est un cycle aromatique puisque tous les signaux apparaissent entre 6,0 et 9,0 ppm correspondant à la zone où résonne les protons des aromatiques.

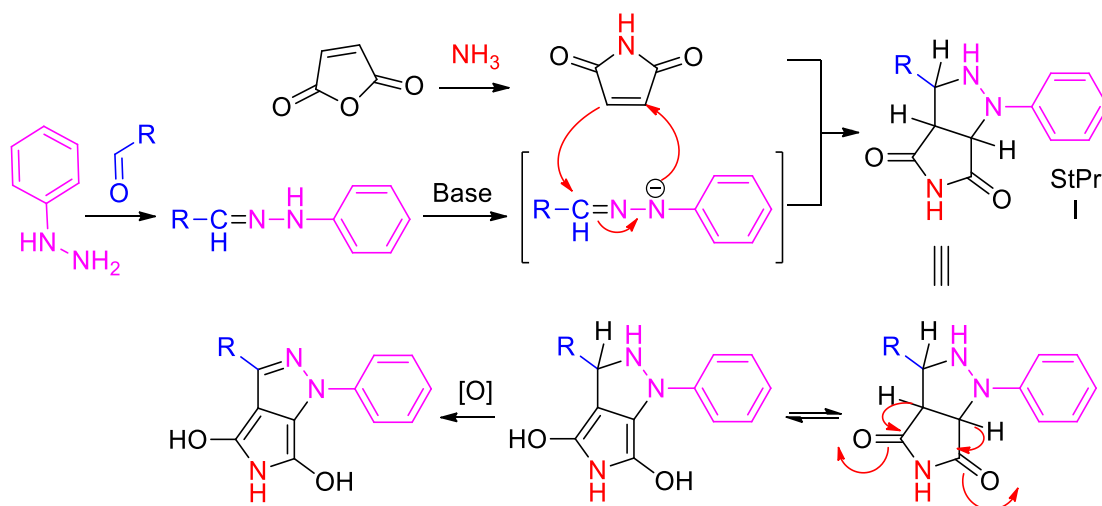


Schéma 133 : Mécanisme proposé concernant la synthèse des dérivés de 3-aryl-1-phényl-1,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-diol.

Ainsi, les structures proposées StPr-I et StPr-II, sont des intermédiaires réactionnels qui se transforment en composé StOb-III, par simple réaction de tautomérisation céto-énolique, et une oxydation donnant une double liaison carbone-azote endocyclique, suivant le mécanisme proposé ci-dessous (Schéma 133).

La structure proposée obtenue (StOb-III) dont les données du spectre RMN du proton, sont examinées et chiffrées, laisse croire à la formation d'un bicyclic azoté formé de 5 chaînons, le dérivé de la 1-phényl-3-aryl-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione (schéma 132).

Par contre aucun signal correspondant au groupement carbonyle dans le spectre RMN ^{13}C . Ce qui laisse envisager la transformation par tautomérie céto-énolique de ces carbonyles en diols (voir Schéma 132 et mécanisme réactionnel du Schéma 133).

Après la détermination de la structure, 1-phényl-3-**aryl**-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione, ou celle du tautomère 3-**aryl**-1-phényl-1,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-diol, nous avons généralisé ce travail en utilisant de différents aldéhydes (tableau 20).

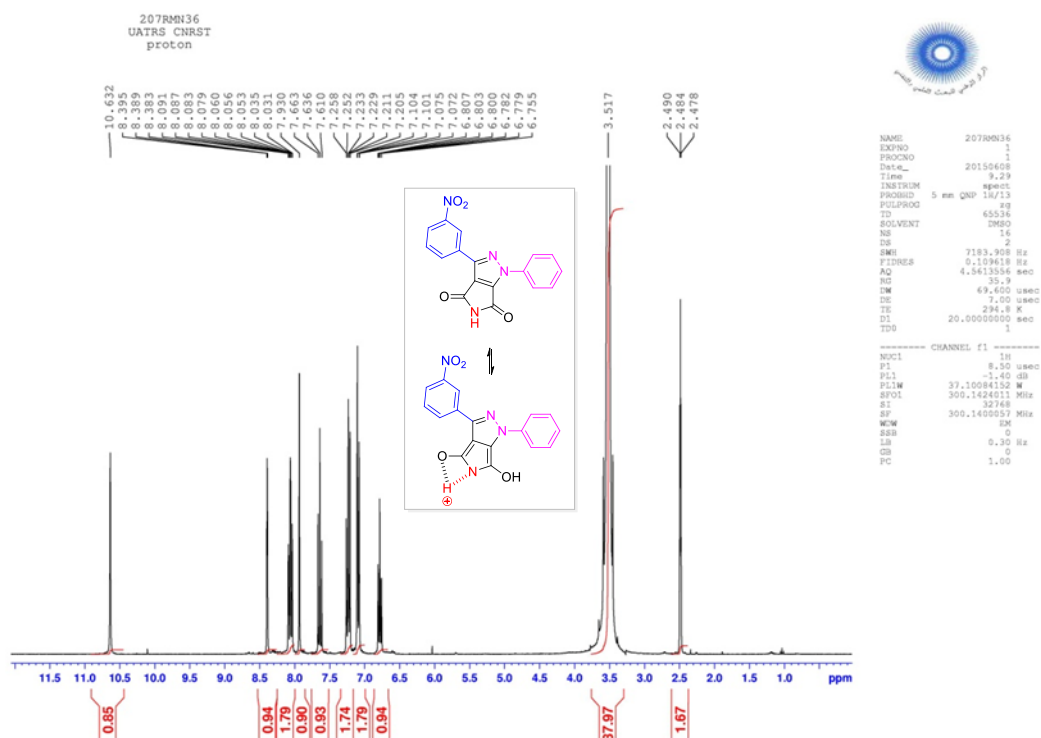


Figure 32 : spectre RMN ^1H (DMSO, 300MHz) du composé **82**

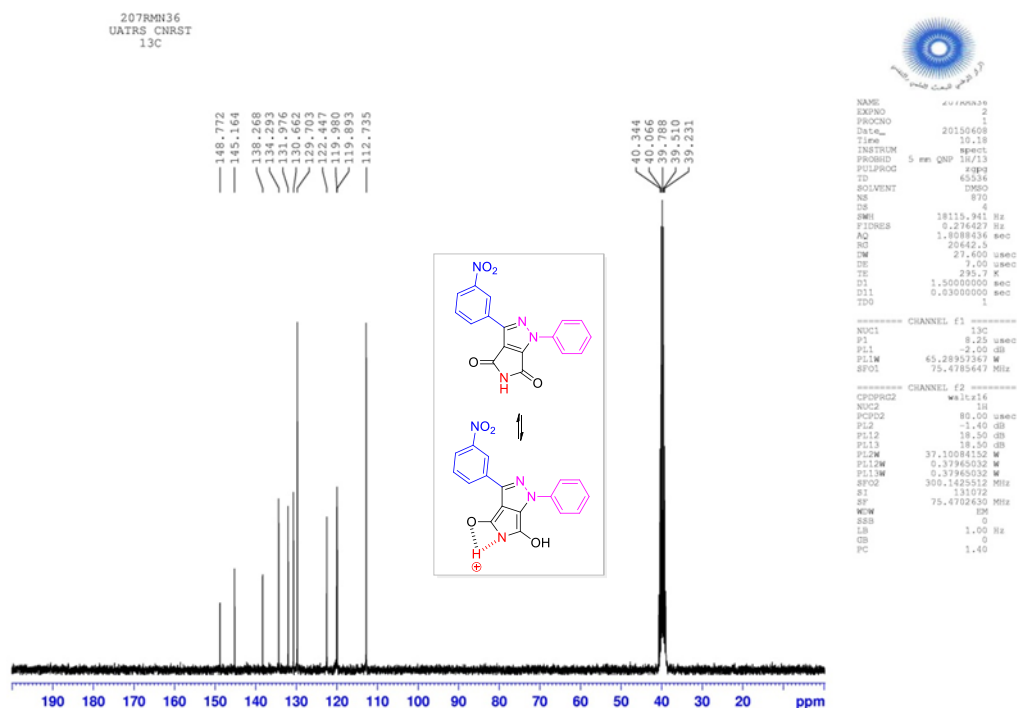
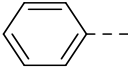
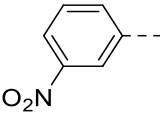
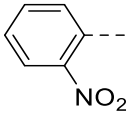
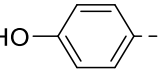
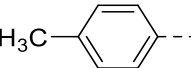
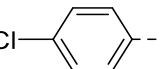


Figure 33 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO, 75MHz) du composé **82**

Tableau 20 : Produits du 1-phényl-3-aryl-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione avec différents aldéhydes.

Entrée	R	Rdt (%)	Produit	PF (°C)
1		70	81	128-130
2		67	82	115-117
3		65	83	110-112
4		69	84	104-106
5		80	85	94-96
6		72	86	84-86
7		59	87	112-114
8	H	41	88	151-153

Dans cette partie de notre travail, nous avons montré que l'utilisation des substrats acide tétronique et de l'anhydride maléique aboutissant à des bicycles de type, respectivement, le 1*H*-furo[3,4-*c*]pyrazol-4-ol et pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione ou sa forme tautomère 1,5-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-diol. Ces structures correspondantes aux données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C, méritent d'être complétées par des spectres de masse à haute résolution (HRMS) ou par les analyses centésimales.

Les bicycles, préparés dans ce chapitre, sont des précurseurs très important dans la synthèse de tricycles ou de composés substitués par des groupements pharmacophores, pouvant servir de charpentes de base d'un bon nombre de produits biologiquement actifs.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés pyrazoliques, pyrazolopyridines et dihydro-pyridiniques, diversement fonctionnalisées, susceptibles de présenter des activités biologiques et/ou pharmacologiques.

Dans la première partie, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie pour la préparation des dérivés pyrazoliques, à partir de l'eugénol via la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire, et à partir des cinnamides via des réactions de condensation avec l'hydrazine.

Les différents dérivés du cinnamide et ceux de l'hydroxy-arylamide, que nous avons synthétisés au laboratoire, ont été testés sur des prélèvements humains de parenchyme pulmonaire et d'artères pulmonaires obtenus au cours de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire de patients souffrant d'HTAP et suivis dans le Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire à l'hôpital Antoine Bécère et à l'hôpital Européen Georges Pompidou (Paris-France). Les résultats les plus significatifs ont été obtenus par les produits **17, 18, 19, 20, 21, 22, 23** et **24**.

Il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de posséder une activité biologique potentielle. Cependant, nous avons rencontré des problèmes d'accès à certains composés cycliques pyrazoliques souhaités. Afin de surmonter ces problèmes, ce travail sera poursuivi au laboratoire, en utilisant des sydnones avec différents substituants par une méthode d'irradiation micro-ondes en étudiant l'effet de solvant.

La deuxième partie de ce travail décrit la préparation de plusieurs pyrazolopyridines fonctionnalisées en positions 4, 5 et 6 en utilisant une méthode classique simple et aussi une méthode d'irradiation par micro-ondes.

Nous avons montré que la nature du solvant ainsi que le nombre d'équivalent de 2-pyrone et la présence d'un catalyseur APTS, jouent un rôle important au niveau de l'orientation de la réaction et aussi au niveau des rendements.

A partir de ces composés nous avons synthétisé d'autres dérivés via des réactions pallado-catalysées, de type Suzuki.

Ces dérivés de pyrazolopyridines synthétisés par couplage croisé Suzuki-Miyaura ont été testés biologiquement, en étudiant leur effets neuroprotecteurs, dans le

modèle de la maladie de Parkinson in vitro, en mesurant les niveaux de protéines pro- et anti-apoptotiques.

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons élaboré une série de dérivés des dihydropyridines, qui ont été obtenus en une seule étape par une réaction multicomposants, la réaction de Hantzsch, entre les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques, et l'acétate d'ammonium ou l'ammoniaque, en absence ou en présence de $\text{Bi}(\text{NO}_2)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ comme nouveau catalyseur. Mais malheureusement, les rendements en produits obtenus sont médiocres et cette partie de travail sera poursuivie au laboratoire afin d'améliorer les rendements et réaliser les tests biologiques pour évaluer l'activité des produits synthétisés.

Dans la continuité de nos recherches centrées sur la mise au point de réactions permettant l'obtention de nouvelles molécules potentiellement bioactives, nous avons développé une autre stratégie de synthèse multi-étapes permettant cette fois-ci l'obtention de nouveaux composés dérivés du 1*H*-furo[2,3-*c*]pyrazol-4-ol et des dérivés du 1-phényl-pyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-4,6(1*H*,5*H*)-dione. Ces composés ont été élaborés respectivement à partir de l'acide tétronique et l'anhydride maléique par des réactions multicomposants avec le phénylhydrazine et un aldéhyde en présence de l'acétate d'ammonium.

Cependant, de nombreuses perspectives sont à attendre de ce travail en cours de développement. Il s'agit de compléter les caractérisations des différents produits synthétisés, d'améliorer les rendements, de continuer la généralisation de cette réaction à d'autres substrats, de mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse pour d'autres hétérocycles azotés et oxygénés à 6 chaînons par différentes méthodologies (irradiation micro-ondes, tube scellé ou autre) et enfin procéder à des évaluations biologiques des molécules obtenues.

Ces perspectives feront d'ailleurs l'objet d'une prochaine thèse au sein de notre équipe de recherche.

Références Bibliographiques

- [1]. Pasin, J. S. M.; Ferreria, A. P. O.; Saraiva, A. L. L.; Ratzlaff, V.; Andrighetto, R.; Machado, P.; Marchesam, S.; Zanette, R. A.; Martins, M. A. P. *Braz J Med Biol Res.* **2010**, *43*, 1193.
- [2]. Abdellatif, K. R. A.; Moawad, A.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5015.
- [3]. Chandrakantha, B.; Isloor, A. M.; Peethamber, S. K.; Shetty, P. *Der Pharma Chemica* **2012**, *4*, 1723.
- [4]. Sahu, S. K.; Banerjee, M.; Samantray, A.; Behera, C.; Azam, M. A. *Trop. J. Pharm. Res.* **2008**, *7*, 961.
- [5]. Kini, S. G.; Bhat, A. R.; Bryant, B.; Williamson, J. S.; Dayan, F. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *41*, 1.
- [6]. Priyadarsini, P.; Ujwala, B.; Venkata Rao, C.; Madhava Rao, V. *Der Pharmacia letter* **2012**, *4*: 1123.
- [7]. Jamwal, A.; Javed, A.; Bhardwaj, V. *J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, *3*, 114.
- [8]. Silver, K. S.; Soderlund, D. M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2005**, *81*, 136.
- [9]. Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
- [10]. (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. M.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347. (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Chem. Heterocyclic Compounds, Blackwell Sci., Oxford, Mir, Moscow*, **2004**.
- [11]. a) Hsieh, M. T.; Lin, H. C.; Kuo, S. C. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5880, b) Knorr, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2597.
- [12]. Zhao, M. Y.; Yin, Y.; Yu, X. W.; Sangani, C. B.; Wang, S. F.; Lu, A. M.; Yang, L. F.; Lv, P. C.; Jiang, M. G.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 46.
- [13]. Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135.
- [14]. Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Levai, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2593.
- [15]. Kone, A.; Dieng, M. M.; Fall, M.; Aaron, J. J. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1993**, *102*, 517.
- [16]. Abdellatif, K. R. A.; Elshemy, H. A. H.; Azoz, A. A. *Bioorganic Chem.* **2015**, *63*, 13.
- [17]. Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 1135.
- [18]. Volle, J. N.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 823.
- [19]. Lipunova, G. N.; Nosova, E. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *175*, 84.
- [20]. Heller, S. T.; Natarajan, S. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2675.
- [21]. Wang, X.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713.
- [22]. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118*, 135.
- [23]. Maspero, A.; Giovenzana, G. B.; Monticelli, D.; Tagliapietra, S.; Palmisano, G.; Penoni, A. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *139*, 53.
- [24]. Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 123.
- [25]. Curtius, T.; *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230.
- [26]. Buchner, E. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2637.
- [27]. Padwa, A.; Pearson, W. H. *The Chem. Hetero. Compunds*, Wiley, **2002**, *59*, 539.
- [28]. Pechmann, H. V. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2950.

- [29]. Jiang, N.; Li, C-J. *Chem. Commun.* **2004**, 46, 3242.
- [30]. Qi, X.; Ready, J. M. *Angew. Chem. int. Ed.* **2007**, 46, 3242.
- [31]. González-Nogal, A. M.; Calle, M.; Cuadrado, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224.
- [32]. Hari, Y.; Tsuchida, S.; Sone, R.; Aoyama, T. *Synthesis* **2007**, 21, 3371.
- [33]. Moustaffa, M. A.; Gineinah, M. M.; Bayoumi, W. A. H. *Arch. Pharmacol.* **2004**, 337, 427.
- [34]. Dunkley, C. S.; Thoman, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2899.
- [35]. Wagner, H.; Hill, J. B. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1337.
- [36]. Earl, J. C.; Mackney, A. W. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899.
- [37]. (a) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 307. (b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *Nature* **1946**, 158,703.
- [38]. Patel, Y. M.; Patel, K. C. *J. Saudi Chem. Society* **2012**, 02, 5.
- [39]. Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 553.
- [40]. Butkovic, K.; Vuk, D.; Marinic, Z.; Penic, J.; Sindler-Kulyk, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9356.
- [41]. Satheesha Rai, N.; Kalluraya, B.; Lingappa, B; Shenoy, S.; Puranic, V. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1715.
- [42]. Gonzalez-Nogal, A. M.; Calle, M.; Cuadrado, P.; Valero, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 224.
- [43]. (a) Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Locatelli, E.; Ricci, A. *Syn. Lett.* **2009**, 2328. (b) Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943. (c) Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1341.
- [44]. Bowack, D. A.; Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1859.
- [45]. Huisgen, R.; Koch, H. *J. Ann. Chem.* **1955**, 591, 200.
- [46]. Sharp, B.; Hamilton. C. S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.
- [47]. Ahabchane, N. H.; Essassi, E. M.; Lopez, L.; Bellan, J.; Lamandé, L.C. *R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie / Chemistry* **2000**, 3, 313.
- [48]. Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Valero, R. *Tetrahedron* **2002**, 58,4975.
- [49]. Guillou, S.; Janin, Y. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4669.
- [50]. Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 304.
- [51]. Sabaa,M.W.; Mohamed,R.R. *Polymer Degradation and Stability*, **2007**, 92, 587.
- [52]. Tao, G.; Irie, Y.; Li, D.J.; Keung, W.M. *Bioorg Med Chem.* **2005**, 13, 4777.
- [53]. Benoît De Carné-Carnaval, DOCTEUR de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, **2012**.
- [54]. Bouali, J.; Rhazri, K.; Hamri, S.; Zaiter, J.; Ouchetto, H.; Hafid, A.; El Batal, H.; Hasib, A.; Khouili, M. *Chem. Process Engineering Research* **2013**, 12, 19.
- [55]. Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, 1, 9.
- [56]. Ezmirly, S.T.; Shawali, A.S. *J. Heterocyclic Chem.*,**1988**, 25, 257.
- [57]. Hamri, S.; Rhazri, K.; Hafid, A.; Ouchetto, H.; Hajbi, Y.; Khouili, M. *G. J. Sci. Frontier Res. (B)*, **2013**, 13.
- [58]. (a) Moura, N. M. M.; Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Abouricha, S.; Röder, B.; Cavaleiroa, J. A. S. *ARKIVOC* **2010**, v, 24. (b) Shawali, A. S.; Farghaly, T. A.; Aldahshoury, A. I. R. *ARKIVOC* **2010**, ix, 19.
- [59]. Bouali, J.; Hafid, A.; Khouili, M.; Saadib, M.; Ketatni, E.M. *Acta Cryst.* **2014**, E70, o1017.
- [60]. Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Grashley, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 49.
- [61]. Cai, J.; Wei, H.; Hong, K. H.; Wu, X.; Cao, M.; Zong, X.; Li, L.; Sun, C.; Chen, J.; Ji, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 1.

- [62]. (a) Kakwani, M. D.; Suryavanshi, P.; Ray, M.; Rajan, M. G. R.; Majee, S.; Samad, A.; Devarajan, P.; Degani, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1997. (c) Huang, Y.; Zenq, F.; Xu, L.; Zhou, J.; Liu, X.; Le, H. *Oncol. Res.* **2013**, *20*(11): 499.
- [63]. Moradei, O.; Leit, S.; Zhou, N.; Fréchette, S.; Paquin, I.; Raeppe, S.; Gaudette, F.; Bouchain, G.; Woo, S. H.; Vaisburg, A.; Fournel, M.; Kalita, A.; Lu, A.; Trachy-Bourget, M.C.; Yan, P. T.; Liu, J.; Li, Z.; Rahil, J.; MacLeod, A. R.; Bestermanb, J. M.; Delorme, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 4048.
- [64]. (a) Narender, T.; Gautam, S.; Ishrat, N.; Singh, R.; Srivastava, A. K. *Eur. J. Pharm.* **2015**, *762*, 419. (b) Phuwapraisirisan, P.; Puksasook, T.; Jong-Aramruang, J.; Kokpol, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4956.
- [65]. Wu, B.; Zhou, L.; Hui Cai, H. *Chinese Chemical Letters* **2008**, *19*, 1163.
- [66]. Deng, X. Q.; Wu, D.; Wei, C. X.; Quan, Z. S. *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 1273.
- [67]. Singh, S. K.; Chandna, N.; Jain, N. *Org Lett.* **2017**, *19*, 1322.
- [68]. Han, S. Y.; Kim, Y-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.
- [69]. (a) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5359. (b) Alalla, A.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouiouche, L.; Riant, O. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2364.
- [70]. Batch, A.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 872
- [71]. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Chayah, M.; Camacho, M. E.; Prencipe, F.; Hamel, F.; Consolaro, F.; Basso, G.; Viola, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 394.
- [72]. Lu, S. Y.; Badsara, S. S.; Wu, Y. S.; Reddy, D.; Lee, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 633.
- [73]. Padmanaban, M.; Carvalho, L. C.R. ; Petkova, D.; Lee, J.W.; Santos, A. S.; Marques, M. M. B.; Maulide, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5994.
- [74]. Hu, Y.; Xin, X.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 32.
- [75]. Lu, S. Y.; Badsara, S. S.; Wu, Y. S.; Reddy, D.; Lee, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 633.
- [76]. Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593.
- [77]. Obniska, J.; Rapacz, A.; Rybka, S.; Góra, M.; ski, K.K.; Sałat, K.; Zmudzki, P.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 1598.
- [78]. Zitta, K.; Meybohm, P.; Bein, B.; Huang, Y.; Heinrich, C.; Scholz, J.; Steinfath, M.; Albrecht, M. *Exp. Cell. Res.* **2012**; *318*(7): 828.
- [79]. Comer, M. B.; Hons, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **2002**, *42*, 47.
- [80]. Parsons, A.A.; Raval, P.; Smith, S.; Tilford, N.; King, F.D.; Kaumann, A.J.; Hunter, J. *Journal of cardiovascular pharmacology*, **1998**, *32*, 220.
- [81]. (a) Cortijo, J.; Martí-Cabrera, M.; Bernabeu, E.; Domènech, T.; Bou, J.; Fernández, A. G.; Beleta, J.; Palacios, J. M.; Morcillo, E. J. *British journal of pharmacology* **1997**, *122*, 1455. (b) Launay, J. M.; Hervé, P.; Peoc'h, K.; Tournois, C.; Callebert, J.; Nebigil, C. G.; Etienne, N.; Drouet, L.; Humbert, M.; Simonneau, G.; Maroteaux, L. *Nature Médecine* **2002**, *8*, 1129. (c) Yildiz, O.; Cicek, S.; Ay, I.; Demirkilic, U.; Tuncer, M. *Ann. Thorac. Surg.* **1996**, *62*, 1392.
- [82]. Rhazri, K.; Hamri, S.; Lebri, M.; Onguéné, R.; Ouchetto, H.; Hafid, A.; Izikki, M.; Khouili, M. *Der Pharma Chemica* **2015**, *7*(7), 241.
- [83]. Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Kim, M. M.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 789.
- [84]. Hussin, A. M.; Abu-Shanab, F. A.; Ishak, E. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2000**, *159*, 55.
- [85]. Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427.

- [86]. (a) Hamdy, N.A.; Gamal-Eldeen, A.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4547. (b) Lin, R.; Connolly, P. J.; Lu, Y.; Chiu, G.; Li, S.; Yu, Y.; Huang, S.; Li, X.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A.; Gruninger, R. H.; Adams, M.; Pesquera, A. R. F.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4297.
- [87]. Manetti, F.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Brullo, C.; Bruno, O.; Ranise, A.; Mosti, L.; Menozzi, G.; Fossa, P.; Trincavelli, M. L.; Martini, C.; Martinelli, A.; Tintori, C.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7172.
- [88]. Hamblin, J. N.; Angell, T. D. R.; Ballantine, S. P.; Cook, C. M.; Cooper, A. W. J.; Dawson, J.; Delves, C. J.; Jones, P. S.; Lindvall, M.; Lucas, F. S.; Mitchell, C. J.; Neu, M. Y.; Ranshaw, L. E.; Solanke, Y. E.; Somers, D. O.; Wiseman, J. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4237.
- [89]. (a) Emam, S. M.; El-Saied, F. A.; AbouEl-Enein, S. A. El-Shater, H.A. *Spectrochim. Acta A*, **2009**, *72*, 291. (b) El-Tabl, H. M.; El-Saied, F. A.; Ayad, M. I. *Synth. React. Inorg. Met-org. Chem.* **2002**, *32*, 1189.
- [90]. (a) Afghan, A.; Baradarani, M. M.; Joule, J. A. *ARKIVOC* **2009**, 20. (b) Mali, J. R.; Pratap, U. R.; Jawale, D. V.; Mane, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3980.
- [91]. (a) Wang, S. L.; Liu, Y. P.; Xu, B. H.; Wang, X. H.; Jiang, B.; Tu, S. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9417; (b) Jiang, B.; Liu, Y. P.; Tu, S. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3026.
- [92]. Nagender, P.; Kumar, R. N.; Reddy, G. M.; Swaroop, D. K.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4427.
- [93]. Silva, T. B.; Bernardino, A. M. R.; Ferreira, M. L. G.; Rogerio, K. R.; Carvalho, L. J. M.; Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *7*, 49.
- [94]. Gálvez, J.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Abonia, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *2*, 15.
- [95]. Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 262.
- [96]. Chavva, K.; Pillalamarri, S.; Banda, V.; Gautham, S.; Gaddamedi, J.; Yedla, P.; Kumar, C. G.; Banda, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5893.
- [97]. Bakhite, E. A.; Abdel-Rahman, A. E.; Al-Taifi, E. A. *Arab. J. Chem.* **2014**, *7*, 936.
- [98]. Chen, Z.; Shi, Y.; Shen, Q.; Xu, H.; Zhang, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4749.
- [99]. Xu, S.; Wang, Z.; Li, X.; Rong, L.; Tu, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5754.
- [100]. Gunasekaran, P.; Gunasekaran, P.; Prasanna, P.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 329.
- [101]. Rakib, E. M.; Benchidimi, M.; Essassi, E. M.; El Bouadili, A.; Khouili, M.; Visseaux, M.; Pujol, M. D. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2617.
- [102]. (a) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A. J.; Duszynska, B.; Pawłowski, M.; Martinez, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3029. (b) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A. J.; Duszynska, B.; Pawłowski, M.; Martinez, J. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 761. (c) Aguirre, N.; Ballaz, S.; Lasheras, B.; Del Rio, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *346*, 181.
- [103]. Fadel, S.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Pujol, M.D.; Guillaumet, G. *J. Het.Chem.* **2009**, *46*, 1177.
- [104]. Fadel, S.; doctorat national, Université Sultan Moulay Slimane, **2008**.
- [105]. Fadel, S.; Hajbi, Y.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2195.
- [106]. Fadel, S.; Hamri, S.; Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *ARKIVOC* **2011**, (ii), 240.
- [107]. Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.

- [108]. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. (c) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.
- [109]. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
- [110]. Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [111]. Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15195.
- [112]. (a) Alonso, D.; Nájera, C.; Pacheco, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588. (b) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662. (c) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690.
- [113]. (a) Castanet, A.; Colobert, F.; Broutin, P.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 659. (b) Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897.
- [114]. Berchtold, N. C.; Cotman, C. W. *Neurobiology of Aging* **1998**, 19, 173.
- [115]. Ferri, C. P.; Prince, M.; Brayne, C.; Brodaty, H.; *The Lancet* **2005**, 366, 2112.
- [116]. Brookmeyer, R.; Johnson, E.; Ziegler-Graham, K.; Arrighi, H. M. *J. the Alzheimer's Association* **2007**, 3, 186.
- [117]. Myers, R. H. *Neuro. Rx.* **2004**, 1, 255.
- [118]. Lin, M. T.; Flint Beal, M. *Nature* **2006**, 443, 787.
- [119]. (a) Przedborski, S.; Jackson-Lewis, V. *Mov. Disord.* **1998**, 13, 35. (b) Singer, T. P.; Ramsay, R. R. *FEBS Lett.* **1990**, 274, 1.
- [120]. Lee, D. Y.; Le E, K. S.; Lee, H. J.; Noh, Y. H.; Kim, D. H.; Lee, J. Y.; Cho, S. H.; Yoon, O. J.; Lee, W. B.; Kim, K. Y.; Chung, Y. H.; Kim, S. S. *Eur J Cell Biol.* **2008**, 87, 389.
- [121]. Fall, C. P.; Bennett, J. P.-Jr. *J. Neurosci. Res.* **1999**, 55, 620.
- [122]. (a) Yang, J.; Liu, X.; Bhalla, K.; Kim, C. N.; Ibrado, A. M.; Cai, J.; Peng, T. I.; Jones, D. P.; Wang, X. *Science* **1997**, 275, 1129. (b) Crompton, M. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **2000**, 12, 414. (c) Blum, D.; Torch, S.; Lambeng, N.; Nissou, M.; Benabid, A. L.; Sadoul, R.; Verna, J. M. *Prog. Neurobiol.* **2001**, 65, 135.
- [123]. Janhom, P.; Dharmasaroja, P. *J. Toxicol.* **2015**, 919058.
- [124]. (a) Tommonaro, G.; Garcia-Font, N.; Vitale, R. M.; Pejin, B.; Iodice, C.; Canadas, S.; Marco-Contelles, J.; Oset-Gasque, M. *J. Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 326. (b) Eleftheriadis, N.; Poelman, H.; Leus, N. G. J.; Honrath, B.; Neochoritis, C. G.; Dolga, A.; Dömling, A.; Dekker, F. J. *Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 786. (c) Estrada, M.; Herrera-Arozamena, C.; Perez, C.; Vina, D.; Romero, A.; Morales-Garcia, J. A.; Perez-Castillo, A.; Rodriguez-Franco, M. I. *Eur. J. Med Chem*, **2016**, 122, 376.
- [125]. Fadel, S.; Hamri, S.; Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Hafid, A.; Rakib, A. M.; Khouili, M.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G. *ARKIVOC* **2011**, (ii), 240.
- [126]. Singer, T. P.; Ramsay, R. R. *FEBS Lett.* **1990**, 274, 1.
- [127]. Jouha, J.; Loubidi, M.; Bouali, J.; Hamri, S.; Hafid, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Dagci, T.; Khouili, M.; Aydın, F.; Saso, L.; Armagan, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 129, 41.
- [128]. (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim **2005**. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
- [129]. (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762. (b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559. (c) Nakayama, H.; Kasoaka, Y. *Heterocycles* **1996**, 42, 901.
- [130]. Aouam, K.; Berdeaux, A. *Thérapie* **2003**, 58, 333.
- [131]. Berkels, R.; Taubert, D.; Rosenkranz, A. Rösen, R. *Pharmacology* **2003**, 69, 171.

- [132]. a) Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043. (b) Atwal, S. K.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34,806.
- [133]. a) Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, 21, 191. (b) Eisner, U.; Khutane, J. *J. Chem. Rev.* **1972**, 72, 1. (c) Sausins, E.; Lusi, V. K.; Dubur, G. J.; Beilis, J.; Khem, J. *Geterotsikl. Soed.* **1978**, 1508.
- [134]. Stout, D.; Meyers, A. *Chem.Rev.* **1982**, 82, 223.
- [135]. Li,P.; Sahore,K.; Liu,J.; Singh,R.K.; *Asian J. Chem.***2014**, 26, 5291.
- [136]. Poondra, R.R.; Nallamelli, R.V.; Tejameda, C.L.; Srinivas, B.N.V.; Grover, A.; Muttathathula, J.; Voleti, S.R.; Sridhar, B.; Pal, M.; Parsa, K.V.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1104.
- [137]. Garden, S. J.; Guimarães, C. R. W.; Corrêa,M. B.; Oleveira, C. A. F. D.; Pinto, A. D. C.; Alencastro, R. B. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8815.
- [138]. Quellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 32,127.
- [139]. (a) Hilgeroth, A.; Billich, A.; Lilie, H. *Eu. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 367. (b) Bhavik, B.; Dinesh, D.; Yogesh, Y.; Anamik, A.; Anil, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993. (c) Yamada, S.; Misono, T.; Ichikawa, M.; Morita, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8939. (d) Jhy-Chong, J. C.; Jwu-Lai, J. L.; Chia-Sui, C. S.; Shwu-Fen, S. F.; Chie-Ho, C. H.; Ing- Jun, I. J. *Bioorg. Med.Chem.* **2002**, 10, 719.
- [140]. Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.***2007**, 72, 3152.
- [141]. Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, 21, 191.
- [142]. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- [143]. Kikuchi, S.; Iwai, M.; Murayama, H.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 114.
- [144]. Adibi, H.; Hajipour, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1008.
- [145]. Sapkal, S. B.; Shelke,K. F.; Shingate,B.B.; Shingare,M.S. *Tetrahedron Letters*, **2009**,50, 1754.
- [146]. Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron*,**2007**, 63, 4407.
- [147]. Bandgar,B.P.; More,P.E.; Kamble V.T.; Totre J.V.*ARKIVOC***2008**, xv, 1.
- [148]. Cao, S.; Zong,S.; Hu,C; Wan,J.P.; Wen,C. *Chinese J.Chem.*,**2015**, 33, 568.
- [149]. Fatholahi,M.; Rostamizadeh,S.; Amani,A. *Int. J. Scientific Eng. Res.*,**2016**, 7, 375.
- [150]. Zhang, D.; Chen, X.; Guo, X.; Zhang, Y.; Hou, Y.; Zhao, T.; Gu, Q. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 1.
- [151]. Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S. *ARKIVOC* **2008**, xii, 126.
- [152]. Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D. *Catalysis Communications* **2008**, 9, 709.
- [153]. a) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7139, b) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6785.
- [154]. Yoo, J. S.; Laughlin,T.J.; Krob,J.J.; Mohan,R.S. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 4060.
- [155]. Nagarajan, R.; Anthonyraj, J. C. A.; Muralidharan, D.; Saikumar, C.; Perumal, P. T. *Indian J. Chem.* **2006**, 45, 826.
- [156]. Banerjee, D.; Kayal, U.; Karmakar, R.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5333.
- [157]. Saikh, F.; De, R.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6171.
- [158]. a) Colatta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Melani, F.; Filacchioni, G.; Cecci, L.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Lucacchini, A. *Il Farmaco.*,**1998**, 53, 189. b) Heinisch, G.; Hellub, D.; Holzer, W. *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1047.
- [159]. Gelin, S.; Chantegrel, B.; Nadi, A. I. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4078.

- [160]. (a) Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Rocca, V.; Riva, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 976. (b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (c) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371.
- [161]. Siddiqui, Z. N.; Farooq, F. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *451*, 363.
- [162]. Bandyopadhyay, D.; Maldonado, S.; Banik, B. K. *Molecules* **2012**, *17*, 2643.
- [163]. Khan, A. T.; Khan, Md. M.; Das D. K.; Lal, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1362.
- [164]. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. -B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
- [165]. Kumler, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 859.
- [166]. Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C. O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1307.
- [167]. Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 123.
- [168]. (a) Zografos, A. L.; Georgiadis, D. *Synthesis* **2006**, 3157. (b) Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203.
- [169]. Wong, H.-F.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 99.
- [170]. Effenberger, F.; Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 817.
- [171]. Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, *28*, 94.
- [172]. Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G. *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 859.
- [173]. Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203.
- [174]. (a) Hänsel, R.; Pelter, A. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1627. (b) Haensel, R.; Schulz, J.; Pelter, A.; Ayoub, M. T. *Z. Naturforsch., b* **1979**, *34B*, 1576. (c) Pelter, A.; Ai-Bayati, R.; Hansel, R.; Dinter, H.; Burke, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1545.
- [175]. Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 33.
- [176]. Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 832.
- [177]. Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1987**, *1*, 121.
- [178]. Bouzard, D.; Di Cesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Remuzon, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1931.
- [179]. Aragon, D. T.; Lopez, G. V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; Terrero, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363.
- [180]. Campbell, A. C.; Maidment, M. S.; Pick, J. H.; Stevenson, D. F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1985**, 1567.
- [181]. Gelin, S.; Pallet, P. *Syn. Comm.* **1980**, *10*, 805.
- [182]. Verniest, G.; De Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 947.
- [183]. Chen, T.; Benmohamed, R.; Arvanites, A. C.; Ranaivo, H. R.; Morimoto, R. I.; Ferrante, R. J.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *19*, 613.
- [184]. Gérard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; Maria, P.; Sapi, J. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3065.
- [185]. Jeedimalla, N.; Johns, J.; Roche, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5845.
- [186]. Giorgi-Renault, S. *Ann. Pharm. Fr.* **2005**, *63*, 63.
- [187]. Hu, Y.; Wang, J.; Lu, A.; Yang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3772.
- [188]. Moon, J. T.; Jeon, J. Y.; Park, H. A.; Noh, Y. S.; Lee, K. T.; Kim, J.; Choo, D. J.; Lee, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 734.
- [189]. Keshipour, S.; Shaabani, S.; Shaabani, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7085.

PARIE EXPÉRIMENTALE

INDICATIONS

TECHNIQUES D'ANALYSE

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone 13 (^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil de de type Varian Gemini-200 (200 et 50,3 MHz), Varian Gemini-300 (300 et 75MHz) ou sur un appareil Burkert Advance 400 (400MHz pour le ^1H et 100MHz pour le ^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme étalon interne, les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité est représentée de la manière suivante :

- s : singlet ; - d : doublet ; - dd : doublet de doublet ; - t : triplet ; - q : quadruplet ;
- m : multiplet

La spectrométrie de masse

Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur un spectromètre de type Hewlett-Packard 5988-A. Les échantillons sont analysés via une technique indiquée pour chaque produit (voir partie expérimentale).

Les points de fusion

Les points de fusion (PF en $^{\circ}\text{C}$), non corrigés, ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire MFB-595010M Gallenkamp.

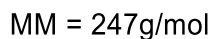
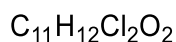
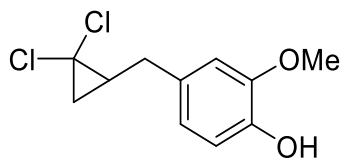
Microonde :

Les expériences sous irradiation microondes sont effectuées sur un appareil Anton Paar sous contrôle de température seulement (Puissance maximum : 850W, Pression maximum 30bar).

La chromatographie

L'évolution des réactions est suivie par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolette à 254 nm. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice (E. Merck, 70-230).

4-((2,2-dichlorocyclopropyl)méthyl)-2-méthoxyphénol (2)



Le 4-allyl-2-méthoxyphénol (500 mg, 3.048 mmol) et le TBAB (28.06 mg ; 0.087 mmol) sont dissous dans le chloroforme (5 ml). Puis on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de NaOH / H₂O (5 g / 5 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, le mélange est versé dans 25 ml de H₂O, suivi d'une extraction par l'éther. Les phases organiques sont lavées trois fois avec une solution saturée de NaCl, puis sont séchées sur MgSO₄. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : AcOEt/hex ; 2/8).

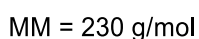
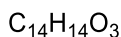
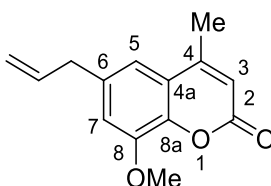
Aspect : huile incolore.

Rdt : 40%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,6 (s, OH); 7-6,5 (m, 3H, CH-Ar); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 2,96-2,71 (m, 2H, CH₂Ar); 1,7-1,64 (m, 1H, CH); 1,26-1,21 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 149,7 (ArO); 146,8 (C-OCH₃); 137,3 (Ar-C); 132,6 (CCl); 120,1 (CH); 114,3 (CH); 112,2 (CH); 56,1 (CH₃O); 35,5 (CH₂Cl); 31,6 (CH); 26,7 (CH₂Ar).

6-allyl-8-méthoxy-4-méthyl-2H-chromen-2-one (3)



Le 4-allyl-2-méthoxyphénol (20 mmol) et l'acétoacétate d'éthyle (30 mmol) en présence de TiCl_4 (10 mmol) sont portés sous agitation vigoureuse à température ambiante pendant 2 min. Ensuite, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée, suivie d'une extraction par le dichlorométhane. Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Hex/AcOEt ; 8/2).

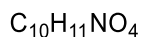
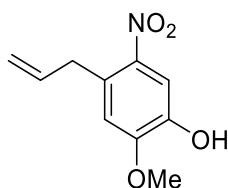
Aspect : Huile jaune claire

Rdt : 90%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,5 (s, 1H, CH-Ar); 7,15 (s, 1H, CH-Ar); 6,7 (s, 1H, CH-Ar); 2,96-2,71 (m, 2H, CH_2Ar); 3,91 (s, 3H, CH_3O); 1,7-1,64 (m, 1H, CH); 1,26-1,21 (m, 2H, CH_2); 3,2 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 162(C_2); 154,2(C_8); 149,6(C_4); 139,4(C_{8a}); 135,1(CH); 133,4(C_6); 122,9(C_{4a}); 120,4(C_5); 114,9(CH_2); 110,5(C_3 , C_7); 56,4(OCH_3); 40,8(CH_2); 15,4(CH_3).

4-allyl-2-méthoxy-5-nitrophénol (4)



Dans un tube scellé, le 4-allyl-2-méthoxyphénol (500 mg, 3,64 mmol), le gel de silice (500 mg) et le pentahydrate de nitrate de bismuth (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à 180°C pendant 2 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite.

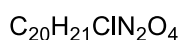
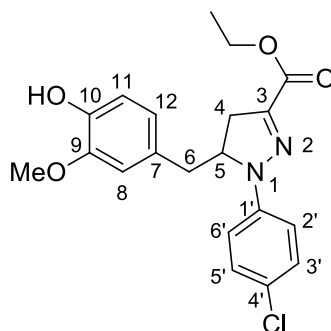
Aspect : Huile maron.

Rdt : 98%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 9,6 (s, OH) ; 7,6 (s, 1H, CH-Ar) ; 7,2 (s, 1H, CH-Ar) ; 2,96-2,71 (m, 2H, CH_2Ar) ; 3,91 (s, 3H, CH_3O) ; 1,7-1,64 (m, 1H, CH) ; 1,26-1,21 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 149,7 (C-OH) ; 146,8 (C- OCH_3) ; 137,3-133,64-132,6 -128,63-127,07-125,07 (C-Ar) ; 56,1 (CH_3O) ; 35,5 (CH_2).

Ethyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-1-(4-chloro-phényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate (6)



MM = 388.11 g/mol

Le 4-allyl-2-méthoxyphénol (300 mg; 1,89 mmol) et le (E)-éthyl 2-bromo-2-(2-(4-cyanophényl)hydrazono)acétate (812 mg ; 2,74 mmol) sont dissous dans le toluène (8 ml) puis la triéthylamine (0,5 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est extrait avec l'AcOEt, la phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (l'éluant: AcOEt/hexane ; 2/8).

Aspect : Solide jaune

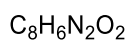
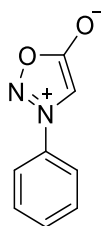
PF : 124-126°C

Rdt : 30%

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz): $\delta(\text{ppm})$ 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 4H) ; 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; 6,65 (dd, J = 8.2 Hz et 1,9 , 1H) ; 6,55 (d, J = 1,9 Hz ,1H) ; 5,55 (s, 1H) ; 4,82-4,55 (m, 1H) ; 4,3 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H) ; 3,19-2,62 (m, 4H) ; 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta(\text{ppm})$ 162,86(C=O); 146,75(C₉) ; 144,82(C₁₀) ; 140,96(C₁₁) ; 139,68(C₃) ; 129,39(C₃,C₅) ; 127,84(C₇) ; 126,36 (C₄) ; 122,25 (C₁₂) ; 116,03(C₁₁) ; 114,73 (C₂,C₆) ; 112,02(C₈) ; 62,22(C₅) ; 61,35(CH₂CH₃) ; 56,08(OCH₃) ; 36,97(C₆) ; 36,52(C₄) ; 14,45(CH₃CH₂).

3-phénylsydnone (11a)



MM = 162 g/mol

A une solution de l'aniline (10 g ; 0,062 mol) et du chloroacétate d'éthyle (9,15 g ; 8 ml ; 0,075 mol) dans l'éthanol (15 ml) est ajouté l'acétate de sodium (6,15 g ; 0,075 mol). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h. Le mélange réactionnel est laissé 12 h sous agitation à température ambiante. Puis le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée, le précipité obtenu est séché sous vide. L'éthyl 2-(4-chlorophenylamino)acétate **8a** (9,5 g ; 0,053 mol) obtenu est ajouté à une solution d'hydroxyde de sodium (0,06 mol) dans de l'eau (10 ml). Puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30min. Après refroidissement le mélange est acidifié à pH= 2 par HCl.

Le précipité obtenu, est filtré et lavé par l'eau glacée et bien séché. Ce dernier précipité (Phénylglycine **9a**) (4,6 g ; 0,03 mol) est mis dans 10ml d'eau sous agitation à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte une solution de nitrite de sodium (2,55 g ; 0,03 mol) dans 7 ml d'eau pendant 30min. Après, le mélange est agité pendant 2h à température ambiante, le mélange réactionnel est acidifié à pH= 2 par HCl. Le produit obtenu après filtration du précipité, N-nitro-N-phénylglycine **10a**, est chauffé dans l'acide acétique pendant 4h, dans un bain marie. Le mélange réactionnel est abandonné toute la nuit à température ambiante, puis versé dans de l'eau glacée. Le précipité obtenu (3-phénylsydnone **11a**) est filtré et lavé avec du bicarbonate de sodium puis avec de l'eau glacée.

Aspect : solide blanc

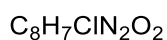
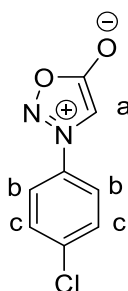
PF : 128-130°C

Rdt : 75%

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6,79 (s, 1H, -CH=) ; 7,57-7,73 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 98,8 (C4) ; 121,3-130,3 (C7, C8) ; 132,5 (C9) ; 134,8 (C6) ; 169,1 (C5).

3-(4-chlorophényl) sydnone (11b)



MM = 198 g/mol

Le produit **11b** est préparé en suivant le même mode opératoire utilisé pour 3-phénylsydnone **11a**.

Aspect : solide blanc

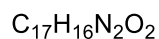
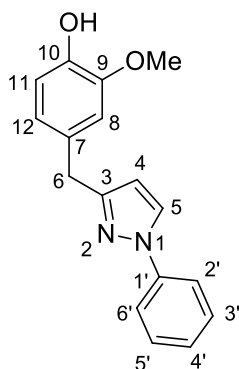
PF: 114-116 °C

Rdt : 60%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,65 (s, 1H, Ha) ; 7,2 (m, 2H, Hb) ; 7,84 (m, 2H, Hc)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 98,3(Ca) ; 117,6 (Cb) ; 123,7(Cc).

2-méthoxy-4-((1-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)phénol (14)



MM = 280g/mol

Dans un tube scellé, le 3-phénylsydnone **11a** (100 mg ; 0,617 mmol) et 4-allyl-2-méthoxyphénol (100 mg ; 0,61 mmol) sont ajoutés dans du xylène (3 ml) et le mélange est porté à une température de 180°C pendant 24h. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par Chromatographie sur gel de silice (hexane/ acétate d'éthyle (90/10)).

Aspect : solide jaune

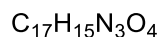
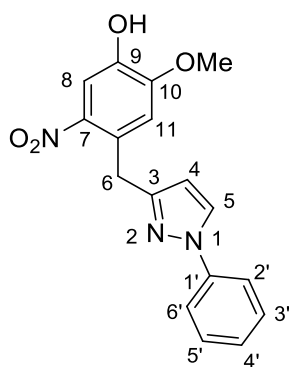
PF : 150-152 °C

Rdt : 35%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 9,83 (s, 1H, OH) ; 7,57-7,73 (m, 8H, Ar) ; 7,04 (d, J= 8,4Hz, H₅) ; 6,88 (d, J= 7,8Hz, H₄) ; 3,97 (s, 3H, CH₃) ; 3,8 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 159,6(C₃) ; 145,3(C₁₀) ; 146,2(C₉) ; 139,51(C_{1'}) ; 133,5(C₇) ; 129,65(C_{3'},C_{5'}) ; 127,26(C₅) ; 126,65(C_{4'}) ; 121,23(C₁₂) ; 119,49(C_{2'}, C_{6'}) ; 114,47(C₁₁) ; 111,02(C₈) ; 56,14(CH₃) ; 31,94(C₆).

2-méthoxy-5-nitro-4-((1-phényl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)phénol (**15**)



MM = 325g/mol

Le produit **15** est préparé en suivant le même mode opératoire utilisé pour le composé **14**.

Aspect : huile marron

Rdt : 10%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 9,83 (s, 1H, OH) ; 7,57-7,73 (m, 7H, Ar) ; 7,1 (d, $J=8,4\text{Hz}$, CH) ; 6,84 (d, $J=7,8\text{Hz}$, CH) ; 3,87 (s, 3H, CH_3) ; 3,6 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 190,9 (C_{10}); 148,9(C_3); 142,6 (C_9, C_7), 139,51 (C_1); 129,65(C_3', C_5') ; 127,26 (C_7, C_5); 126,65 (C_4'); 121,23 (C_{11}); 119,49 (C_2', C_6'); 114,47 (C_8) ; 111,02 (C_4); 56,14 (OCH_3); 31,94 (C_6).

Synthèses des amides

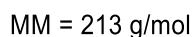
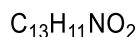
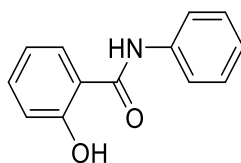
Procédure générale (A) de synthèse des amides à partir d'acide salicylique

Un mélange d'acide salicylique (1g ; 7,28 mmol) et du chlorure de thionyle (6,3 ml), contenu dans un ballon à fond rond de 100 ml, est chauffé à reflux pendant 2 h. Un mélange d'une amine (1,2 éq.) et du dichlorométhane (CH_2Cl_2 : 14 ml) et de la triéthylamine (NEt_3 : 1,2 ml) est ajouté goutte à goutte. Après élimination de l'excès du chlorure de thionyle (SOCl_2) sous pression réduite, le mélange réactionnel est laissé pendant une nuit à température ambiante. Le résidu obtenu après évaporation du CH_2Cl_2 est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : CH_2Cl_2 /hexane).

Procédure générale (B) de synthèse des amides à partir d'acide cinnamique

A une suspension de (1 g; 6,75 mmol) de l'acide cinnamique dans du benzène anhydre (20 ml) et de pyridine anhydre (0,5 ml) à 0 ° C, est ajouté lentement du chlorure de thionyle SOCl_2 (2 ml, 13,5 mmol). Le mélange est ensuite agité à 0 ° C pendant 2 h. Après élimination du benzène et du chlorure de thionyle en excès sous pression réduite, 20 ml de benzène et (10,12 mmol) de dérivé d'aniline sont ajoutés. Ensuite, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Après élimination du benzène le mélange est extrait au CH_2Cl_2 et traité avec une solution de thiosulfate de sodium, la phase organique est séparée et séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Le produit brut, obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite, est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : CH_2Cl_2 / Hexane).

2-hydroxy-N-phénylbenzamide (17)



Le composé **15** est préparé selon le mode opératoire de la procédure générale (A) ci-dessus, à partir de 2-hydroxyaniline.

Aspect : solide brun.

PF: 154-156 °C.

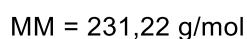
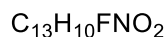
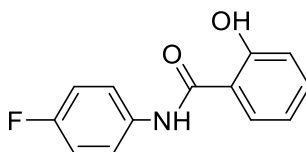
Rdt: 71%

RMN ¹H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,89 (s, 1H) ; 10,39 (s, 1H) ; 6,97-7,97 (m, 9H).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 133,6 (CH) ; 135,9 (C) ; 129,0 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 124,4 (CH) ; 121,6 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 120,0 (C) ; 116,0 (CH).

SM (IC/NH₃) m/z = 213.

2-hydroxy-N-(4-fluorophényl)benzamide (18)



Le composé **16** est aussi préparé selon le mode opératoire de la procédure générale (A), à partir de 4-fluoroaniline.

Aspect: cristal blanc.

PF: 169-171°C.

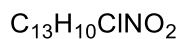
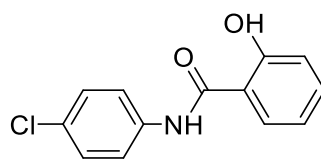
Rdt: 65%.

RMN ^1H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,79 (s, 1H) ; 10,50 (s, 1H) ; 6,87-7,90 (m, 8H).

RMN ^{13}C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 133,6 (CH); 131,5 (C) ; 128,9 (CH) ; 123,2 (2CH) ; 121,5 (CH); 120 (C) ; 116,0 (CH) ; 115,7 (2CH).

SM (IC/ NH_3) m/z = 231.

N-(4-chlorophényl)-2-hydroxybenzamide (19)



MM = 247,68 g/mol

Le composé **17** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 2-méthylaniline (o-toluidine).

Aspect : solide brun.

PF: 184-186°C.

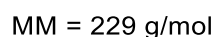
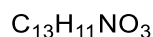
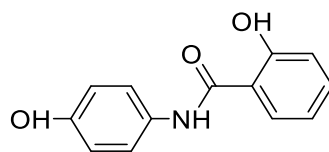
Rdt : 67%

RMN ^1H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,58 (s, 1H) ; 10,13 (s, 1H) ; 6,90-7,67 (m, 8H) ;

RMN ^{13}C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C) ; 159,4 (C) ; 136 (C) ; 133,6(CH) ; 129,9 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,14 (CH) ; 124 (2CH) ; 120 (C) ; 118 (CH).

SM (IC/ NH_3) m/z = 247

2-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)benzamide (20)



Le composé **18** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 4-hydroxyaniline.

Aspect : solide blanc.

PF : 154-156° C.

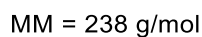
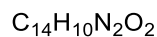
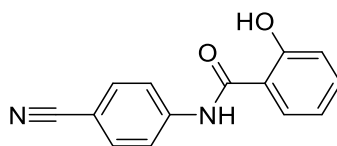
Rdt : 70%

RMN ¹H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,75 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 10,27 (s, 1H) ; 7,78-6,85 (m, 8H).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 167,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 154,1(C) ; 130,1(C) ; 137,2 (CH) ; 131,8 (CH) ; 123,1 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 120,1 (C) ; 118,1 (2CH) ; 118,0 (CH).

SM (IC/NH₃) m/z = 229.

2-hydroxy-N-(4-cyanophényl)benzamide (21)



Le composé **19** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 4-cyanoaniline.

Aspect: solide brun.

PF: 163-165°C.

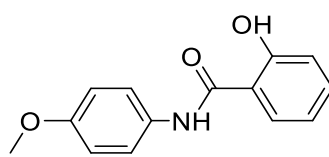
Rdt: 73%

RMN ^1H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,41 (s, 1H) ; 10,70 (s, 1H) ; 6,99-7,97 (m, 8H).

RMN ^{13}C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 140,2 (C) ; 133,6 (CH) ; 132,4 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 122,3 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 119,9 (CN) ; 116,0 (CH) ; 115,8 (C) ; 108,2 (C).

SM (IC/ NH_3) m/z =238.

2-hydroxy-N-(4-méthoxyphényl)benzamide (22)



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

MM: 243,26

Le composé **20** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 4-méthoxylaniline.

Aspect : solide jaune.

PF : 145-151°C.

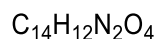
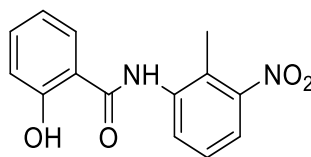
Rdt : 75%

RMN ^1H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,98 (s, 1H) ; 10,27 (s, 1H) ; 7,95-6,15 (m, 8H) ; 5,7 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 156,3 (C) ; 133,6 (CH) ; 128,9 (CH) ; 128,2 (C) ; 122,6 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 120,0 (C) ; 116,0 (CH) ; 114,5 (2CH) ; 55,9 (CH_3).

SM (IC/ NH_3) m/z = 243

2-hydroxy-N-(2-méthyl-3-nitrophényl)benzamide (23)



MM= 272 g/mol

Le composé **21** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 2-méthyl-3-nitroaniline.

Aspect : solide jaune.

PF : 122-124°C.

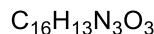
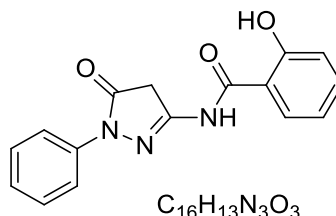
Rdt : 68%

RMN ^1H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,89 (s, 1H) ; 10,50 (s, 1H) ; 5,52 (s, 3H) ; 6,79-8,05 (m, 7H).

RMN ^{13}C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O) ; 159,4 (C) ; 149,3 (C) ; 135,7 (C) ; 133,6 (CH) ; 128,9 (CH) ; 127,6 (CH) ; 126,9 (CH) ; 124,7 (CH) ; 121,5 (CH) ; 120,0 (C) ; 116,6 (CH) ; 116,0 (CH) ; 6,6 (CH₃).

SM (IC/NH₃) m/z = 272.

2-hydroxy-N-(5-oxo-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)benzamide (24)



MM = 295 g/mol

Le composé **22** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 5-amino-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Aspect : solide jaune cristallin

PF : 196-198°C.

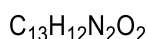
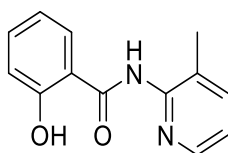
Rdt : 66%

RMN ¹H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,90 (s, 1H) ; 10,62 (s, 1H) ; 6,15 (s, 2H) ; 6,92-8,12 (m, 9H).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 172,8 (C=O) ; 175 (CO) ; 169 (C-OH) ; 159,4 (C=N) ; 140,4 (C) ; 133,6 (CH) ; 129 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 124,4 (CH) ; 121,6 (2CH) ; 121,5 (CH) ; 120 (C) ; 117,0 (CH) ; 39,9 (CH₂).

SM (IC/NH₃) m/z = 295

2-hydroxy-N-(3-méthylpyridin-2-yl)benzamide (25)



MM = 228 g/mol

Le composé **23** est préparé selon le mode opératoire général (A), à partir de 2-méthylaniline (*o*-toluidine).

Aspect : solide jaune.

PF: 136-138°C.

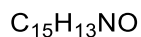
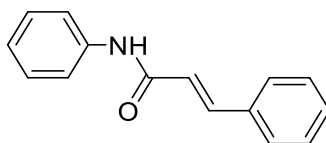
Rdt : 56%

RMN ¹H (DMSO, 300MHz): δ (ppm) 11,89 (s, 1H); 10,50 (s, 1H); 2,41 (s, 3H); 6,86-7,99 (m, 7H).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 164,8 (C=O); 159,4 (C-OH); 154,6 (C); 145,9 (CH); 13,5 (CH); 133,6 (CH); 128,9 (CH); 121,5 (CH); 120 (C); 117,0 (C); 116 (CH); 112,5 (CH); 17,9 (CH₃).

SM (IC/NH₃) m/z = 228.

N-phénylcinnamamide (27)



MM= 223 g/mol

Le composé **25** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de l'aniline.

Aspect : solide blanc

PF: 159-161°C.

Rdt : 94%

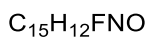
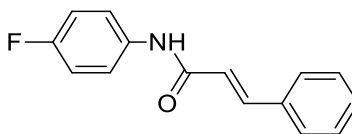
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3035 (NH); 1660 (C=O); 1594 (C=C); 1542 (CN).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,74 (d, 1H, J = 15,4 Hz, CH=CH); 7,61-7,37 (m, 10H, Ph); 6,56 (d, 1H, J = 15,4 Hz, CH=CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 120,9 (CH=); 124,5 (C-Ph); 128,1-129,9 (10CH,Ph); 138,0 (C-N); 142,5 (CH=); 166,4 (C=O).

SM (IC/ NH_3) m/z = 223(M).

N-(4-Fluorophényl)cinnamamide (28)



MM= 241,09 g/mol

Le composé **26** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de 4-Fluoroaniline.

Aspect : solide orange

PF: 140-142°C.

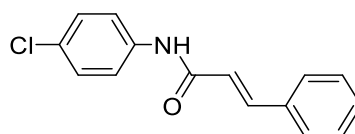
Rdt : 76%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 11,2 (s, NH); 7,78-7,32 (m, 10H, Ar-H et $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}$), 6,79 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 118,8 (CH=); 135,2 (C-Ph); 116 (C-Ph); 128,5-128,7-126,1-128 (7CH, Ph); 162,9 (C-F); 133,2 (C-N); 141,7 (CH=); 165 (C=O).

SM (IC/NH_3) m/z = 241.

N-(4-chlorophényl)cinnamamide (29)



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

MM= 257 g/mol

Le composé **27** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de 4-chloroaniline.

Aspect : solide orange

PF: 140-142°C.

Rdt : 76%

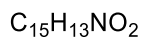
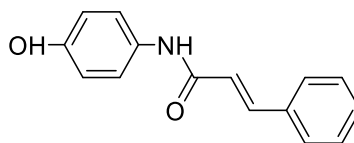
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3050 (NH); 1659 (C=O); 1590 (C=C); 1514 (CN) ; 821 (Ar-Cl).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,62-7,50 (m, 3H, Ar-H et $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}$) ; 7,32-7,12 (m, 7H, Ar-H), 6,60 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 120,4 (CH=); 121,2 (C-Ph); 128,1-128,9-129,1-129,4 (5CH, Ph); 130,2 (C-Cl); 134,4 (C-N); 142,9 (CH=); 163,0 (CO).

SM (IC/NH_3) m/z = 257.

N-(4-hydroxyphényl)cinnamamide (30).



MM= 239 g/mol

Le composé **28** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de 4-hydroxyaniline.

Aspect: solide jaune.

PF: 144-146°C.

Rdt : 72%

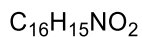
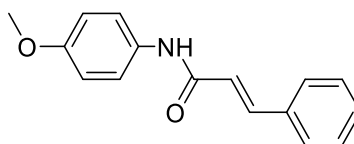
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3232 (OH); 3049 (NH); 1655 (C=O); 1542 (CN); 1502 (C=C); 1154 (Ar-O); 1134 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,90 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH); 7,57-7,19 (m, 9H, Ar-H); 6,54 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 117,1 (CH=); 122,9 (C-Ph); 127,6 (2CH); 128,0 (2CH); 128,6-128,9-129,9 (5CH, Ph); 130,0 (C-C=); 130,8 (C-N); 146,8 (C-OH); 164,0 (C=O).

SM (IC/ NH_3) m/z = 239.

N-(4-méthoxyphényl) cinnamamide (31)



MM= 253g/mol

Le composé **29** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de 4-méthoxyaniline.

Aspect : solide brune

PF : 145-147°C.

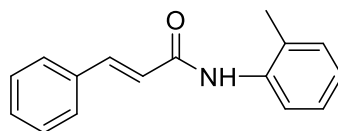
Rdt : 96%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 7,72 (d, 2H, $J = 15,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 7,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz, 2H) ; 7,38 (m, 5H, Ph) ; 6,88 (d, 2H, $J = 8$ Hz, H) ; 6,54 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) : δ (ppm) 55,6 (OCH_3) ; 114,2 (2CH) ; 120,9 ($\text{CH}=\text{}$) ; 122,0 (2CH) ; 128,3-128,9 (5CH, Ph) ; 129,8 (C-N) ; 134,7 (C-C=) ; 141,9 ($\text{CH}=\text{}$) ; 156,5 (C-O) ; 164,3 (C=O).

SM (IC/NH_3) m/z = 253.

N-o-tolylcinnamamide (32)



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

MM = 237 g/mol

Le composé **30** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de 2-méthylaniline.

Aspect : solide brun

PF : 125-127°C.

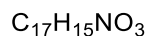
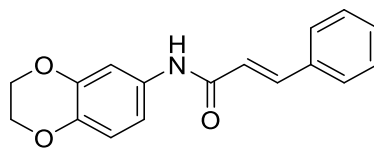
Rdt : 93%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 7,92 (s, 1H, NH) ; 7,70 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 7,50-7,34 (m, 5H, Ph) ; 7,20 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, CHAr) ; 7,10 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, CHAr) ; 6,60 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 2,30 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) : δ (ppm) 17,9 (CH_3) ; 120,9 ($\text{CH}=\text{}$) ; 123,4-124,5-126,8 (4 CH_{Ph}) ; 128-128,8-129 (5 CH_{Ph}) ; 130 (C- CH_3) ; 130,6 (C-N) ; 134,6 (C-C=) ; 142,3 ($\text{CH}=\text{}$) ; 164 (C=O).

SM (IC/NH_3) m/z = 237

N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-yl)cinnamamide (33)



MM = 281 g/mol

Le composé **31** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir du composé 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amine.

Aspect : solide brun.

PF: 200-202°C.

Rdt : 80%.

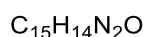
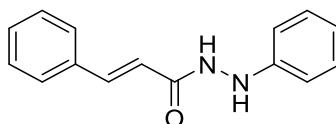
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3044 (NH); 1654 (C=O); 1548 (CN); 1500 (C=C); 1217(Ar-O); 1066(C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,72 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH); 7,50 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H); 7,38-7,35 (m, 6H, Ph, NH); 7,00 (s, 1H, H); 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H); 6,52 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH); 4,24 (m, 4H, CH_2O).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 64,3 (CH_2 ($\times 2$), C-2, C-3) 105,5 (CH, C); 113,8 (CH, C); 115,2 (CH, C) 118,9 (CH=); 128,0 (CH, Ph); 126,4 (2CH, Ph); 128,1 (C-N); 128,7 (2CH, Ph); 135,2 (C-CH=); 142,3 (C-O); 144,0 (CH=); 146,9 (C-O); 166,7 (C=O).

SM (IC/ NH_3).m/z = 281.

N'-phénylcinnamohydrazide (34)



MM = 283 g/mol

Le composé **32** est préparé selon le mode opératoire général (B), à partir de phénylhydrazine.

Aspect: Solide orange

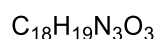
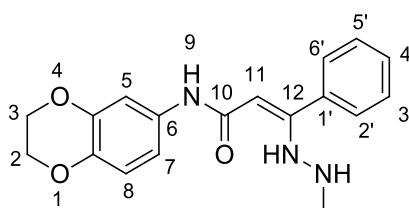
PF: 68-70 °C

Rdt: 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,92-7,9 (m, 1H, NH) ; 7,88-7,86 (m, 1H, NH) ; 7,50-7,2 (m, 5H, Ph, CH=CH) ; 6,80 (d, 2H, J = 7,8 Hz, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 120,9 (CH=); 123,4-124,5-126,8 (5CH_{Ph}); 128,0-128,8-129,0 (5CH_{Ph}); 149,0 (C-NH); 134,6 (C-C=); 142,3 (CH=); 164,0 (C=O).

(Z)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-(2-méthylhydrazinyl)-3-phényl acrylamide (35)



MM = 325.37 g/mol

N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-yl)cinnamamide **31** (100mg ; 0,3559 mmol) est dissous dans du DMSO (10ml), puis le méthylhydrazine (16,395mg ; 0,3559 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé à température de 150 °C pendant 24h, puis on ajoute une quantité catalytique de BF₃, le mélange est réchauffé à 100°C pendant 5 jours. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec de l'eau (10ml), puis extrait par l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant : hexane/AcOEt (1/9)).

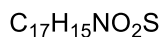
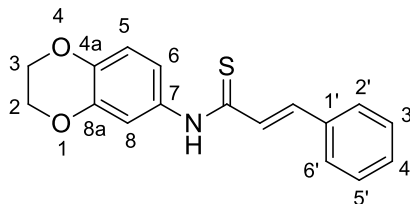
Aspect : visqueux jaune-marron

Rdt : 49%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,6 (s, 1H, NH) ; 7,72 (d, 1H, J = 16 Hz, H₇) ; 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H₈) ; 7,38-7,35 (m, 5H, Ph,) ; 7,00 (s, 1H, H₅) ; 6,81 (s, 1H, H₁₁) ; 4,24 (m, 4H, CH₂O) ; 5-4,8 (m, 2H, NH) ; 2,6 (s, 3H, CH₃N).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 64,3 (CH₂ (×2), C₂, C₃); 105,5 (CH, C₅); 113,8 (CH, C₇); 115,2 (CH, C₈); 128,0 (C_{4'}); 128,1 (C₆); 128,7 (4CH, Ph); 135,2 (C_{1'}); 142,3 (C_{4a}); 144,0 (CH=); 146,9 (C_{8a}); 166,7 (C=O); 161,6 (C-N); 40,2 (CH₃) .

(E)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-3-phénylprop-2-énéthioamide (36)



MM= 297 g/mol

N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-yl)cinnamamide **31** (80 mg; 0,2847 mmol) est dissout dans CH_2Cl_2 (14 ml), puis on ajoute le pentasulfure de phosphore (75,92 mg ; 0,3416 mmol). Le mélange est porté sous agitation pendant 3jours à T.A.. Le mélange réactionnel est repris avec de l'eau (10 ml), puis extrait par CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée (Na_2SO_4). Le solvant est évaporé sous pression réduite.

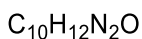
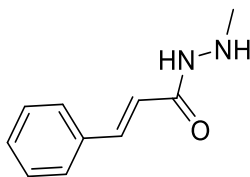
Aspect : visqueux marron-foncé

Rdt : 70%

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7,72 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH) ; 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_5) ; 7,38-7,35 (m, 6H, Ph, NH) ; 7,00 (s, 1H, H_8) ; 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_6) ; 6,52 (d, 1H, J = 16 Hz, CH=CH) ; 4,24 (m, 4H, CH_2O).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 64,3 (C_2 , C_3); 105,5 (C_8); 113,8 (C_5); 115,2 (C_6); 118,9 (CH=); 128,0 ($C_{4'}$); 126,4 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 128,1 (C_7); 128,7 ($C_{3'}$, $C_{5'}$); 135,2 ($C_{1'}$); 142,3 (C_{4a}); 144,0 (CH=); 146,9 (C_{8a}); 167,7 (C=S).

N-méthylcinnamohydrazide (37)



$$\text{MM} = 176.09\text{g/mol}$$

N'-phenylcinnamohydrazide **32** (100 mg; 0,4201 mmol) est dissous dans du DMSO (10 ml), puis on ajoute l'hydrazine (19,33 mg ; 0,4201 mmol). Le mélange est chauffé à température de 120 °C pendant 24 h. Ensuite le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec de l'eau (10 ml), puis extrait par de l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant : hexane/AcOEt (1/9)).

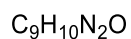
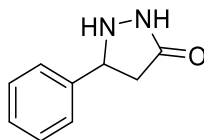
Aspect: Huile marron.

Rdt: 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,92-7,9 (m, 1H, NH); 7,50-7,2 (m, 5H, Ph, CH=CH); 6,80 (d, 2H, J = 7,8 Hz, CH=CH); 2,6 (s, 3H, CH₃); 2,8 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 120,9 (CH=); 128,0-128,8-129,0 (5CH_{Ph}); 41,0 (CH₃); 134,6 (C-C=); 142,3 (CH=); 169,0 (C=O).

5-phénylpyrazolidin-3-one (38)



$$\text{MM} = 162.08\text{g/mol}$$

N-phénylcinnamide **25** (100 mg; 0,4201 mmol) et l'hydrazine (19,33 mg ; 0,4201 mmol), sont ajoutés dans l'EtOH (10 ml). Le mélange réactionnel est mis sous irradiation par micro-ondes pendant 20 min. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite, puis le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : 9/1 ; hexane / acétate d'éthyle).

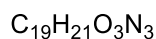
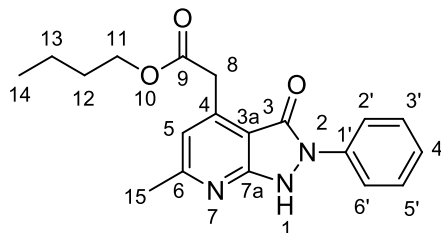
Aspect: Solide jaune

Rdt: 60%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,38-7,15 (m, 5H, Ph); 6,7 (s, 1H, NH); 4,25-4,15 (m, 1H, CH); 3,6-3,2 (m, 1H, NH); 3-2,8 (m, 1H, CH_2); 2,4-2,28 (m, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 128 (2CH, Ph); 126,5(3CHPh); 143,5(CPh) 40 (CH); 29 (CH_2); 166,7 (C=O).

2-(6-méthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-acétate de butyle (41)



MM = 339.40 g/mol

360 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 30 ml du *n*-butanol puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant trois jours. Le butanol est éliminé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés **39** et **40**.

Aspect: solide orange

PF: 114-116 °C

Rdt: 49%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃) ; 1,26-1,46 (m, 2H, CH₂) ; 1,46-1,71 (m, 2H, CH₂) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 4,15 (t, 2H, J = 6,6 Hz, OCH₂) ; 4,21 (s, 2H, CH₂) ; 6,75 (s, 1H, H₅) ; 7,18-7,27 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7,43 (t, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}) ; 7,89 (dd, 2H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 0,8 Hz, H_{Ar}).

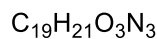
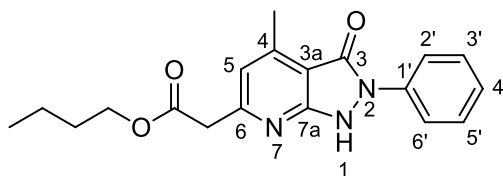
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 13,7 (C₁₄) ; 19,1 (C₁₃) ; 23,1 (C₁₅) ; 30,6 (C₁₂) ; 35,5 (C₁₃) ; 65,3 (C₈) ; 108,9 (C_{3a}) ; 117,1 (C₅) ; 120,0 (C_{2'} et C_{6'}) ; 125,4 (C_{4'}) ; 129,0 (C_{3'} et C_{5'}) ; 137,5 (C_{1'}) ; 146,4 (C₄) ; 155,2 (C₆) ; 159,0 (C_{7a}) ; 159,7 (C₃) ; 169,8 (OC=O).

Analyse élémentaire: Calculé (%) C : 67,24 ; H : 6,24 ; N : 12,38 ; Trouvé C : 67,18 ; H : 6,28 ; N : 12,40

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 1670; 1740 (CO).

SM (IS): m/z = 340 [M+1].

2-(4-Méthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-acétate de butyl (42)



MM = 339.40 g/mol

Le composé **40** est obtenu dans les mêmes conditions que le composé **39** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect: Solide orange

PF: 128-130 °C

Rdt: 36%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 0,89 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ; 1,22-1,41 (m, 2H, CH_2) ; 1,48-1,63 (m, 2H, CH_2) ; 2,74 (s, 3H, CH_3) ; 3,63 (s, 2H, CH_2) ; 4,06 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2) ; 6,86 (s, 1H, H_5) ; 7,18-7,27 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7,45 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}) ; 7,86 (dd, 2H, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, H_{Ar}).

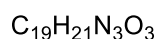
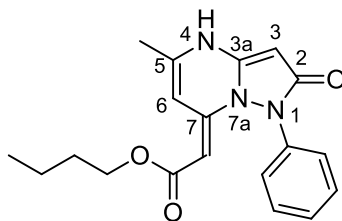
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 13,7 (CH_2) ; 17,3 (CH_3) ; 19,0 (CH_3) ; 30,4 (CH_2) ; 43,0 (CH_2) ; 65,2 (OCH_2) ; 109,5 ($\text{C}_{3\text{a}}$) ; 119,5 (C_5) ; 119,7 (C_2, C_6) ; 125,3 (C_4) ; 129,0 (C_3, C_5) ; 137,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 150,9 (C_4) ; 156,8 (C_6) ; 157,0 ($\text{C}_{7\text{a}}$) ; 159,6 (C_3) ; 169,5 (OCO).

Analyse élémentaire: Calculée **C** : 67,24 ; **H** : 6,24 ; **N** : 12,38 ; Trouvée **C** : 67,34 ; **H** : 6,20 ; **N** : 12,44

IR (KBr): ν (cm^{-1}) 1620; 1730 (CO).

SM (EI) : m/z = 340 [$\text{M}+1$].

2-(5-méthyl-2-oxo-1-phényl-1,2-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-ylidène)-acétate de butyl (43)



MM = 339.40 g/mol

720 mg (5,71 mmol ; 2 éq.) de 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 30 ml du *n*-butanol, puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) de 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours.

Après élimination du *n*-BuOH sous pression réduite, le résidu réactionnel est recristallisé dans le méthanol. Le composé **39** est obtenu par filtration.

Aspect: Solide blanc

PF: 238-240 °C

Rdt: 30%

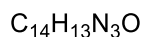
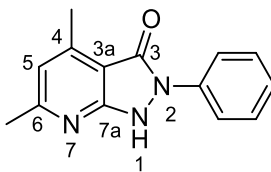
RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 0,80 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃) ; 1,11-1,25 (m, 2H, CH₂) ; 1,36-1,52 (m, 2H, CH₂) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 4,20 (t, 2H, J = 6,9 Hz, OCH₂) ; 4,24 (s, 1H, CH) ; 4,83 (s, 1H, CH) ; 6,98 (s, 1H, H₆) ; 7,13 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H_{Ar}) ; 7,27 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, H_{Ar}) ; 7,42 (dd, 2H, J = 7,5 Hz, H_{Ar}) ; 11,7 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 13,9 (CH₃); 19,9 (CH₂); 19,9 (CH₃); 30,7 (CH₂); 62,5 (OCH₂); 72,8; 85,7; 96,4 (CH); 122,6 (2CH_{Ar}); 126,7 (CH_{Ar}); 129,2 (2CH_{Ar}); 138,1 (C_{Ar}); 141,1 (C₅); 143,5 (C₇); 151,7 (C_{3a}); 166,6 (C₂); 169,9 (OCO).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 1590; 1723 (CO).

SM (IS): m/z = 340 [M+1].

4,6-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridin-3-one (45)



MM = 239.28 g/mol

Le composé **43** est obtenu dans les mêmes conditions opératoires décrites pour le composé **39**, en présence de l'APTS.

Aspect: Solide orange

PF: 198-200 °C

Rdt: 42%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,72 (s, 3H, CH_3); 6,62 (s, 1H, H_5); 7,18-7,26 (m, 1H, H_{Ar}); 7,40 (dd, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}); 7,91 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}).

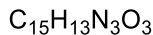
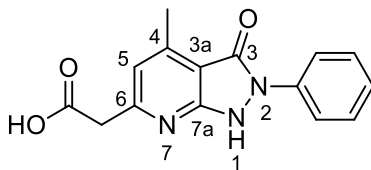
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 17,4 (CH_3); 23,0 (CH_3); 109,5 (C_{3a}); 117,3 (C_5); 120,2 (2CH_{Ar}); 125,5 (CH_{Ar}); 129,2 (2CH_{Ar}); 138,1 (C_{Ar}); 152,4 (C_4); 155,3 (C_6); 158,7 (C_{7a}); 160,2 (C_3).

Analyse élémentaire: Calculée (%) **C** : 70,28; **H** : 5,48; **N** : 17,56 Trouvée (%) **C** : 70,36; **H** : 5,44; **N** : 17,50.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) 1720 (CO); 3040 (NH).

SM (IS): m/z = 240 [$\text{M}+1$].

Acide 2-(4-diméthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl) acétique (46)


$$MM = 283.29 \text{ g/mol}$$

600 mg (4,76 mmol; 1,5 éq.) du 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 20 ml de l'acide acétique puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés par petites proportions sous agitation. Le mélange est porté à reflux pendant 30 heures. Les 75% de l'acide acétique sont évaporés sous pression réduite puis 75 ml d'eau chaude sont ajoutés. Le précipité ainsi filtré est lavé avec un mélange du MeOH et Et₂O (2/8) puis purifié par chromatographie sur gel de silice.

Aspect : Solide blanc-jaune

PF : 174-176 °C

Rdt : 26%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 2,24 (s, 3H, CH_3); 4,06 (s, 2H, CH_2); 7,13-7,21 (m, 1H, H_{Ar}); 7,33 (s, 1H, H_5); 7,37 (m, 2H, H_{Ar}); 7,80 (dd, 2H, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, H_{Ar}); 9,38 (s, 1H, OH); 13,90 (s, 1H, NH).

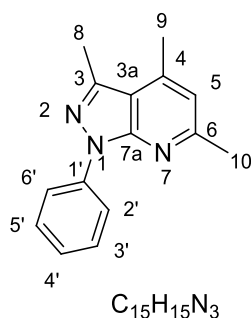
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ (ppm) 25,0 (CH_3); 42,5 (CH_2); 111,6 ($\text{C}_{3\text{a}}$); 120,0 (2CH_{Ar}); 122,6 (C_5); 126,2 (CH_{Ar}); 130,8 (2CH_{Ar}); 141,3 (C_{Ar}); 151,6 (C_4); 155,2 (C_6); 157,1 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 160,1 (C_3); 178,2 (OCO).

Analyse élémentaire: Calculée (%) **C** : 63.60; **H** : 4.63; **N** : 14.83 ; Trouvée (%) **C** : 63,66; **H** : 4,61; **N** : 12,79

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 1690 (CO); 3040 (NH).

SM (IS): $m/z = 284$ [M+1].

3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (48).



MM = 237g/mol

Le 5-amino-3-méthyl-1-phenylpyrazole **45** (200 mg, 1,15 mmol) et le 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **38** (291 mg, 2,31 mmol) sont dissous dans différents alcools, puis une quantité catalytique de l'acide *p*-toluène sulfonique est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux et sous agitation pendant 42 h. Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: AcOEt/Hexane ; 0,2/9,8) conduire aux composés **46** et d'autres produits selon le solvant utilisé (**47a-c**).

Aspect : Cristaux blancs

Rdt : 98%

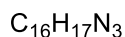
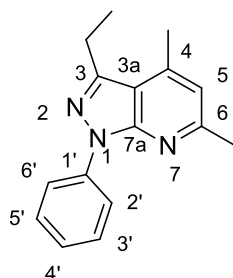
PF : 129-131 °C,

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm) 8,27 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$); 7,48 (dd, $J = 9,0; 6,0$ Hz, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$); 7,24 (d, 6,0 Hz, 1H, $H_{4'}$); 6,80 (s, 1H, H_5); 2,72 (s, 3H, CH_3); 2,66 (s, 3H, CH_3); 2,64 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm) 158,8(C_6); 151,3(C_{7a}); 142,6(C_4); 142,4(C_3); 139,8($C_{1'}$); 128,9($C_{3'}$, $C_{5'}$); 125,2($C_{4'}$); 120,9(C_5); 118,6($C_{2'}$, $C_{6'}$); 114,6(C_{3a}); 24,8(C_{10}); 18,9 (C_9); 15,3(C_8).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{15}H_{16}N_3$ Calculée: 238,1266; Trouvée: 238,1263.

4,6-diméthyl-1-phényl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (49a)



MM = 251g/mol

Ce composé **47a** est obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui de la préparation du 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **46**, en utilisant l'EtOH comme solvant.

Aspect: Cristaux blancs

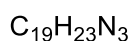
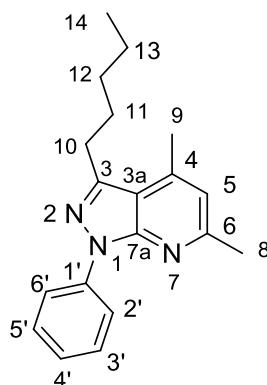
PF: 90-92 °C

Rdt : 3%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,27 (d, J = 9 Hz, 2H, H_{2'},H_{6'}); 7,48 (dd, J = 9,0; 6,0 Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}); 7,24 (d, 6,0 Hz, 1H, H_{4'}); 6,80 (s, 1H, H₅); 3,96 (s, 2H, CH₂) ; 3,75 (s, 3H, CH₃); 2,72 (s, 3H, CH₃); 2,68 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 171,1 (C₆); 154,15 (C₃); 150,99 (C_{7a}); 143,34 (C₄); 142,52 (C_{1'}); 139,67 (C_{4'}); 128,86 (C_{3'}, C_{5'}); 118,58(C_{2'}, C_{6'}); 115,49(C_{3a}); 52,17 (CH₃); 44,06 (CH₂); 19,09 (CH₃);15,35(CH₃).

3-butyl-4,6-diméthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (49c)



MM: 293 g/mol

Ce composé **47c** est obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui de la préparation du 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine **46**, en utilisant le *n*-butanol comme solvant.

Aspect: Solide jaune clair

PF: 118-120 °C

Rdt:7%

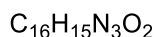
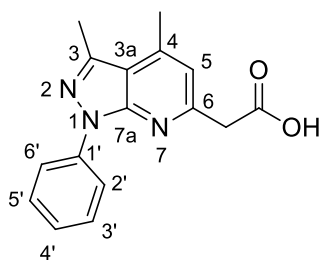
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,28 (d, J=9 Hz, 2H, H-2', H-6') ; 7,48 (dd, J₁=6 Hz, J₂=9 Hz, 2H, H-3', H-5') ; 7,24 (d, J=6 Hz, 1H, H-4') ; 6,80 (s, 1H, H-5) ; 2,94 (t, 2H, CH₂-Ar) ; 2,72 (s, 3H, CH₃ (C-4)) ; 2,64 (s, 3H, CH₃ (C-6)) ; 1,76 (m, 4H, CH₂) ; 1,26 (m, 2H, CH₂) ; 1,06 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 158,7 (C-6); 152,0 (C-4a); 147,3 (C-7a); 141,9 (C-3); 139,8 (C-1'); 128,9 (2CH-Ar, C-3', C-5'); 125,2 (CH-Ar, C-4'); 121,1 – 121,0 (2CH-Ar, C-2', C-6'); 117,5 (CH-Ar, C-5); 113,9 (C-4); 34,5 (CH₂); 29,7 (2CH₂); 24,9 (CH₃); 24,2 (CH₂); 15,4 (CH₃); 13,9 (CH₃).

On HMBC: H-5 interaction avec: C-4, C-6; H-4' interaction avec: C-3', C-5', C-2', C-6'; H-3' et H-5' interaction avec: C-1', C-3', C-5', C-4', C-2', C-6'; H-2' et H-6' interaction avec: C-1', C-4', C-3', C-5'; CH₃ (C-4) interaction avec: C-3, C-4; CH₃ (C-6) interaction avec: C-5, C-6; CH₃ (CH_{2c}) interaction avec: CH₃, CH₂, CH₂.

On HSQC: H-5 interaction avec: C-5; H-4' interaction avec: C-4'; H-3' et H-5' interaction avec: C-2', C-6'; C-2' et C-6' interaction avec: C-3', C-5'.

Acide 2-(3,4-diméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)acétique (50)



MM= 281g/mol

Le 5-amino-3-méthyl-1-phénylpyrazole **45** (200 mg, 1,15 mmol) et le 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **38** (291 mg, 2,31 mmol) sont dissous dans l'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux et sous agitation pendant 42 h. Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: AcOEt/Hexane ; 0,2/9,8) pour conduire aux composés **46** et **48**.

Aspect : Solide orange

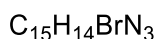
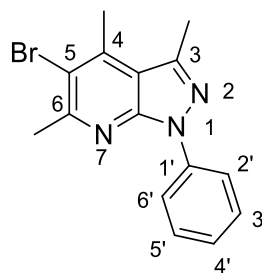
Point de fusion : 112-114 °C

Rdt : 30%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8,27 (s, 1H, OH); 7,52-6,80 (m, 5H, Ph); 5,80 (s, 1H, H_{Ar}); 2,12 (d, 2H, CH); 2,05 (s, 3H, CH₃); 2,00 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 166,7 (CO); 163,3 (C₆), 161,1 (C_{7a}); 123,3 (C₅); 120,0 (C); 100,0 (C-Ph); 87,8(C); 72,8 (CH-Ar); 43,3 (CH₂); 23,3 (CH₃); 20,0 (CH₃ (C₃)).

5-bromo-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo [3,4-b] pyridine (51).



MM = 315 g/mol

Le 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine **46** (500 mg, 2,11 mmol) est dissous dans le THF (13 ml) en présence du N-bromosuccinimide (375,01 mg, 2,11 mmol, 1,0 equiv). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (15 ml) est ajoutée au mélange réactionnel suivi d'une extraction avec le dichlorométhane (3×10 ml). Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, et sont séchées sur le sulfate de magnésium (MgSO₄). Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle ; 2/8).

Aspect : Solide blanc.

PF : 169-171 °C

Rdt : 81%

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3028,78 ; 2940,18 ; 1643,26 ; 1478,76 ; 1239,54 ; 1077,31.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{5'}, H_{3'}) ; 7,48 (dd, J = 8,2 ; 7,4 Hz, 2H, H_{6'}, H_{2'}) ; 7,29 (d, 1H, 7,4 Hz, 1H, H_{4'}) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,73 (s, 3H).

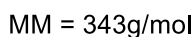
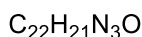
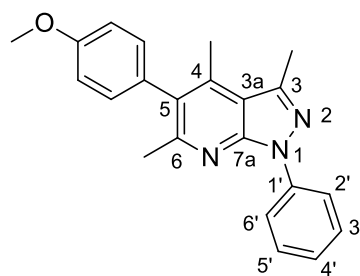
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 157,2 (C₆) ; 149(C_{7a}) ; 142,1 (C₄) ; 141,9 (C₃) ; 139,4(C_{1'}) ; 128,9(C_{5'},C_{3'}) ; 125,5(C_{4'}) ; 120,8(C₅) ; 117,3(C_{2'},C_{6'}) ; 116(C_{3a}) ; 27,2(CH₃) ; 19,6(CH₃) ; 15,7(CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₁₅H₁₅BrN₃ Calculée: 318,0610; Trouvée: 318,0607.

Procédure générale de couplage de Suzuki sur le composé pyrazolo [3,4-b] pyridine **49**.

Le 5-bromo-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine **49** (100 mg; 0,31 mmol) et le dérivé d'acide boronique (1,1 équiv. 0,35 mmol) sont ajoutés dans le mélange de solvants toluène / éthanol (01/02 v/v), en présence du bicarbonate de sodium (1,5 équiv. 0,47 mmol), puis on ajoute le Pd(PPh₃) (0,05 équiv. ; 0,018 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 12 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie flash pour fournir les produits désirés du **52** au **65**.

5- (4-méthoxyphényl) -3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo [3,4-b] pyridine (**52**).



Le composé **50** est obtenu en suivant le mode opératoire général ci-dessus en utilisant l'acide 4-méthoxyphényle boronique (52 mg, 0,35 mmol).

Aspect : Solide blanc.

Rdt : 90%.

PF : 144-146 °C.

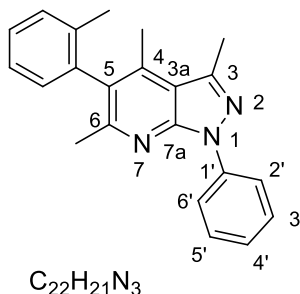
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3024,93 ; 1633,61 ; 1382,94 ; 1205,15 ; 771,84 ; 752,73.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H) ; 7,55 – 7,42 (m, 2H) ; 7,25 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 2H) ; 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,38 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158,8 (C-O) ; 157,9 (C₆) ; 149,9 (C_{7a}) ; 142,7 (C₄) ; 140,6 (C₃) ; 139,8 (C_{1'}) ; 131,2 (C₅) ; 130,9 (C_{3'}, C_{5'}) ; 130,8 (C_{Ar}) ; 128,9 (2C_{Ar}) ; 125,1 (C_{4'}) ; 120,7 (C_{2'}, C_{6'}) ; 114,8 (2C_{Ar}) ; 114,1 (C_{3a}) ; 55,3 (OCH₃) ; 25,3 (C₆CH₃) ; 16,7 (C₄CH₃) ; 15,8 (C₃CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₂₂H₂₂N₃O Calculée: 344,1685; Trouvée: 344,1684.

3,4,6-triméthyl-1-phényl-5-(o-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (53).



MM = 327 g/mol

Le composé **53** est préparé à partir de l'acide 2-tolyle boronique (47 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki ci-dessus.

Aspect : Solide blanc.

Rdt : 89%

PF : 122-124 °C,

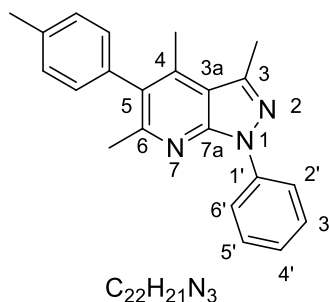
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3051,87 ; 2923,06 ; 1510,95 ; 1238,42 ; 757,10 ; 747,34 ; 672,88 ; 577,64.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,32 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 2H) ; 7,53 – 7,43 (m, 2H) ; 7,34 – 7,26 (m, 3H) ; 7,25 – 7,19 (m, 1H) ; 7,10 – 6,96 (m, 1H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,30 (s, 3H) ; 2,28 (s, 3H) ; 1,98 (s, 3H).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 157,4 (C₆) ; 150,2 (C_{7a}) ; 142,7 (C₄) ; 140,3 (C₃) ; 139,8 (C_{1'}) ; 138,4 (C_{Ar}-CH₃) ; 136,5 (C₅) ; 130,3 (C_{Ar}) ; 130,2 (C_{Ar}) ; 129,8 (C_{3'}, C_{5'}) ; 128,9 (C_{Ar}) ; 127,7 (C_{4'}, C_{Ar}) ; 126,4 (C_{2'}, C_{6'}, C_{Ar}) ; 125,1 (C_{3a}) ; 24,7 (C₆-CH₃) ; 19,6 (CH₃) ; 16,3 (C₄-CH₃) ; 15,7 (C₃-CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₂₂H₂₂N₃ Calculée : 328,1735; Trouvée : 328,1733.

3,4,6-triméthyl-1-phényl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (54).



MM = 327 g/mol

Le composé 52 est préparé à partir de l'acide 4-tolyle (47 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : Solide blanc.

Rdt : 98%

PF : 131-133 °C,

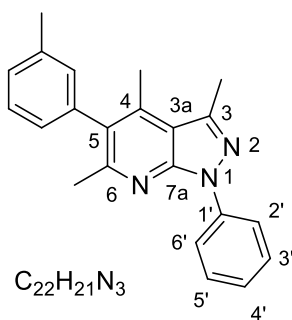
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 2920,63 ; 1493,27 ; 1335,78 ; 1253,14 ; 791,51 ; 739,98 ; 699,76.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 7,32 – 7,18 (m, 4H) ; 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,43 (s, 3H) ; 2,37 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 157,6 (C_6); 150,0 (C_{7a}); 142,7(C_4); 140,4 (C_3); 139,9 ($C_{1'}$); 136,9 (C_5); 136,0 (C_{Ar}); 131,2($C_{Ar}-CH_3$) ; 129,7 ($2C_{Ar}$); 129,4($C_{3'}$, $C_{5'}$); 128,9 ($2C_{Ar}$); 125,1 ($C_{4'}$); 120,8 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 114,8 (C_{3a}); 25,3 (CH_3); 21,3 (CH_3) ; 16,7 (CH_3); 15,7 (CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{22}H_{21}N_3$ Calculé: 328,1735; Trouvé: 328,1731.

3,4,6-triméthyl-1-phényl-5-(*m*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (55).



MM = 327 g/mol

Le composé **53** est préparé à partir de l'acide 3-tolyl-boronique (47 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : Solide blanc.

Rdt : 93%

PF : 125-127 °C,

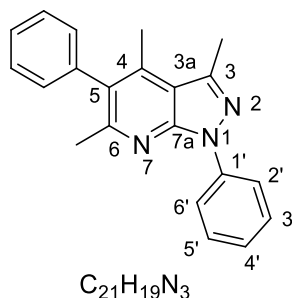
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 2924,88 ; 1493,11 ; 1332,54 ; 1255,65 ; 791,90 ; 742,23 ; 699,50 .

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,33 (dd, J = 8,7 ; 1,1 Hz, 2H) ; 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H) ; 7,31 – 7,16 (m, 2H) ; 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 2H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 157,5 (C₆) ; 150,0 (C_{7a}) ; 142,7 (C₄) ; 140,2 (C₃) ; 139,8 (C_{1'}) ; 139,0 (C_{Ar}-CH₃) ; 138,3 (C_{Ar}) ; 131,3 (C₅) ; 128,9 (C_{3'}, C_{5'}) ; 128,6 (C_{Ar}) ; 128,0 (C_{Ar}) ; 127,9 (C_{Ar}) ; 126,8 (C_{4'}) ; 125,1 (C_{Ar}) ; 120,8 (C_{2'}, C_{6'}) ; 114,7 (C_{3a}) ; 25,3 (CH₃) ; 21,5 (CH₃) ; 16,8 (CH₃) ; 15,8 (CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₂₂H₂₂N₃ Calculée: 328,1735; Trouvée: 328,1730.

3,4,6-triméthyl-1,5-diphényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (**56**).



MM = 313 g/mol

Le composé **54** est préparé à partir de l'acide phénylboronique (42 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki

Aspect : Solide jaune.

Rdt : 95%

PF : 134-136 °C,

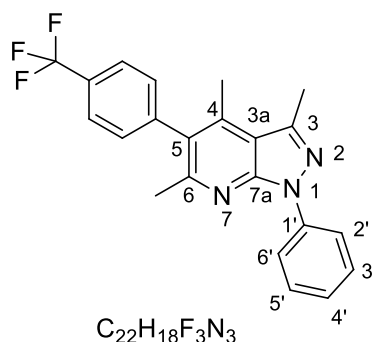
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3050,43 ; 3030,67 ; 2919,91 ; 1602,59 ; 987,35 ; 690,12.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,56 – 7,44 (m, 4H) ; 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H) ; 7,26 (t, J = 7,4 Hz, 1H) ; 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,39 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 157,5 (C₆) ; 150,1 (C_{7a}) ; 142,9 (C₄) ; 140,5 (C₃) ; 139,9 (C_{1'}) ; 139,2 (C_{Ar}) ; 131,4 (C₅) ; 130,1 (2C_{Ar}) ; 129,1 (C_{3'}, C_{5'}) ; 128,9 (C_{Ar}) ; 127,4 (2C_{Ar}) ; 125,3 (C_{4'}) ; 121,0 (C_{2'}, C_{6'}) ; 114,9 (C_{3a}) ; 25,4(CH₃) ; 16,9 (CH₃) ; 15,9(CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₂₁H₂₀N₃ Calculée : 314,1579; Trouvée : 314,1584.

3,4,6-triméthyl-1-phényl-5-(4-(trifluorométhyl)phényl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (57).



MM = 381g/mol

Le composé **55** est préparé à partir de l'acide 4- (trifluorométhyl) phenyl-boronique (66 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect: Solide blanc

Rdt: 83%

PF: 176-178 °C,

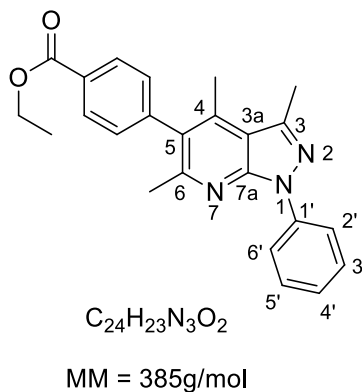
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3036,18 ; 2916,28 ; 1368,79 ; 1322,90 ; 1105,76 ; 1067,27 ; 846,16 ; 771,94 ; 739,55.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,32 (dd, J = 8,7 ; 1,1 Hz, 2H) ; 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,58 – 7,42 (m, 2H) ; 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156,9 (C₆) ; 150,3 (C_{7a}) ; 143,3 (C₄) ; 142,9 (C₃) ; 140,4 (C_{1'}) ; 139,8 (C_{Ar}) ; 130,5 (C₅) ; 129,9 (C_{3'}, C_{5'}) ; 129,9 (q, ²J_{C-C-F} = 32,3 Hz) ; 129,1 (2C_{Ar}) ; 125,9 (q, ³J_{CHAr-F} = 3,7 Hz, 2C_{HA}) ; 125,5 (C_{4'}) ; 123,7 (q, ¹J_{C-F} = 272,2 Hz, CF₃) ; 121,0 (C_{2'}, C_{6'}) ; 114,8 (C_{3a}) ; 25,4 (CH₃) ; 16,9 (CH₃) ; 15,9(CH₃).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{22}H_{19}F_3N_3$ Calculée : 382,1453; Trouvée : 382,1455.

Ethyl-4-(3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)benzoate (58).



Le composé **56** est préparé à partir de l'acide 4-éthoxycarbonylphényl boronique (67 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect: Solide brun.

Rdt: 80%

PF : 149-151 °C,

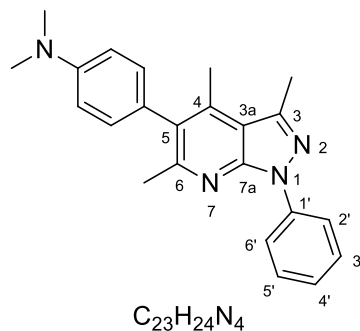
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3010,11 ; 2831,52 ; 1590,39 ; 1317,87.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H) ; 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H) ; 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 2H) ; 7,36 – 7,06 (m, 3H) ; 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,36 (s, 3H) ; 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166,6 (C=O); 156,9 (C_6); 150,2 (C_{7a}); 144,3 (C-CO); 142,9 (C_4); 140,3 (C_3); 139,8 (C_{Ar}); 130,4 ($C_{1'}$); 130,2 (C_5); 130,1(2 C_{Ar}) ; 129,8 (2 C_{Ar}); 129,1 (2 C_{Ar}); 125,4 ($C_{4'}$); 121,0 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 114,8 (C_{3a}); 61,3 (CH_2); 25,4 (CH_3); 16,9 (CH_3); 15,9 (CH_3); 14,5(CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{24}H_{24}N_3O_2$ Calculée : 386,1790 ; Trouvée :386,1788.

N,N-diméthyl-4-(3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)aniline (59).



MM = 356g/mol

Le composé **57** est préparé à partir de l'acide 4- (diméthylamino) phénylboronique (57 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : solide blanc.

Rdt : 85%

PF : 146-148 °C,

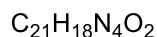
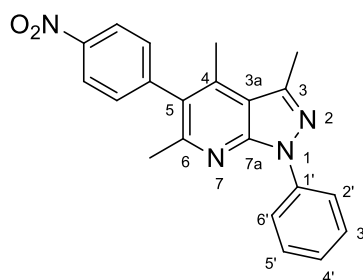
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3047,90 ; 2926,21 ; 1312,51 ; 1115,82 ; 1087,19.

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H) ; 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,25 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) ; 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 3,02 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,40 (s, 3H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 158,5 (C_6) ; 150,0 (C-N) ; 149,7 (C_{7a}) ; 142,9 (C_4) ; 140,9 (C_3) ; 140,0 ($C_{1'}$) ; 131,5 (C_5) ; 130,6 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 129,1 ($2C_{Ar}$) ; 126,8 ($C_{4'}$) ; 125,2 (C_{Ar}) ; 120,9 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 115,0 ($2C_{Ar}$) ; 112,7 (C_{3a}) ; 40,7 ($2CH_3$) ; 25,6 (CH_3) ; 16,9 (CH_3) ; 15,90 (CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{23}H_{25}N_4$ Calculée : 357,2001 ; Trouvée: 357,2007.

3,4,6-triméthyl-5-(4-nitrophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (60).



MM = 358g/mol

Le composé **58** est préparé à partir de l'acide p-nitrophényl boronique (58 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : Solide jaune.

Rdt : 79%

PF : 157-159 °C,

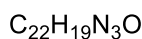
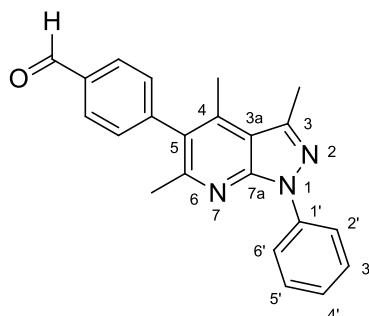
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3027,66 ; 2850,12 ; 1519,07 ; 1337,16 ; 1036,77 ; 1020,35 ; 815,37 ; 698,90.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 8,31 (dd, $J = 8,8$; 1,1 Hz, 2H) ; 7,57 – 7,45 (m, 2H) ; 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) ; 7,34 – 7,20 (m, 1H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 156,4 (C_6) ; 150,3 (C_{7a}) ; 147,5 (C-NO_2) ; 146,7 (C_4) ; 142,9 (C_3) ; 140,3 (C_{Ar}) ; 140,1 ($\text{C}_{1'}$) ; 139,7 (C_5) ; 131,2 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$) ; 129,1 (2C_{Ar}) ; 125,6 ($\text{C}_{4'}$) ; 124,2 (2C_{Ar}) ; 121,0 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$) ; 114,8 (C_{3a}) ; 25,4 (CH_3) ; 16,91 (CH_3) ; 15,9 (CH_3).

SM (IS): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ Calculé : 359,1430 ; Trouvé : 359,1432.

4-(3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl)benzaldéhyde (61).



MM = 341g/mol

Le composé **59** est préparé à partir de l'acide 4-formylphénylboronique (52 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : solide brun

Rdt : 82%

PF : 139-141 °C.

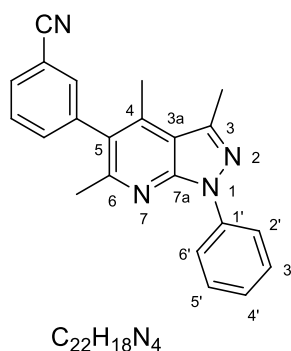
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3047,86 ; 2830,12 ; 1709,19 ; 1342,29 ; 1033,54 ; 12,11.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10,11 (s, 1H) ; 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H) ; 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ; 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ; 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 191,9 (C=O); 156,6 (C_6); 150,3 (C_{7a}); 146,1 (C_4); 142,9 (C_3); 140,2 (C_{Ar}); 139,8 ($C_{1'}$); 135,7 (C-CO); 130,89 (C_5); 130,3 ($2C_{Ar}$); 130,1 ($C_{3'}$, $C_{5'}$); 129,09 ($2C_{Ar}$); 125,5 ($C_{4'}$); 120,97 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 114,8 (C_{3a}); 25,4 (CH_3); 16,9 (CH_3); 15,9(CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{22}H_{20}N_3O$ Calculée : 342,1528 ; Trouvée : 342,1531.

3-(3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl)benzonitrile (62).



MM = 338g/mol

Le composé **60** est préparé à partir de l'acide *m*-cyanophényl boronique (51 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : solide jaune

Rendement : 75%

PF : 151-153 °C.

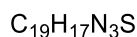
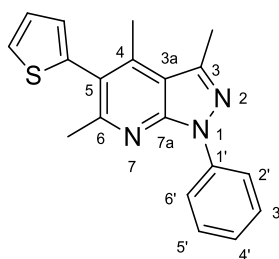
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3027,76 ; 2921,11 ; 2225,34 ; 1463,21 ; 1262,45 ; 1019,66 ; 817,62 ; 764,23 ; 697,81.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ; 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H) ; 7,42 (dd, J = 8,2 ; 7,0 Hz, 4H) ; 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H) ; 2,67 (s, 3H) ; 2,28 (s, 3H) ; 2,26 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 156,8 (C_6) ; 150,27 (C_{7a}) ; 142,9 (C_4) ; 140,8 (C_3) ; 140,6 ($C_{1'}$) ; 139,7 (C_{Ar}) ; 134,68 (C_5) ; 133,6 (C_{Ar}) ; 131,3 (C_{Ar}) ; 129,1 (C_{Ar}) ; 128,9 ($C_{3'}$, $C_{5'}$) ; 125,5 ($C_{4'}$) ; 120,8 ($C_{2'}$, $C_{6'}$) ; 118,7 (C-CN) ; 114,8 (CN) ; 113,3 (C_{3a}) ; 25,4 (CH_3) ; 16,9 (CH_3) ; 15,9 (CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{22}H_{19}N_4$ Calculée : 339,1531; Trouvée : 339,1535.

3,4,6-triméthyl-1-phényl-5-(thiophén-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (63).



MM = 319g/mol

Le composé **63** est préparé à partir de l'acide 2-thiénylboronique (40 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : solide jaune.

Rdt : 74%

PF : 161-163 °C,

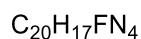
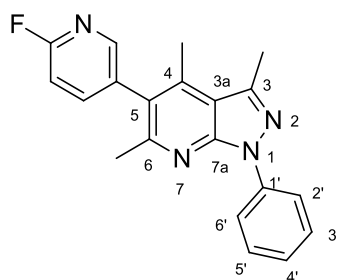
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3033,11 ; 2945,65 ; 1511,45 ; 661,23.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,54 – 7,43 (m, 3H); 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 2,74 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,41 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158,2 (C_6) 150,1 (C_{7a}); 142,8 (C_4); 141,5 (C_3); 139,9 ($C_{1'}$); 138,8 (C-S); 129,3 (C_5); 129,1 ($C_{3'}$, $C_{5'}$); 126,3 (C_{Ar}); 126,1 (C_{Ar}); 125,3 (C_{Ar}); 123,7 ($C_{4'}$); 120,9 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 115,0 (C_{3a}); 25,2 (CH_3); 16,8 (CH_3); 15,9 (CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{19}H_{18}N_3S$ Calculée : 320,1143; Trouvée : 320,1141.

5-(6-fluoropyridin-3-yl)-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (64).



MM = 332g/mol

Le composé **62** est préparé à partir de l'acide 6-fluoro-3-pyridinylboronique (49 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : solide blanc.

Rdt : 71%.

PF : 193-195 °C.

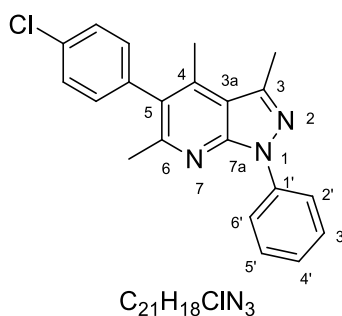
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3093,09 ; 2946,65 ; 1323,38 ; 1121,98 ; 1065,12 ; 842,11 ; 780,83.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H) ; 8,11 (s, 1H) ; 7,68 (dd, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,52 (dd, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,30 (dd, J = 8,1 Hz, 1H) ; 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 164,4 (C₆) ; 157,4 (C_{7a}) ; 150,4 (C₄) ; 148,6 (d, ¹J_{C-F} = 14,5 Hz) ; 142,9 (C₃) ; 142,8 (C-N) ; 141,4 (C_{1'}, C_{Ar}) ; 139,7 (C_{Ar}) ; 132,8 (C₅) ; 129,1 (C_{3'}, C_{5'}) ; 125,6 (C_{4'}) ; 121,0 (C_{2'}, C_{6'}) ; 114,9 (C_{3a}) ; 109,9 (d, ²J_{CHAr-F} = 37,5 Hz) ; 25,5 (CH₃) ; 17,0 (CH₃) ; 15,9 (CH₃).

SM (IS): m/z [M + H]⁺ C₂₀H₁₈FN₄ Calculée : 333,1437; Trouvée : 333,1439.

5-(4-chlorophényl)-3,4,6-triméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (65).



MM = 347g/mol

Le composé **63** est préparé à partir de l'acide 4-chlorophényl- acide (49 mg, 0,35 mmol), (49 mg, 0,35 mmol), selon le mode opératoire général du couplage Suzuki.

Aspect : Solide jaune.

PF= 147-149 °C.

Rdt : 91%.

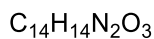
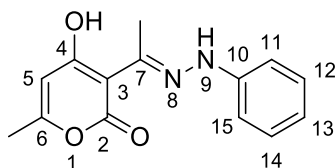
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3018,90 ; 2922,23 ; 1610,11 ; 1522,76 ; 1349,32 ; 1227,98 ; 1201,19 ; 763,42 ; 681,59.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H) ; 7,51 (dd, J = 9,0 ; 8,1 Hz, 4H) ; 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H) ; 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H) ; 2,77 (s, 3H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 157,3 (C_6); 149,9 (C_{7a}); 142,9 (C_4); 140,6 (C_3); 139,8 ($C_{1'}$); 137,7 (C-Cl); 133,6 (C_{Ar}); 131,4 (C_5); 130,1($C_{3'}$, $C_{5'}$); 129,2 ($2C_{Ar}$) ; 129,1 ($2C_{Ar}$); 125,4 ($C_{4'}$); 121,0 ($C_{2'}$, $C_{6'}$); 114,9 (C_{3a}); 25,4 (CH_3); 16,9 (CH_3); 15,9 (CH_3).

SM (IS): m/z $[M + H]^+$ $C_{21}H_{19}ClN_3$ Calculée : 348,1189; Trouvée : 348,1193.

(E)-4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-(2-phénylhydrazono)éthyl)-2H-pyran-2-one (66)



MM = 258 g/mol

L'acide déhydroacétique (17.9 mmol, 3g) est dissout dans l'éthanol (20ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 10 min, Après dissolution totale de l'acide déhydroacétique, le Phenylhydrazine (17.8 mmol, 1.92 g, 1.75 ml) est ajouté goutte à goutte, sous agitation. Après refroidissement, le précipité obtenu, est filtré puis lavé avec de l'EtOH.

Aspect : Solide jaunâtre

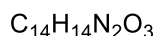
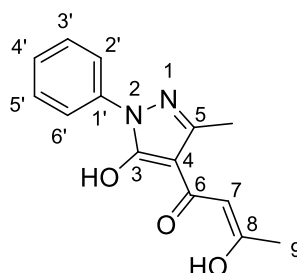
PF: 207-208°C

Rdt: 85%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,35 (s, 1H); 7,8-7,34 (m, 5H, Ar); 6,43(s, 1H, H₅); 5,78 (s, NH); 2,71 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 181(C₄); 169,5(C₆); 163,66(C₂); 163,6(C₇); 145(C₁₀); 130(C₁₂,C₁₄); 122,5(C₁₃); 113,8(C₁₁,C₁₅); 106(C₅), 96,63(C₃); 20,34(CH₃C₆); 16,44(CH₃C₇).

1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione (67)



MM = 258 g/mol

Le composé **64** (2.88 g, 0.01 mol) est dissout dans l'acide acétique (15 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 45min. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée puis extrait avec du dichlorométhane. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Aspect : solide jaune

PF : 98-100°C

Rdt : 74%.

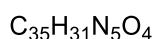
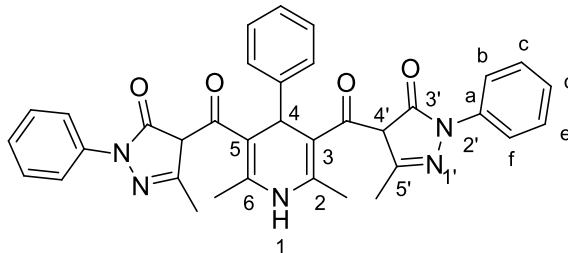
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6,6 (s, 1H); 7,7-7,2 (m, 5H, Ar); 3,89 (s, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 187,1 (C=O); 184 (C₈); 150,58 (C₃); 136,49 (C₅); 136,33 (C_{1'}); 129,53 (C_{3'}, C_{5'}); 126,49 (C_{4'}); 121,13 (C_{2'}, C_{6'}); 100,7 (C₄); 97,45 (C₇); 30,62 (C₉); 24,26 (CH₃C₅).

Procédure générale de synthèse des dihydropyridines du 66 au 68

Le composé **65** (1,25 mmol ; 0,322 g) est dissout dans le méthanol (10ml), puis on ajoute l'aldéhyde (0,625 mmol) et l'ammoniac (0,125 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle ; 8/2) pour fournir les produits désirés **66**, **67** et **68**.

(2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-diyl)bis((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthanone) (68)



MM = 585,24 g/mol

Le composé **66** est préparé à partir du benzaldéhyde, selon le mode opératoire général de synthèse des dihydropyridines décrit ci-dessus.

Aspect : solide jaune

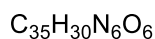
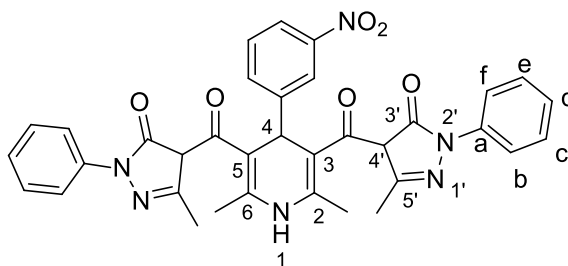
PF : 215-217°C

Rdt : 38%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,70 (s, 1H, NH); 7,65-7,28 (m, 15H, Ar); 6,37 (s, 2H, $\text{H}_{4'}$); 5,74 (s, 1H, H_4); 2,60 (s, 6H, CH_3); 2,14 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 187,1($\text{C}=\text{O}$); 184(C_3); 150,58(C_5); 136,49 (C_2) ; 136,33, 129,55, 129,53, 126,49, 121,13, 121,05 (CPh); 100,7(C_3 , C_5); 97,45(C_4); 30,62(C_4); 23,4(2 CH_3); 18,20(2 CH_3).

4,4'-(2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonyl)bis(5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one) (69)



MM = 630,22 g/mol

Le composé **67** est préparé à partir du benzaldéhyde, selon le mode opératoire général de synthèse des dihydropyridines décrit ci-dessus.

Aspect : solide marron clair

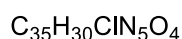
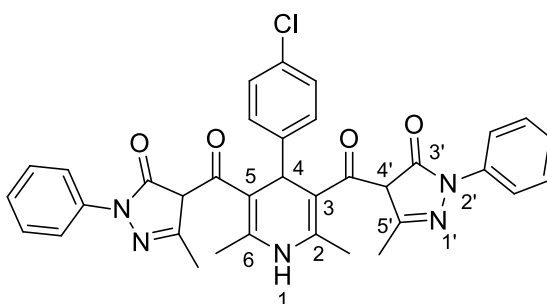
PF : 210-212°C

Rdt : 25%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,12 (s, 1H, NH)); 7,8-7,10 (m, 14H, Ar); 5,9 (s, 2H, H_{4'}); 4,71 (s, 1H, C₄); 2,58 (s, 6H, 2CH₃); 2,47 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 180,20 (C=O); 168,9 (C_{3'}); 149,27 (C_{5'}); 145,44 (C-NO₂, C₆, C₂); 134,68, 129,33-120 (CPh); 101,93 (C₃,C₅) 85,14 (C_{4'}); 40,59 (C₄) ; 20,98 (2CH₃) ; 19,74 (2CH₃).

4,4'-(4-(4-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonyl)bis(5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one) (70)



MM = 619,20 g/mol

Le composé **68** est préparé à partir du benzaldéhyde, selon le mode opératoire général de synthèse des dihydropyridines décrit ci-dessus

Aspect : solide marron

PF : 215-217°C

Rdt : 25%.

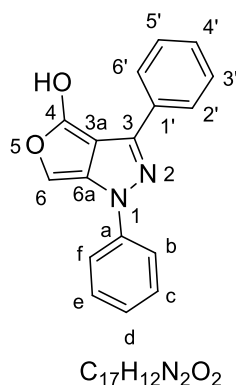
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,79 (s, 1H); 7,94-7,20 (m, 14H, Ar); 5,84 (s, 2H, CH-CO); 5,25 (s, CH-C=C); 2,49 (s, 6H); 2,47 (s, 6H).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) 222,31(C=O); 139(C_{3'}); 138,22(C_{5'}); 138,2(C₂,C₆) ; 132,77-121(CAr); 117,74(C₃,C₅); 55,62(2C_{4'}); 39,44(C₄); 24,25(2CH₃); 23,77(2CH₃).

Procédure générale pour les réactions multicomposants avec le furan-2,4-dione ou furan-2,5-dione (73 - 88)

L'acide tétronique ou l'anhydride maléique (2,1 mmol) et le phénylhydrazine (12 mmol, 216 mg), sont ajoutés dans l'EtOH (10 ml). Le mélange est porté sous agitation pendant 30 min, puis on ajoute l'aldéhyde (1mmol) et l'acétate d'ammonium (4 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6h. Après le refroidissement du mélange on ajoute 10ml d'eau. Le précipité obtenu, est filtré puis lavé avec de l'eau glacée, suivi d'une purification sur gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle ; 8/2) pour fournir les produits désirés **69** à **82**.

1,3-diphényl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (73)



MM = 276,09g/mol

Le composé **69** est préparé à partir du benzaldéhyde et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige.

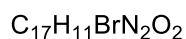
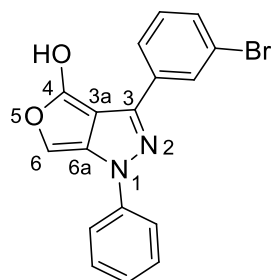
PF : 104-106°C

Rdt : 84%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,86(s, OH) ; 7,99(s, H) ; 7,84-6,69 (m-10H)

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 190,5 (C_4); 160 (C_3); 144,96 (C_6); 137,4 ($C_{1'}$); 132,02 (C_a); 129,51 ($C_{3'}$, $C_{5'}$); 129,26 (C_c , C_e); 128,14 ($C_{4'}$); 127,56 ($C_{2'}$, $C_{6'}$, C_d , C_{6a}) ; 119,79 (C_b , C_f); 112,64 (C_{3a}).

3-(4-bromophényl)-1-phényl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (74)



MM = 354 g/mol

Le composé **70** est préparé à partir du 3-bromobenzaldéhyde et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige

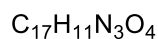
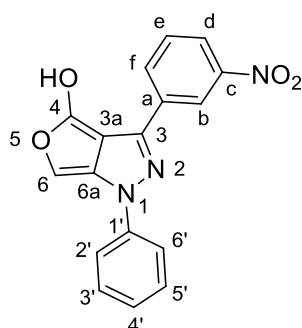
PF : 148-150°C

Rdt : 50%.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,46 (s, OH) ; 7,79 (s, H) ; 7,78 (s, H) ; 7,59 (d, J= 7,8 Hz, H) ; 7,43 (d, J=7,8 Hz, H) ; 7,31 (t, J=7,8 Hz, H) ; 7,21 (t, J=7,2 Hz, H) ; 7,05 (d, J= 7,5 Hz, H) ; 6,75 (t, J= 7,2 Hz, H).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO): δ (ppm) 134,99 (C_6) ; 131,28 (C_4) ; 130,78 (C_3) ; 129,65(4C_{Ar}) ; 128,07(2C_{Ar}) ; 125,05(2C_{Ar} , C_{3a}) ; 119,67(C_{6a}) ; 112,61(4C_{Ar}).

3-(3-nitrophényl)-1-phényl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (75)



MM = 321,07 g/mol

Le composé **71** est préparé à partir du 3-nitrobenzaldéhyde et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants

Aspect : solide marron

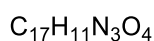
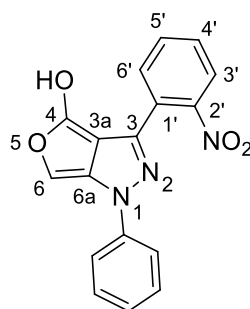
PF : 91-93°C

Rdt : 73%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,8 (s, OH) ; 8,2 (s, H_b); 7,93 (s, H₆); 7,8-7,46 (m, 3H, H_{Ar}); 7,23(t, J= 6,9 Hz, H₂·et H₆); 7,06 (d, J= 7.1, H₅·et H₃); 6,82 (t, J= 7 Hz, H₄).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 147,2 (C_c); 144,93 (C₃,C₆); 133,59 (C₄); 131,11 (C_{1'}) ; 130,24 (C_a, C_f); 129,73 (C_{3'}, C_{5'}, C_b); 128,67 (C_{4'}); 127,49 (C_{6a}) ; 124,95 (C_{2'},C_{6'}); 120,33 (C_e, C_d); 112,85 (C_{3a}).

3-(2-nitrophényl)-1-phényl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (76)



MM = 321,07 g/mol

Le composé **72** est préparé à partir du 2-nitrobenzaldéhyde et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposant.

Aspect : solide rouge

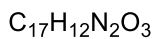
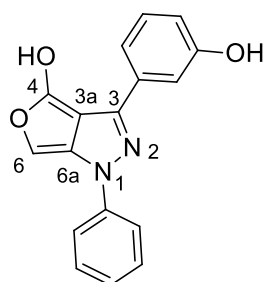
PF : 157-159°C

Rdt : 64%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,84 (s,OH) ; 8,2 (s; H); 8,12 (d, J= 8,1 Hz, H); 7,91 (d, J=8,1 Hz, H); 7,68 (t, J=7,2 Hz, H); 7,46 (t, J=7,5 Hz, H); 7,23(t, J= 6,9 Hz, H); 7,06 (d, J= 7.1, H); 6,82 (t, J= 7 Hz, H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 147,2 ($\text{C}_{2'}$); 144,93 (C_3 , C_6); 133,59 (C_4); 131,11 (C_{Ar} , $\text{C}_{5'}$) ; 130,24 ($\text{C}_{6'}$); 129,73 (2C_{Ar} , $\text{C}_{4'}$); 128,67 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 127,49 ($\text{C}_{1'}$, C_{Ar}); 124,95 ($\text{C}_{3'}$, 2C_{Ar}); 112,85 ($\text{C}_{3\text{a}}$).

3-(3-hydroxyphényl)-1-phényl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (78)



MM = 292,08 g/mol

Le composé **73** est préparé à partir du 3-hydroxy benzaldéhyde, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige

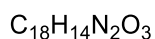
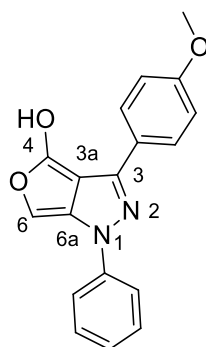
PF : 185-187°C

Rdt : 64%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,84 (s, 2H, OH) ; 7,5-7,17(m, 9H); 6,31 (s, H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 192,79 ($2\text{C}=\text{O}$); 156,57 (C_3); 137,73 (C_6); 130,41 (2C_{Ar}) ; 129,6 (3C_{Ar}); 126,8 ($\text{C}_{6\text{a}}$, C_{Ar}); 123,53 (2C_{Ar}); 122,27 (C_{Ar}); 114,80 (2C_{Ar}); 107,2 ($\text{C}_{3\text{a}}$).

3-(4-méthoxyphényl)-1-phenyl-1H-furo[3,4-c]pyrazol-4-ol (79)



MM = 306,1 g/mol

Le composé **74** est préparé à partir du 4-méthoxybenzaldéhyde et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige

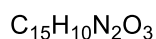
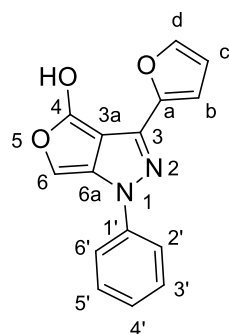
PF : 120-124°C

Rdt : 60%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10,40 (s, OH); 7,79 (s; H); 7,59 (d, J= 7,8 Hz, H); 7,43 (d, J=7,8 Hz, H); 7,21 (t, J=7,2 Hz, H); 7,05 (d, J= 7,5 Hz, H); 6,75 (t, J= 7,2 Hz, H); 3,6 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159,8 (C-OCH₃); 147,2 (C₃); 144,93 (C₄, C₆); 130,78 (C_{Ar}); 129,65 (2C_{Ar}); 128,07 (C_{6a}, 2C_{Ar}); 126,8 (C_{Ar}); 125,05 (3C_{Ar}); 119,67 (2C_{Ar}); 112,61 (C_{3a}); 55,4 (CH₃).

3-(furan-2-yl)-1-phényl-1*H*-furo[3,4-*c*]pyrazol-4-ol (80)



MM = 266,07 g/mol

Le composé **75** est préparé à partir du furfural et furan-2,5-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants

Aspect : solide noir

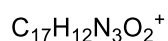
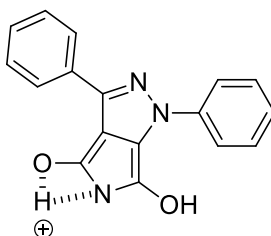
PF : 157-159°C

Rdt : 50%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,78 (s, OH) ; 7,9-7,01 (m, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 157,1(C_a); 145,2 (C_4 , C_6); 144,2 (C_d); 133,7 (C_3); 131,5 ($\text{C}_{1'}$); 129,5 (C_3' , C_5'); 126,7 (C_4'); 124,72 (C_2' , C_6' , C_{6a}); 112,85 (C_b); 107,2 (C_{3a} , C_a).

1,3-diphénylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione (81)



MM = 290,09 g/mol

Le composé **76** est préparé à partir du benzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide marron clair

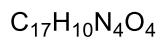
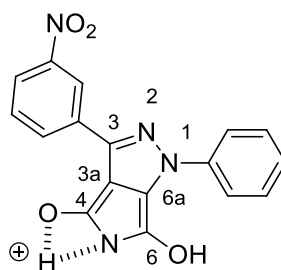
PF : 128-130°C

Rdt : 70%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,29 (s, OH) ; 7,85 -6,7 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) 146,6 (C=N); 138,42 (C_{Ar}); 136,23 (C_{Ar}); 131,98 (C_{Ar}); 130,66 (C_{Ar}); 129,7 (C_{Ar}); 127,86 (CN) ; 122,45 (C_{Ar}); 119,98 (C_{Ar}); 119,89 (C_{Ar}); 113,1.

3-(3-nitrophényl)-1-phénylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1*H*,5*H*)-dione (82)



MM = 334,07 g/mol

Le composé **77** est préparé à partir du 3-nitrobenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide orange

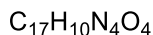
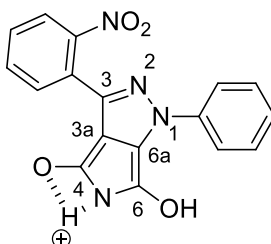
PF : 115-117°C

Rdt : 67%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 10,62 (s, NH) ; 8,39 (s; H); 8,1-8,03(m, 2 H); 7,64(t, J= 7,8 Hz, H); 7,23(t, J= 6,9 Hz, H); 7,06 (d, J= 7.8, H); 6,79 (t, J= 8Hz, H).

RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO): δ (ppm) 148,77 (C-NO₂); 145,16 (C₃); 138,27 (C₄,C₆); 134,29 (2C_{Ar}); 131,98 (C_{Ar}); 130,66 (C_{Ar}); 129,7(2C_{Ar}, C_{6a}); 126,5(C_{Ar}) 122,45 (3C_{Ar}); 119,98 (C_{Ar}); 112,73 (C_{3a}).

3-(2-nitrophényl)-1-phénylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione (83)



MM = 334,07 g/mol

Le composé **78** est préparé à partir du 2-nitrobenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide rouge

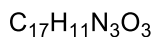
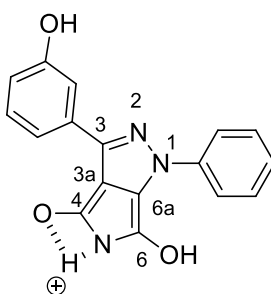
PF : 110-112°C

Rdt : 65%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,07 (s, NH) ; 7,98-6,87(m,9 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 146,97(CNO₂); 143,8 (C₃,C₄,C₆); 133,05(C_{Ar}); 131,65(C_{Ar}); 130,42(C_{Ar}); 129,39 (2C_{Ar}); 128,13 (C_{Ar}); 127,7(C_{Ar},C_{6a}); 124,82(3C_{Ar}); 121,05(C_{Ar}); 113,1(C_{3a}).

3-(3-hydroxyphényl)-1-phénylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione (84)



MM = 334,07 g/mol

Le composé **79** est préparé à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide marron

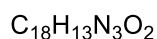
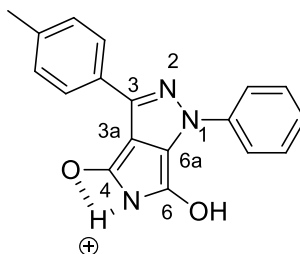
PF : 104-106°C

Rdt : 69%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,97 (s, 2H, OH) ; 7,49 – 6,89 (m, 8H); 6,31 (s, 1H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156,57(C-OH); 144,7 (C₄, C₆, C₃); 137,73 (C_{Ar}); 134,5 (C_{Ar}); 130,41 (3C_{Ar}); 126,8 (C_{6a},C_{Ar}); 123,53 (2C_{Ar}); 122,27 (C_{Ar}); 114,8 (C_{Ar}); 108,5 (C_{3a}).

1-phényl-3-(p-tolyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione (85)



MM = 303,1 g/mol

Le composé **80** est préparé à partir du 4-méthylbenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige

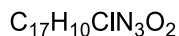
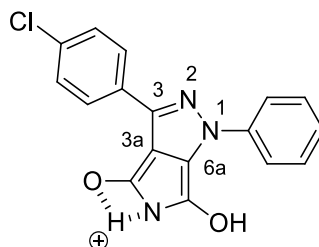
PF : 94-96°C

Rdt : 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,96 (s, OH) ; 7,8 – 6,61 (m,9H); 2,36 (s,3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144,81(C₃); 138,48(C₄,C₆); 137,56(C_{Ar}); 132,56(2C_{Ar}); 129,47(4C_{Ar}); 126,15(C_{6a}, C_{Ar}); 122,89(4C_{Ar}); 112,79(C_{3a}); 21,30(CH₃).

3-(4-chlorophényl)-1-phénylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione (86)



MM = 323,05 g/mol

Le composé **81** est préparé à partir du 4-chlorobenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants .

Aspect : solide gris clair

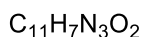
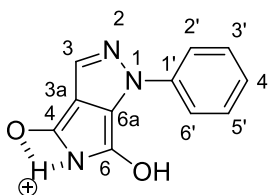
PF : 84-86°C

Rdt : 72%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10 (s, OH) ; 7,86 – 6,8 (m, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144,43 (C_3); 140,99 (C_4 , C_6); 135,82 (C_{Ar}); 134,71 (CCl); 130,93 (C_{Ar}); 129,47 (4C_{Ar}); 128,82 (2C_{Ar}); 127,26 ($\text{C}_{6\text{a}}$, C_{Ar}); 122,29 (2C_{Ar}); 112,79 ($\text{C}_{3\text{a}}$).

1-phénylpyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6(1H,5H)-dione (88)



MM = 213,05 g/mol

Le composé **82** est préparé à partir du 4-chlorobenzaldéhyde et furan-2,4-dione, selon le mode opératoire général décrit ci-dessus pour les réactions multicomposants.

Aspect : solide beige

PF : 151-53°C

Rdt : 40%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,43 (s, OH) ; 7,71 (s, H); 7,46 – 6,6 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144,81 (C_4 , C_6); 138,48 ($\text{C}_{1'}$); 137,56 (C_3); 129,47 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$); 126,15 (C_{6a} , $\text{C}_{4'}$); 124,8 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$); 112,79 (C_{3a}).